

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA

Maiquel Juliano Rodrigues de Oliveira

UM MODELO SIR COM DUAS CEPAS CIRCULANTES

Santa Maria, RS
2023

Maiquel Juliano Rodrigues de Oliveira

UM MODELO SIR COM DUAS CEPAS CIRCULANTES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática, Área de Concentração em Matemática Aplicada, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Matemática**. Defesa realizada por videoconferência.

Orientador: Prof. Luiz Alberto Díaz Rodrigues

Coorientadora: Prof.^a Diomar Cristina Mistro

Santa Maria, RS
2023

Rodrigues de Oliveira, Maiquel Juliano
UM MODELO SIR COM DUAS CEPAS CIRCULANTES / Maiquel
Juliano Rodrigues de Oliveira.- 2023.
54 p.; 30 cm

Orientadora: Luiz Alberto Diaz Rodrigues
Coorientadora: Diomara Cristina Mistro
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Matemática, RS, 2023

1. Epidemiologia 2. Modelo SIR endêmico 3. Modelo SIR
com duas cepas I. Diaz Rodrigues, Luiz Alberto II.
Mistro, Diomara Cristina III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, MAIQUEL JULIANO RODRIGUES DE OLIVEIRA, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Maiquel Juliano Rodrigues de Oliveira

UM MODELO SIR COM DUAS CEPAS CIRCULANTES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática, Área de Concentração em Matemática Aplicada, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Matemática**.

Aprovado em 27 de outubro de 2023:

Luiz Alberto Díaz Rodrigues, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Diomar Cristina Mistro, Dra. (UFSM)
(Coorientadora)

Laécio Carvalho de Barros, Dr. (UNICAMP)

Silvia Barcelos Machado, Dra. (UNIPAMPA)

Santa Maria, RS
2023

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Paulo Delci de Oliveira (*in memoriam*) e Lucila Rodrigues, pois sem eles não estaria nesse mundo e por sempre me incentivaram aos estudos. A minha esposa e professores da graduação e mestrado que me incentivaram ao decorrer da minha caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por essa e todas as outras oportunidades que me deu e que irá me dar ao longo da minha jornada. Em seguida minha mãe, Lucila Rodrigues, por ter me dado a vida e ser uma mulher forte, dedicada e inspiração de ser o que sou hoje, por todo apoio e auxílio durante toda a minha jornada acadêmica. A minha irmã, Ana Paula, que sempre torceu por mim.

A Professora Lecir Dorneles, que me ajudou, incentivou e acreditou em mim, sendo uma excelente professora durante a graduação e permaneceu me apoiando no processo de seleção para o mestrado.

A Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, ao centro de Ciências Naturais e Exatas - CCNE e ao Programa de Pós-Graduação em Matemática - PPGMat, por terem me proporcionado uma formação de qualidade e uma avanço nos meus estudos.

Ao meu orientador, Professor Luiz Alberto Díaz Rodrigues, por todo o conhecimento compartilhado, pela paciência no período de desenvolvimento desta pesquisa e por tê-la orientado com maestria.

Aos professores de todas as disciplinas que cursei, que agregaram com seu conhecimento... Professor Fernando Tura, que sempre foi solícito, sanando eventuais dúvidas ainda na etapa de seleção do mestrado; ao Professor Maurício Fronza da Silva pelas suas aulas de Análise no RN e seu olhar humano para nós alunos e a Professora Diomar, pelo conhecimento compartilhado nas aulas de Biomatemática.

Por último e não menos importante, a minha esposa Ana Luiza Mahl, que tanto na graduação me incentivou a continuar meus estudos, sendo uma das pessoas responsáveis por ter ingressado no mestrado e me ajudado ao longo da minha caminhada, fazendo dessa conquista não apenas minha.

Os sonhos são como uma bússola, indicando os caminhos que seguiremos e as metas que queremos alcançar. São eles que nos impulsionam, nos fortalecem e nos permitem crescer.

(Augusto Cury)

RESUMO

UM MODELO SIR COM DUAS CEPAS CIRCULANTES

AUTOR: Maiquel Juliano Rodrigues de Oliveira

Orientador: Luiz Alberto Díaz Rodrigues

Coorientadora: Diomar Cristina Mistro

Para compreender a evolução de muitas doenças como a influenza e a COVID-19, por exemplo, é necessário considerar a presença de múltiplas cepas do patógeno. Modelos com múltiplas cepas do agente causador da doença podem ser usados para identificar as cepas dominantes e assim desenhar estratégias de controle mais eficientes. Neste trabalho, partindo do modelo SIR com dinâmica vital, estudamos a dinâmica de uma doença na qual há duas cepas do patógeno. Como em um modelo de Ecologia, as cepas competem por um recurso comum, neste caso, os suscetíveis. Mostramos que, quando há imunidade cruzada completa, a cepa que apresenta maior número reprodutivo básico será a cepa dominante. A coexistência das duas cepas é impossível, neste caso. Em seguida, apresentamos um modelo que considera indiretamente a mutação do patógeno. Uma fração dos infectados pela cepa 1 é transferida para a classe dos infectados pela cepa 2. Concluímos que este mecanismo possibilita a coexistência das duas cepas.

Palavras-chave: Epidemiologia. Modelo SIR endêmico. Modelos SIR com duas cepas.

ABSTRACT

A SIR MODEL WITH TWO CIRCULATING STRAINS

AUTHOR: Maiquel Juliano Rodrigues de Oliveira

ADVISOR: Luiz Alberto Díaz Rodrigues

CO-ADVISOR: Diomar Cristina Mistro

To understand the evolution of many diseases such as influenza and COVID-19, for example, it is necessary to consider the presence of multiple strains of the pathogen. Models with multiple strains of the disease-causing agent can be used to identify the dominant strains and thus design more efficient control strategies. In this work, using the SIR model with vital dynamics, we study the dynamics of a disease in which there are two strains of the pathogen. As in ecological models, the strains compete for a common resource, in this case, susceptibles. We show that when there is complete cross-immunity, the strain with the highest basic reproductive number will be the dominant strain. The coexistence of the two strains is impossible in this case. We then present a model that indirectly considers the mutation of the pathogen. A fraction of the infected by strain 1 is transferred to the class of those infected by strain 2. We conclude that this mechanism makes it possible for the two strains to coexist.

Keywords: Epidemiology. Endemic SIR model. Two-strain SIR model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma representando o modelo SIR com dinâmica vital.	14
Figura 2 – Nulóclinas do sistema (2.10) com $R_0 = 5$ e $\delta = 0,1$. A curva verde corresponde à s -nulóclina e a curva azul, à i -nulóclina.	18
Figura 3 – Campo de direções do sistema (2.10).	19
Figura 4 – Trajetórias no Plano de fase do sistema 2.10) para $R_0 = 5$ e $\delta = 0,1$. .	19
Figura 5 – Nulóclinas do sistema (2.10) para $R_0 = 0,85$	20
Figura 6 – Campo de direções do sistema (2.10) para $R_0 = 0,85$	20
Figura 7 – Trajetórias no Plano de fase do sistema (2.10) para $R_0 = 0,85$ e $\delta = 0,1$	21
Figura 8 – Parábola $R_0^2\delta^2 - 4R_0\delta + 4\delta$ confeccionada no <i>software</i> Geogebra.	23
Figura 9 – Fração de suscetíveis (azul), infecciosos (tracejado) e removidos (verde) ao longo do tempo para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 2,5$	24
Figura 10 – (a) Plano de fase (s, i) e (b) espaço de fase (s, i, r) , para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 2,5$	25
Figura 11 – Fração de suscetíveis (azul), infecciosos (tracejado) e removidos (verde) ao longo do tempo para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 0,9$	26
Figura 12 – (a) Plano de fase (s, i) e (b) espaço de fase (s, i, r) , para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 0,9$	26
Figura 13 – Fluxograma do modelo SIR com dinâmica vital e vacinação.	27
Figura 14 – Nulóclinas do modelo SIR com vacinação.	29
Figura 15 – Solução do sistema (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,75$: suscetíveis (azul), infecciosos (laranja) e recuperados (verde).	31
Figura 16 – Plano de fase do modelo (13) e espaço de fase do modelo (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,75$	32
Figura 17 – Solução do sistema (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,2$: suscetíveis (azul), infecciosos (laranja) e recuperados (verde).	33
Figura 18 – Plano de fase do modelo (13) e espaço de fase do modelo (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,2$	33
Figura 19 – Fluxograma do modelo SIR com duas cepas.	34
Figura 20 – s, i_1 e i_2 em função do tempo t para $\delta = 0,07$, $\alpha = 0,6$. (a) $R_0^1 > R_0^2$ e (b) $R_0^2 > R_0^1$	39
Figura 21 – Solução do sistema (3.4) no espaço de fase s, i_1, i_2 com (a) $R_0^1 > R_0^2$ e (b) $R_0^2 > R_0^1$	39
Figura 22 – Solução do sistema (3.4) para diferentes condições iniciais: (a) $s(0) = 0,89$, $i_1(0) = 0,065$ e $i_2(0) = 0,045$ representadas pelas curvas tracejada e, (b) $s(0) = 0,9909$, $i_1(0) = 0,001115$ e $i_2(0) = 0,07985$ curvas	

contínuas.	40
Figura 23 – População de infectados pela cepa 1 (vermelho) e infectados pela cepa 2 (curva laranja) para $R_0^2 > R_0^1$, $\alpha = 0,6$ e $\delta = 0,07$. Para esses valores dos parâmetros, a condição (3.12) é satisfeita.	41
Figura 24 – Fluxograma do modelo SIR com duas cepas com mutação.	42
Figura 25 – Variação da densidade de infecciosos de equilíbrio em função de (a) R_0^1 e (b) R_0^2 . Em vermelho, os infectados pela cepa 2 enquanto em azul, os infectados pela cepa 1. Os parâmetros foram fixados em $\delta = 0,5$; $\varepsilon = 0,8$; $k = 2,3$. Em (a) consideramos $R_0^2 = 1,1$, enquanto em (b) consideramos $R_0^1 = 1,5$	47
Figura 26 – Variação da densidade de infecciosos de equilíbrio em função de ε . Em vermelho, os infectados pela cepa 2 enquanto em azul, os infectados pela cepa 1. Os parâmetros foram fixados em $\delta = 0,5$; $\varepsilon = 0,8$; $k = 2,3$; $R_0^1 = 1,5$; $R_0^2 = 1,1$	48
Figura 27 – Regiões, no espaço de parâmetros R_0^1, R_0^2 , nas quais o sistema apresenta diferentes comportamentos. Com parâmetros na região azul, o equilíbrio livre da doença é estável. O equilíbrio de dominância da cepa 2 é estável para parâmetros na região rosa enquanto o equilíbrio de coexistência é estável presumivelmente na região amarela.	50
Figura 28 – Solução do sistema (4.10) para $\delta = 0,07$, $k = 0,6$, $\varepsilon = 0,1$, $R_0^1 = 2,8$ e $R_0^2 = 2,2$. A curva preta mostra os suscetíveis, a vermelha indica os infectados com a cepa 1 e a verde, os infectados com a cepa 2.	51
Figura 29 – População de infectados pela cepas 1 e 2 do modelo (4.10) para $\delta = 0,07$, $k = 0,6$, $\varepsilon = 0,1$: (a) $R_0^1 = 1,5$ e $R_0^2 = 0,9$ e, (b) $R_0^1 = 2,0$ e $R_0^2 = 2,5$. A curva vermelha indica os infectados com a cepa 1 e a verde, os infectados com a cepa 2.	51

LISTA DE SÍMBOLOS

$S(\tau)$	Número de suscetíveis
$I(\tau)$	Número de infectados
$R(\tau)$	Número de recuperados
N	Tamanho total da população
$I_1(\tau)$	Número de infectados pela cepa 1
$I_2(\tau)$	Número de infectados pela cepa 2
$s(t)$	Fração de suscetíveis adimensionalizado
$i(t)$	Fração de infectados adimensionalizado
$r(t)$	Fração de recuperados adimensionalizado
$i_1(t)$	Fração de infectados pela cepa 1 adimensionalizado
$i_2(t)$	Fração de infectados pela cepa 2 adimensionalizado
bN	Taxa de natalidade
b	Taxa de mortalidade
β	Taxa de infectados
γ	Taxa de recuperados
p	Fração da população vacinada
β_1	Taxa de infectados pela cepa 1
β_2	Taxa de infectados pela cepa 2
γ_1	Taxa de recuperados pela cepa 1
γ_2	Taxa de recuperados pela cepa 2
m_1	Taxa de mortalidade pela cepa 1
m_2	Taxa de mortalidade pela cepa 2
R_0	Número reprodutivo básico
R_0^1	Número reprodutivo básico da cepa 2

R_0^2	Número reprodutivo básico da cepa 2
α	Taxa de mutação da cepa 1 para a cepa 2
i_1^*	Taxa de infecção da cepa 2 com mutação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	MODELO SIR	14
2.1	MODELO SIR COM DINÂMICA VITAL	14
2.1.1	Adimensionalização do sistema	15
2.1.2	Soluções de equilíbrio e sua estabilidade	17
2.1.3	Plano de fase	18
2.1.4	Análise de estabilidade	21
2.1.5	Simulação numérica	24
2.2	MODELO SIR COM DINÂMICA VITAL E VACINAÇÃO	27
2.2.1	Adimensionalização do sistema	27
2.2.2	Soluções de equilíbrio	28
2.2.3	Análise de estabilidade linear e plano de fase	29
2.2.4	Simulação	30
3	MODELO SIR COM DUAS CEPAS	34
3.1	ADIMENSIONALIZAÇÃO	35
3.2	SOLUÇÕES DE EQUILÍBRIO	35
3.3	DETERMINANDO R_0 A PARTIR DO CRITÉRIO DE ESTABILIDADE DO EQUILÍBRIO LIVRE DA DOENÇA	36
3.4	ESTABILIDADE DO EQUILÍBRIO DE DOMINÂNCIA DA CEPA 1	37
3.5	SIMULAÇÕES	38
4	MODELO SIR DE DUAS CEPAS COM MUTAÇÃO	42
4.1	ADIMENSIONALIZAÇÃO	43
4.2	DETERMINANDO R_0 A PARTIR DO CRITÉRIO DE ESTABILIDADE DO EQUILÍBRIO LIVRE DA DOENÇA	44
4.3	SOLUÇÕES DE EQUILÍBRIO	45
4.4	ESTABILIDADE DO EQUILÍBRIO DE DOMINÂNCIA DA CEPA 2	48
4.5	SIMULAÇÕES	50
5	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1 INTRODUÇÃO

O surgimento de novas doenças infecciosas e o ressurgimento de outras têm sido um dos principais problemas de saúde pública e causa de mortalidade nos países em desenvolvimento. Doenças como dengue, zika e chikungunya, transmitida pelo *Aedes aegypti*, cólera, febre amarela, influenza, SARS e, muito recentemente, a COVID-19, são exemplos de infecções que causaram grande mortalidade e têm sido objeto de estudo de profissionais de diversas áreas da ciência. De fato, as mudanças climáticas, a degradação de ecossistemas, o aquecimento global e o aumento das conexões internacionais entre as pessoas fornecem um ambiente propício para o surgimento de novas doenças (BRAUER; CASTILLO-CHAVEZ, 2012; HETHCOTE, 2000).

A pandemia de COVID-19 mostrou a relevância do estudo dos modelos matemáticos em Epidemiologia. A análise matemática desenvolvida pelo grupo do Imperial College de Londres, liderado por Neil Ferguson, conseguiu mudar a política de saúde adotada pelo Reino Unido que, no enfrentamento da pandemia, pretendia utilizar a chamada “imunidade de rebanho”. A partir dos resultados desses estudos, que apontavam para um colapso no sistema de saúde, o Reino Unido decidiu implementar o isolamento social dos cidadãos. Motivados pela experiência da pandemia, um grande número de pesquisadores em todo o mundo envolveu-se com modelos epidemiológicos. Atualmente, um grande número de modelos têm sido criados e analisados. Além disso, as sucessivas epidemias de influenza e a transformação da COVID-19 em doença endêmica, mostram a importância do estudo da evolução de múltiplas cepas ou variantes de um patógeno.

Kermack e McKendrick criaram em seu artigo clássico, de 1927, as bases dos modelos matemáticos em Epidemiologia. Apesar de mais complexos e sofisticados, os modelos atuais utilizam suas ideias como ferramentas básicas na formulação de modelos para as mais diversas doenças (BRITTON, 2003). São ferramentas importantes para a análise do espalhamento de doenças. São capazes de testar hipóteses e estratégias que, de outra forma, seriam impossíveis de serem avaliadas. Através dos modelos, que podem ser dos mais variados tipos, programas de vacinação e planos de controles de epidemias podem ser planejados, comparados e avaliados antes de sua implementação (KEELING; ROHANI, 2008; HETHCOTE, 2000).

Nesse trabalho, fazemos uma revisão do modelo SIR com dinâmica vital (Capítulo 2) e analisamos um modelo SIR com duas cepas de um patógeno causador de uma infecção (Capítulo 3). Um modelo que inclui a mutação do patógeno também é estudado no Capítulo 4. Finalmente, nas Conclusões, discutimos os resultados dos modelos apresentados.

2 MODELO SIR

2.1 MODELO SIR COM DINÂMICA VITAL

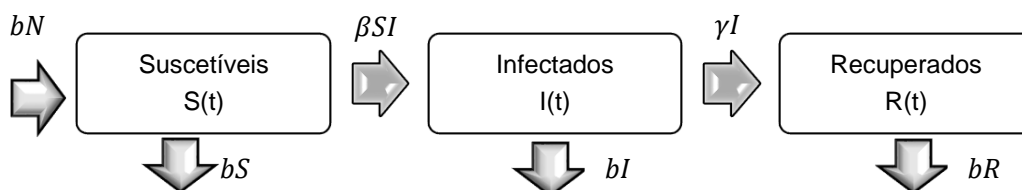
No modelo suscetível-infectado-recuperado (conhecido como modelo SIR), a propagação de uma determinada doença infecciosa é ocasionada por contato direto entre uma pessoa infecciosa com outra suscetível. Após o período infeccioso, as pessoas passam para a classe dos removidos, por adquirir alguma imunidade ou por evoluírem a óbito. Uma doença exemplo desta situação é o sarampo, que possui uma taxa de contágio muito grande, em que a infecção ocorre de um indivíduo infectado para um suscetível. No modelo SIR, a população é dividida nas seguintes classes de acordo com seu status em relação à doença:

- a) Suscetíveis (S), indivíduos que são saudáveis, mas podem contrair a doença;
- b) Infecciosos (I), indivíduos que contraíram a doença e podem transmiti-la;
- c) Removidos (R), indivíduos que deixam a classe dos infecciosos por adquirirem imunidade.

O modelo SIR com dinâmica vital é utilizado para grandes períodos de tempo, tal como meses ou até anos. Para isso, utiliza-se como base o modelo anterior, em que se tem a população separada por suscetíveis (S), infectados (I) e recuperados (R). Porém agora, a classe de recuperados será utilizada apenas para pessoas recuperadas da doença e que obtiveram imunidade. Além disso, considera-se a população aberta com um tamanho total N constante, se e somente se, sob presunções das taxas de natalidade e mortalidade. Os recém-nascidos são incluídos na classe dos suscetíveis, isto é, não há transmissão vertical (de mãe para filho).

Nesse sentido, o fluxograma da Figura 1 representa o modelo SIR com dinâmica vital, em que as setas indicam o fluxo de entrada e saída de cada classe. Os parâmetros bN , b , β e γ são, respectivamente, a taxa de natalidade, taxa de mortalidade, taxa de infecção e taxa de recuperação.

Figura 1 – Fluxograma representando o modelo SIR com dinâmica vital.



Fonte: Adaptado de Britton (2003), Keeling e Rohani (2008).

As equações que descrevem a dinâmica representada no fluxograma da Figura 1 são:

$$\begin{cases} \frac{dS}{d\tau} = bN - \beta SI - bS, \\ \frac{dI}{d\tau} = \beta SI - \gamma I - bI, \\ \frac{dR}{d\tau} = \gamma I - bR, \end{cases} \quad (2.1)$$

onde b , β e γ são constantes positivas. O modelo fica completo com as seguintes condições iniciais:

$$S(0) = S_0, \quad I(0) = I_0, \quad \text{e} \quad R(0) = 0. \quad (2.2)$$

O número de indivíduos que se tornam infecciosos por unidade de tempo é denominado incidência da doença. Neste modelo, consideramos a incidência proporcional ao produto de S e I , isto é, βSI , conhecida como lei de ação das massas. Em outras palavras, os encontros de suscetíveis e infecciosos são descritos pelo produto das densidades das populações. Isto significa que estamos supondo que a população está homogeneamente distribuída, de modo que todos os indivíduos têm a mesma probabilidade de adquirir a infecção.

Os indivíduos infectados se recuperam a uma taxa constante γ . Desse modo, γI infecciosos deixam a classe I por unidade de tempo.

A taxa de nascimentos é igual à taxa de mortalidade. Assim, como não há transmissão vertical, bN representa a taxa de nascimentos e bS , bI e bR descrevem a taxa de mortalidade de suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente.

Considerando $N(\tau) = S(\tau) + I(\tau) + R(\tau)$ o tamanho total da população, podemos ver que

$$\frac{dS}{d\tau} + \frac{dI}{d\tau} + \frac{dR}{d\tau} = bN - bS - bI - bR = 0. \quad (2.3)$$

Como $\frac{dN}{d\tau} = 0$, segue que N , o tamanho total da população, é constante.

2.1.1 Adimensionalização do sistema

Para adimensionalizar o sistema (2.1), fazemos a seguinte mudança de variáveis:

$$s = \frac{S}{N}, \quad i = \frac{I}{N} \quad \text{e} \quad r = \frac{R}{N}. \quad (2.4)$$

Para adimensionalizar o tempo, usamos o tempo de permanência na classe I . Isto é,

$$t = (\gamma + b)\tau, \quad (2.5)$$

pois $\frac{1}{\gamma + b}$ é o tempo que um infectado mantém-se na classe I .

Substituindo as novas variáveis nas equações do sistema (2.1), temos:

$$\begin{aligned}\frac{d(sN)}{d\left(\frac{t}{\gamma + b}\right)} &= bN - \beta sNiN - bsN, \\ \frac{d(iN)}{d\left(\frac{t}{\gamma + b}\right)} &= \beta sNiN - \gamma iN - biN, \\ \frac{d(rN)}{d\left(\frac{t}{\gamma + b}\right)} &= \gamma iN - brN.\end{aligned}$$

Fazendo as simplificações, obtemos

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \frac{b}{\gamma + b} - \frac{\beta Nsi}{\gamma + b} - \frac{bs}{\gamma + b}, \\ \frac{di}{dt} &= \frac{\beta Nsi}{\gamma + b} - \frac{i(\gamma + b)}{\gamma + b}, \\ \frac{dr}{dt} &= \frac{\gamma i}{\gamma + b} - \frac{br}{\gamma + b}.\end{aligned}$$

Fazendo $R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + b}$ e $\delta = \frac{b}{\gamma + b}$, chegamos ao sistema SIR endêmico adimensionalizado

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \delta(1 - s) - R_0si, \\ \frac{di}{dt} = i(R_0s - 1), \\ \frac{dr}{dt} = (1 - \delta)i - \delta r. \end{cases} \quad (2.6)$$

Para completar a formulação matemática, devem-se estabelecer as condições iniciais: $s(0) = s_0 > 0$, $i(0) = i_0 > 0$ e $r(0) = 0$. Assim, a conservação da população resulta agora em:

$$s(t) + i(t) + r(t) = 1. \quad (2.7)$$

O modelo não depende dos parâmetros N , β , γ e b separadamente, mas do parâmetro adimensional $R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + b}$, chamado número reprodutivo básico. Sabe-se que βN é a taxa na qual um infectado causa novas infecções nos suscetíveis. O tempo que um infeccioso permanece em sua classe é $\frac{1}{(\gamma + b)}$. Deste modo, $\frac{\beta N}{(\gamma + b)}$

é o número médio de novas infecções causadas um por único infeccioso, em uma população totalmente suscetível, durante o tempo que permanece com a infecção (BRITTON, 2003; EDELSTEIN-KESHET, 2005).

Para determinar se irá ocorrer uma epidemia, devemos impor que a taxa de variação dos infecciosos seja positiva em $t = 0$. Isto é,

$$\left. \frac{di}{dt} \right|_{t=0} = (R_0 s_0 - 1) i_0 > 0 \quad \text{se} \quad s_0 > \frac{1}{R_0},$$

e

$$\left. \frac{di}{dt} \right|_{t=0} = (R_0 s_0 - 1) i_0 < 0 \quad \text{se} \quad s_0 < \frac{1}{R_0}. \quad (2.8)$$

Assim, se $s_0 < \frac{1}{R_0}$, $i(t)$ será decrescente para todo t , pois $\frac{ds}{dt} < 0$ para $s > s_0$. Neste caso, $i_0 > i(t)$ e $\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 0$. Assim, a epidemia não ocorre. Se, por outro lado, $s_0 > \frac{1}{R_0}$ então $i(t)$ cresce inicialmente e a epidemia acontecerá. Isto define uma densidade mínima de suscetíveis para que ocorra uma epidemia, conhecida como limiar epidêmico que, em termos dimensionais, pode ser escrito como

$$S_0 > \frac{\gamma + b}{\beta}. \quad (2.9)$$

Como a população é constante, podemos determinar $r(t)$ fazendo $r(t) = N - s(t) - i(t)$ e assim, estudar o sistema mais simples com duas equações

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \delta(1 - s) - R_0 s i, \\ \frac{di}{dt} = i(R_0 s - 1). \end{cases} \quad (2.10)$$

2.1.2 Soluções de equilíbrio e sua estabilidade

Para determinar as soluções de equilíbrios do sistema (2.10), fazemos

$$\frac{ds}{dt} = 0 \Leftrightarrow \delta(1 - s) - R_0 s i = 0 \quad (2.11)$$

e

$$\frac{di}{dt} = 0 \Leftrightarrow (R_0 s - 1) i = 0. \quad (2.12)$$

De (2.11),

$$i = \frac{\delta(1 - s)}{R_0 s}, \quad (2.13)$$

e, de (2.12),

$$i = 0 \text{ ou } s = \frac{1}{R_0}. \quad (2.14)$$

Fazendo $i = 0$ em (2.13), encontramos o equilíbrio livre da doença

$$(s_1^*, i_1^*) = (1, 0). \quad (2.15)$$

Substituindo $s = \frac{1}{R_0}$ em (2.13), chegamos ao equilíbrio endêmico

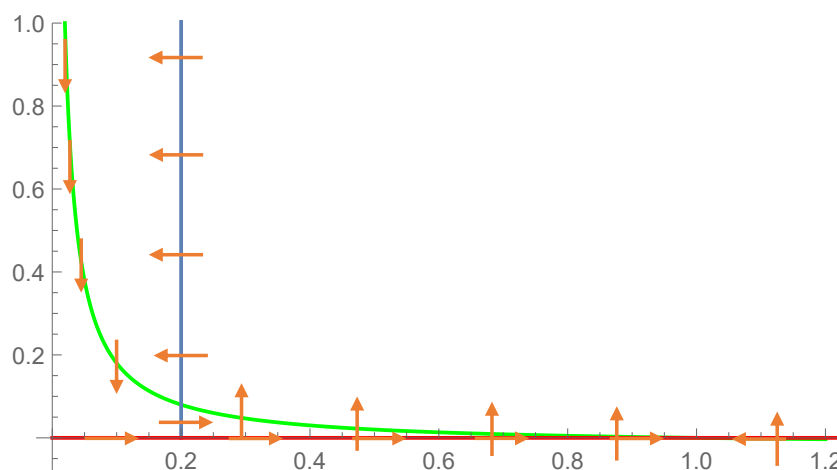
$$(s_2^*, i_2^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \delta \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \right), \quad (2.16)$$

que é biologicamente viável para $R_0 > 1$.

2.1.3 Plano de fase

Para construir o plano de fase do sistema (2.10), partimos do esboço das nulóclinas que são as curvas no plano (s, i) onde $\frac{ds}{dt} = 0$ ou $\frac{di}{dt} = 0$. A Figura 2 mostra as curvas (2.11) e (2.12) correspondentes às s -nulóclinas (verde) e i -nulóclinas (azul), respectivamente. Sobre as s -nulóclinas não há variação na direção de s e, portanto, o fluxo passa verticalmente sobre elas. Por outro lado, sobre as i -nulóclinas, o fluxo é somente horizontal pois não há variação na direção i (ver Figura 2). No plano de fase, os pontos de equilíbrio correspondem às intersecções das s -nulóclinas com as i -nulóclinas. O sentido das setas no plano de fase, são determinados pelo sinal da derivada correspondente.

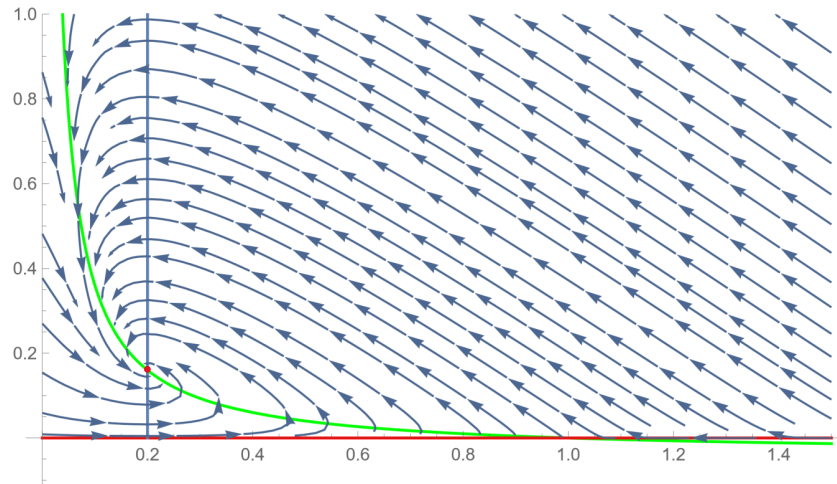
Figura 2 – Nulóclinas do sistema (2.10) com $R_0 = 5$ e $\delta = 0,1$. A curva verde corresponde à s -nulóclina e a curva azul, à i -nulóclina.



Fonte: Autor (2023).

O campo de direções do sistema (2.10) para $R_0 > 1$ pode ser visto na Figura 3. Como as soluções tangenciam as setas no plano de fase, a Figura 3 permite visualizar como serão as trajetórias das soluções para diferentes condições iniciais e inferir sobre a estabilidade dos equilíbrios.

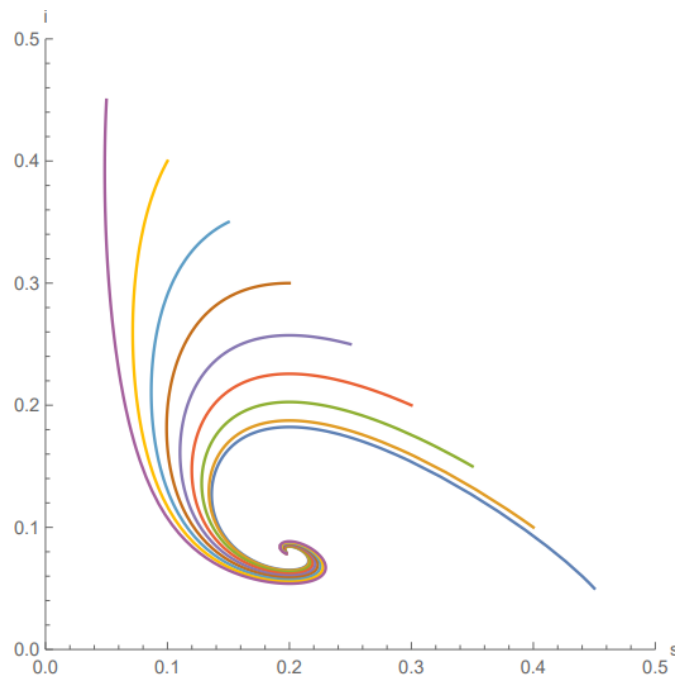
Figura 3 – Campo de direções do sistema (2.10).



Fonte: Autor (2023).

As soluções do sistema, obtidas numericamente através do *software* Mathematica 10, para diferentes valores das condições iniciais estão plotadas na Figura 4.

Figura 4 – Trajetórias no Plano de fase do sistema 2.10) para $R_0 = 5$ e $\delta = 0, 1$.

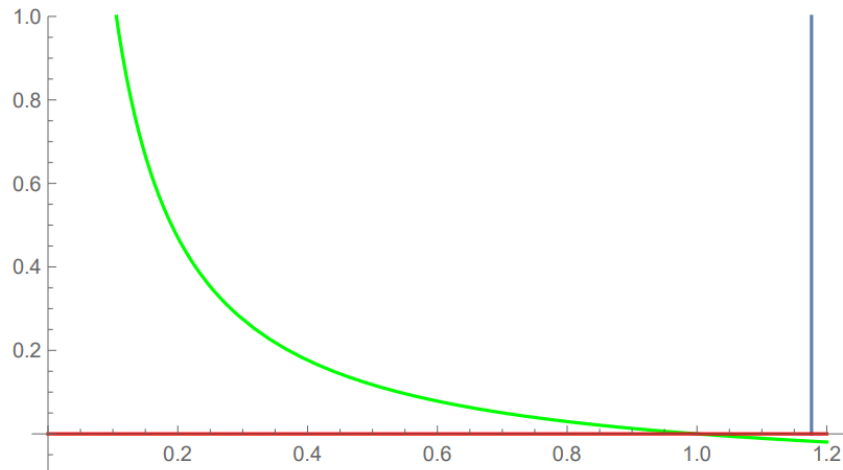


Fonte: Autor (2023).

Para $R_0 < 1$, o ponto de equilíbrio endêmico não existe. Neste caso, a s -nuloclina

não intercepta o gráfico da i -nuloclina no primeiro quadrante (Figura 5). O único ponto de equilíbrio, neste caso, é o equilíbrio livre da doença.

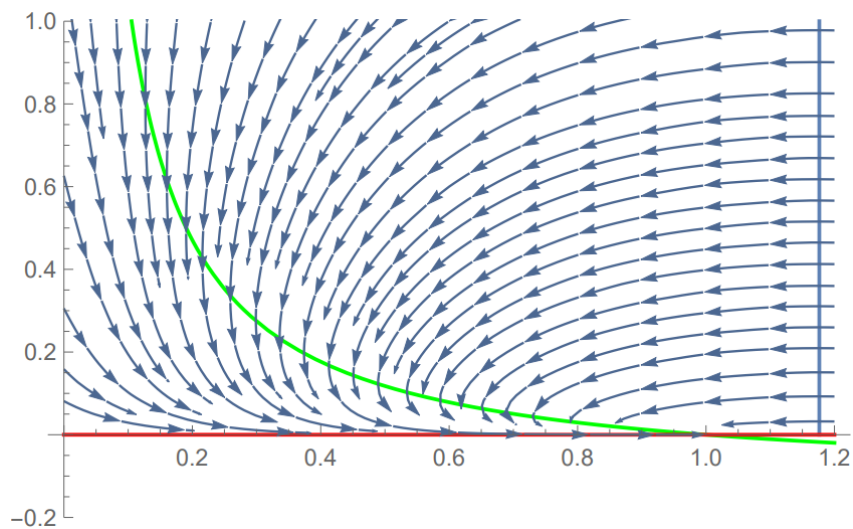
Figura 5 – Nulóclinas do sistema (2.10) para $R_0 = 0,85$.



Fonte: Autor (2023).

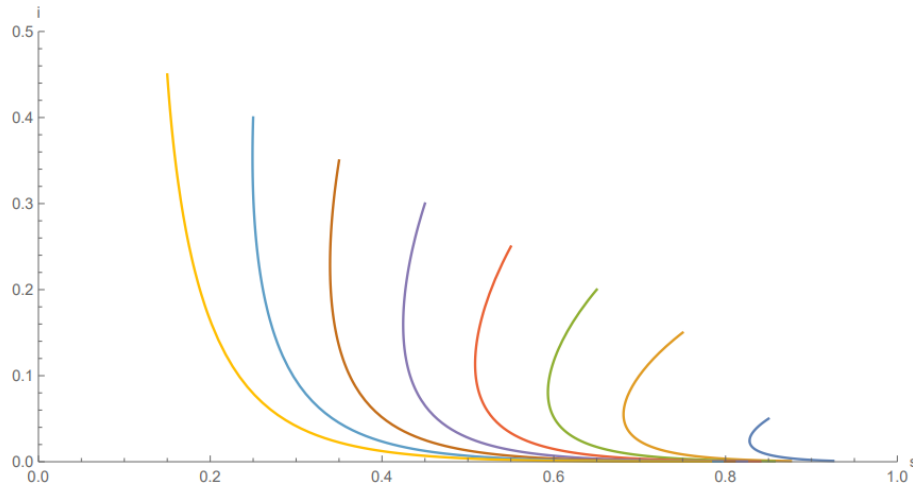
As Figuras 6 e 7 ilustram, respectivamente, o campo de direções e plano de fase do sistema (2.10) para $R_0 = 0,85$. Fica evidente que o único ponto de equilíbrio agora é $(1, 0)$, para o qual, todas as soluções convergem.

Figura 6 – Campo de direções do sistema (2.10) para $R_0 = 0,85$.



Fonte: Autor (2023).

Figura 7 – Trajetórias no Plano de fase do sistema (2.10) para $R_0 = 0,85$ e $\delta = 0,1$.



Fonte: Autor (2023).

2.1.4 Análise de estabilidade

Vamos aproximar o retrato de fase do sistema não-linear (2.10) próximo a uma solução de equilíbrio, por um sistema linear.

O sistema (2.10) tem a forma geral

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = f(s, i) \\ \frac{di}{dt} = g(s, i) \end{cases}, \quad (2.17)$$

em que $f(s, i)$ e $g(s, i)$ são as funções que definem o sistema.

Consideremos $u = s - s^*$ e $v = i - i^*$ componentes de uma perturbação em torno do equilíbrio (s^*, i^*) , que evoluem de acordo com o sistema linearizado

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial s} & \frac{\partial f}{\partial i} \\ \frac{\partial g}{\partial s} & \frac{\partial g}{\partial i} \end{pmatrix}_{(s^*, i^*)} \cdot \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}, \quad (2.18)$$

em que a matriz

$$J_{(s^*, i^*)} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial s} & \frac{\partial f}{\partial i} \\ \frac{\partial g}{\partial s} & \frac{\partial g}{\partial i} \end{pmatrix}_{(s^*, i^*)} \quad (2.19)$$

é a matriz jacobiana do sistema (2.17) calculada no equilíbrio (s^*, i^*) .

O equilíbrio (s^*, i^*) é dito linearmente assintoticamente estável quando os au-

tovalores $\lambda_{1,2}$ de $J_{(s^*,i^*)}$ tiverem parte real negativa. Isto garante que as perturbações irão diminuir com tempo e assim, o equilíbrio é estável. De acordo com o Critério de Routh-Hurwitz¹ (EDELSTEIN-KESHET, 2005; MURRAY, 2002), os dois autovalores possuem parte real negativa quando

$$\det J_{(s^*,i^*)} > 0 \quad \text{e} \quad \text{Tr}J_{(s^*,i^*)} < 0. \quad (2.20)$$

Sendo assim, a matriz Jacobiana do sistema (2.10) é dada por:

$$J(s, i) = \begin{pmatrix} -\delta - R_0 i & -R_0 s \\ R_0 i & R_0 s - 1 \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

Dessa forma, calculamos a estabilidade do equilíbrio livre da doença considerando

$$J_{(1,0)} = \begin{pmatrix} -\delta & -R_0 \\ 0 & R_0 - 1 \end{pmatrix}. \quad (2.22)$$

Com isso, os autovalores da matriz Jacobiana são $\lambda_1 = -\delta$, $\lambda_2 = R_0 - 1$. Se:

1. $R_0 < 1$, o equilíbrio livre da doença é estável, já que os dois autovalores são negativos;
2. $R_0 > 1$, o equilíbrio é instável.

Agora, calculando a Jacobiana no equilíbrio endêmico (2.16):

$$\begin{aligned} J(s_2, i_2) &= \begin{pmatrix} -\delta - R_0 \cdot \delta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) & -R_0 \cdot \frac{1}{R_0} \\ R_0 \cdot \delta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) & R_0 \cdot \frac{1}{R_0} - 1 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -R_0 \delta & -1 \\ (R_0 - 1) \delta & 0 \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (2.23)$$

Neste caso, não é necessário calcular os autovalores na matriz. Sendo assim, consideramos traço (Tr) e o determinante (\det) da matriz para decidir sobre a estabilidade desse equilíbrio.

$\text{Tr}J = -R_0 \delta < 0$ e $\det J = (R_0 - 1) \delta > 0$, pois $R_0 > 1$. Com isso se pode afirmar que o equilíbrio (s_2^*, i_2^*) é estável quando $R_0 > 1$. Porém, ele pode ser um nó ou foco estável. Para distinguir qual tipo de equilíbrio, devemos decidir se o autovalor é real ou complexo:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2}, \quad (2.24)$$

¹Para informações mais detalhadas sobre o critério de Routh-Hurwitz, consulte Edelstein-Keshet (2005), Murray (2002), Strogatz (2000).

$$\Delta = \det J = \lambda_1 \cdot \lambda_2,$$

$$\tau = \text{Tr} J = \lambda_1 + \lambda_2.$$

1. Se o discriminante $\tau^2 - 4\Delta > 0$, os dois autovalores são reais e distintos negativos e, com isso, o equilíbrio é um nó estável;
2. Se o discriminante $\tau^2 - 4\Delta < 0$, os dois autovalores serão complexos com parte real negativa. Consequentemente, o equilíbrio é um foco estável.

Para $J_{(s_2^*, i_2^*)}$,

$$\tau^2 - 4\Delta = R_0^2 \delta^2 - 4R_0 \delta + 4\delta, \quad (2.25)$$

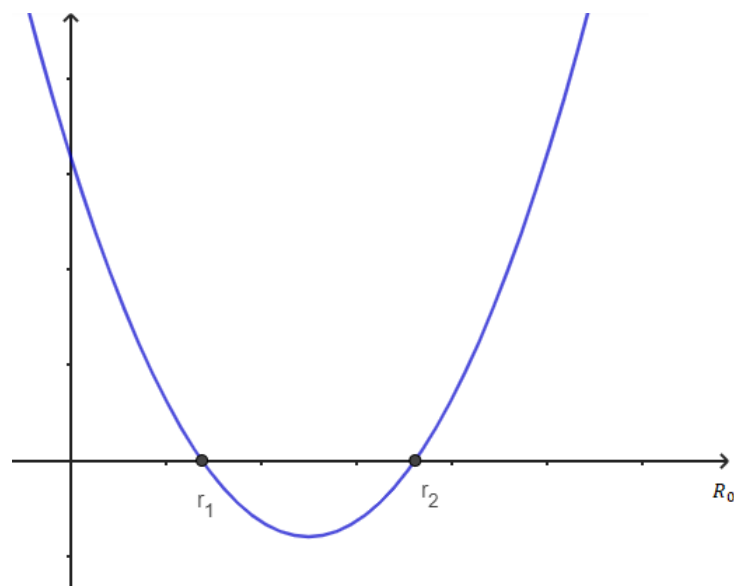
é uma função quadrática em R_0 , cujas raízes são dadas por:

$$r_{1,2} = \frac{2 \pm \sqrt{1 - \delta}}{\delta}. \quad (2.26)$$

Portanto, analisamos os sinais do discriminante a partir do gráfico da parábola (2.25), ilustrada na Figura 8 e, assim concluímos:

1. Quando $0 < R_0 < r_1$ ou $R_0 > r_2$, o equilíbrio (s_2^*, i_2^*) é um nó estável, pois o sinal do discriminante é positivo;
2. Para $r_1 < R_0 < r_2$, o equilíbrio (s_2^*, i_2^*) é um foco estável, pois o discriminante é negativo.

Figura 8 – Parábola $R_0^2 \delta^2 - 4R_0 \delta + 4\delta$ confeccionada no *software* Geogebra.



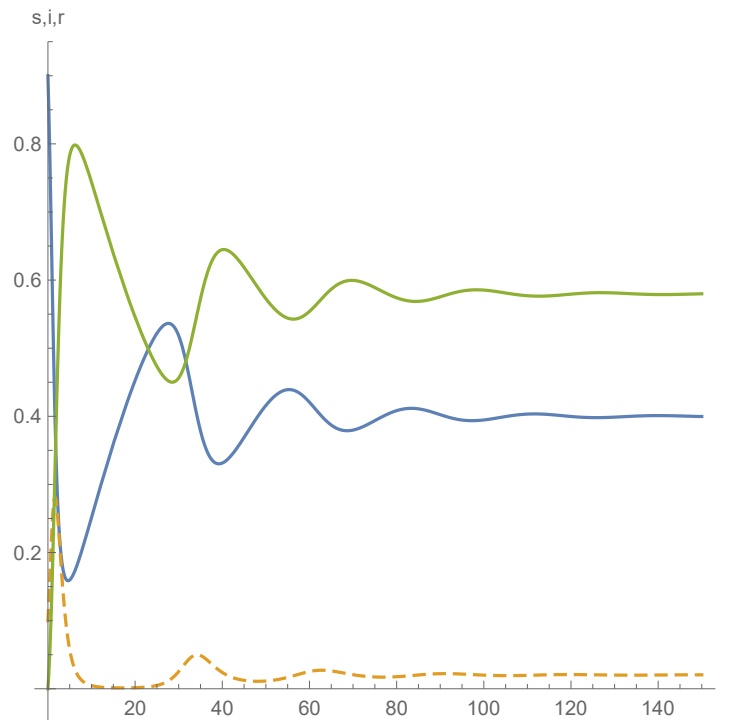
Fonte: Autor (2023).

2.1.5 Simulação numérica

Encontramos as soluções de (2.10) numericamente, através do *software* Mathematica 10. Fixamos $\delta = 0,0338$ e variamos R_0 , alterando a taxa de contato β .

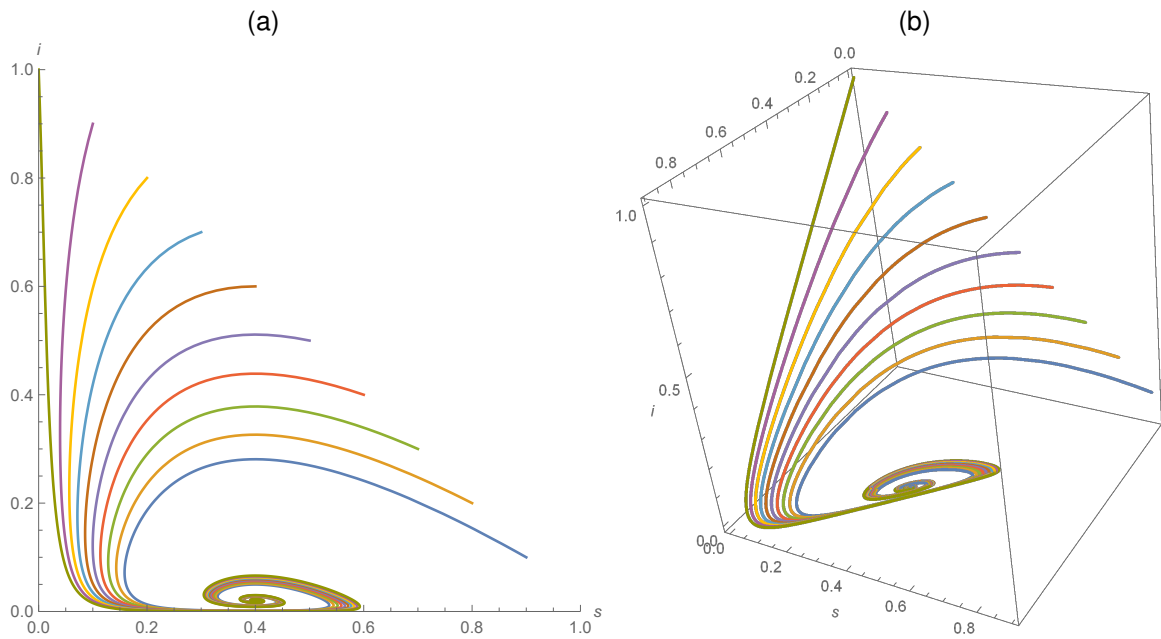
Na primeira simulação, ilustrada na Figura 9, utilizamos $R_0 = 2,5$. Esta figura mostra a variação com o tempo das populações de indivíduos suscetíveis, recuperados e infectados, representados respectivamente, pelas cores azul, verde e laranja (tracejado). Neste caso, o equilíbrio endêmico é um foco estável que é aproximado de maneira oscilatória. Na Figura 10(a) mostramos o plano de fase correspondente enquanto que, na Figura 10(b), o espaço de fase mostra também a população de removidos.

Figura 9 – Fração de suscetíveis (azul), infecciosos (tracejado) e removidos (verde) ao longo do tempo para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 2,5$.



Fonte: Autor (2023).

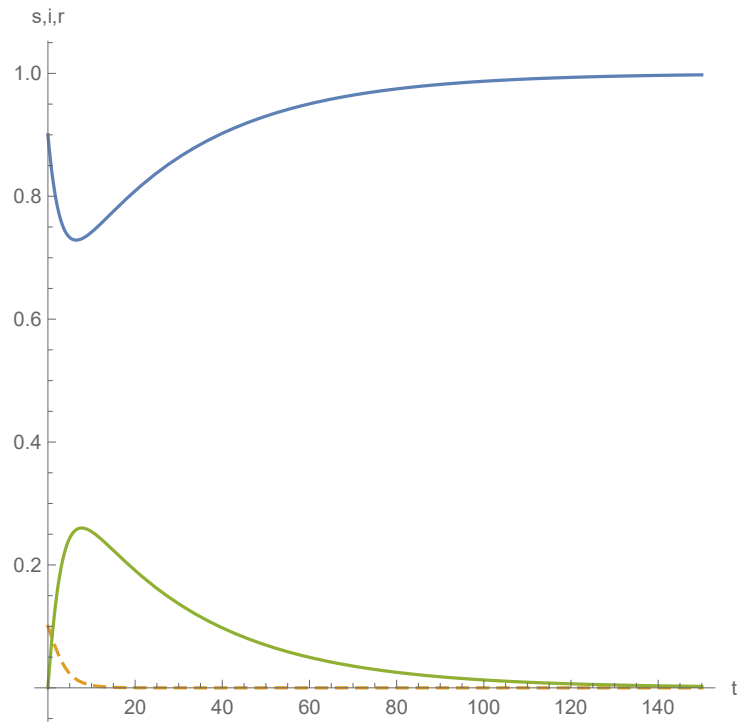
Figura 10 – (a) Plano de fase (s, i) e (b) espaço de fase (s, i, r) , para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 2,5$.



Fonte: Autor (2023).

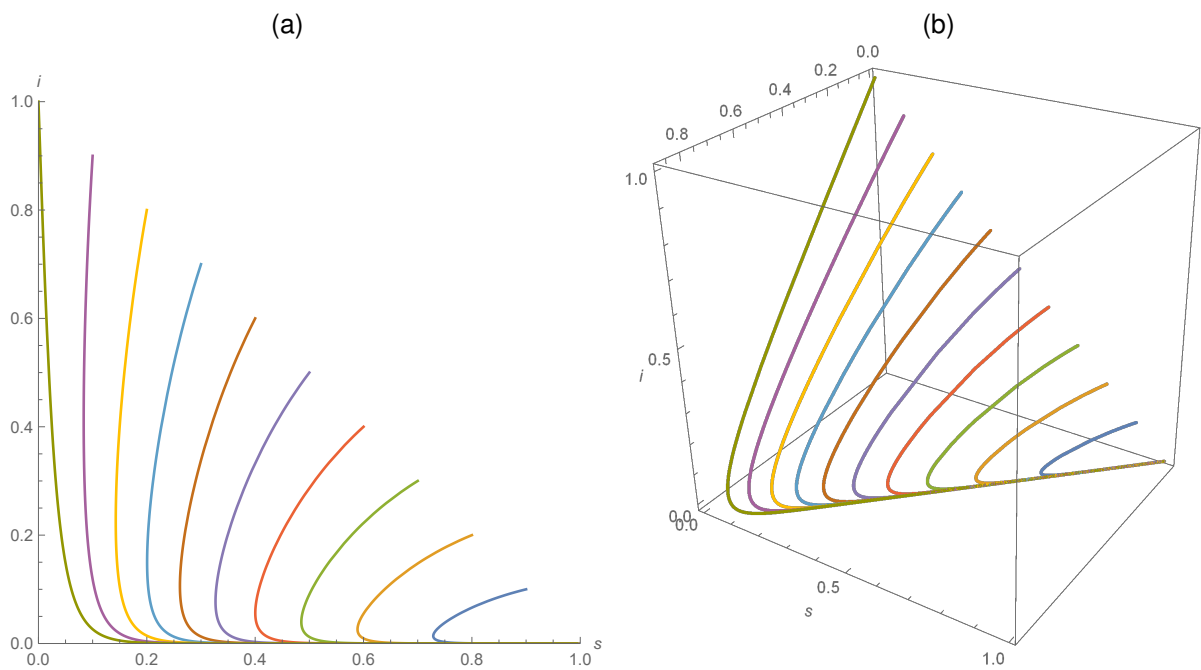
Para $R_0 < 1$, como era de se esperar, os infecciosos decaem a zero e a epidemia não acontece, como mostra a Figura 11, para $R_0 = 0,9$. O plano de fase (Figura 12(a)) bem como o espaço de fase (Figura 12(b)) mostram todas as soluções tendendo ao equilíbrio livre da doença.

Figura 11 – Fração de suscetíveis (azul), infecciosos (tracejado) e removidos (verde) ao longo do tempo para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 0,9$.



Fonte: Autor (2023).

Figura 12 – (a) Plano de fase (s, i) e (b) espaço de fase (s, i, r) , para $\delta = 0,0338$ e $R_0 = 0,9$.

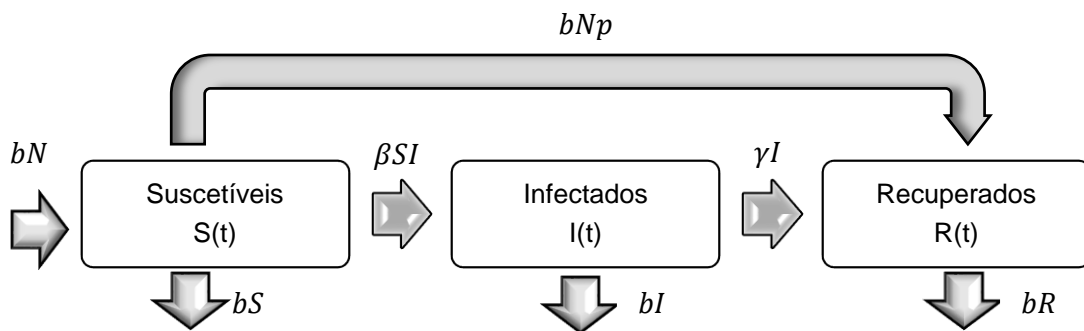


Fonte: Autor (2023).

2.2 MODELO SIR COM DINÂMICA VITAL E VACINAÇÃO

Para incluirmos a vacinação no modelo SIR com dinâmica vital, consideramos que uma fração p ($0 < p < 1$) da população de suscetíveis passa diretamente para a classe dos recuperados, como ilustrado no fluxograma da Figura 13. Quando se fala em vacinação, não se pode pensar que toda a população de suscetíveis será imunizada e sim apenas uma fração dessa população.

Figura 13 – Fluxograma do modelo SIR com dinâmica vital e vacinação.



Fonte: Adaptado de (KEELING; ROHANI, 2008)

As equações que descrevem a dinâmica ilustrada no fluxograma da Figura 13 são:

$$\begin{cases} \frac{ds}{d\tau} = bN(1-p) - \beta SI - bS \\ \frac{di}{d\tau} = \beta SI - \gamma I - bI \\ \frac{dR}{d\tau} = \gamma I - bR + bNp \end{cases} \quad (2.27)$$

A população total também é constante, isto é, $S(\tau) + I(\tau) + R(\tau) = N$.

2.2.1 Adimensionalização do sistema

São utilizadas as mesmas variáveis adimensionais do modelo anterior:

$$s = \frac{S}{N}, i = \frac{I}{N} \text{ e } r = \frac{R}{N} \quad , \quad (2.28)$$

bem como a mesma escala de tempo $t = (\gamma + b)\tau$.

O sistema adimensional obtido para o modelo SIR com dinâmica vital e vacina-

ção é

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \delta(1 - p - s) - R_0 si \\ \frac{di}{dt} = i(R_0 s - 1) \\ \frac{dr}{dt} = i(1 - \delta) - \delta(p - r), \end{cases} \quad (2.29)$$

em que $R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + b}$ e $\delta = \frac{b}{\gamma + b}$.

Verifica-se que as expressões de R_0 e δ se mantiveram iguais ao modelo SIR com dinâmica vital sem vacinação.

Para completar o modelo, estabelecem-se as condições iniciais:

$$s(0) = s_0 > 0, \quad i(0) = i_0 > 0 \quad \text{e} \quad r(0) = 0. \quad (2.30)$$

Como há conservação da população, $r(t)$ pode ser obtido de $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$. Logo, podemos trabalhar com o sistema de duas equações para s e i

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \delta(1 - p - s) - R_0 si \\ \frac{di}{dt} = i(R_0 s - 1) \end{cases}. \quad (2.31)$$

Não é difícil notar que, assim como no modelo anterior, o valor R_0 determina quando uma epidemia irá ocorrer no modelo com vacinação: quando $R_0 < 1$, não há epidemia. Entretanto, quando $R_0 > 1$, a epidemia irá ocorrer.

2.2.2 Soluções de equilíbrio

A s -nuloclina é

$$i = \frac{\delta(1 - p - s)}{R_0 s}, \quad (2.32)$$

enquanto as i -nuloclina são

$$i = 0 \quad \text{ou} \quad s = \frac{1}{R_0}, \quad (2.33)$$

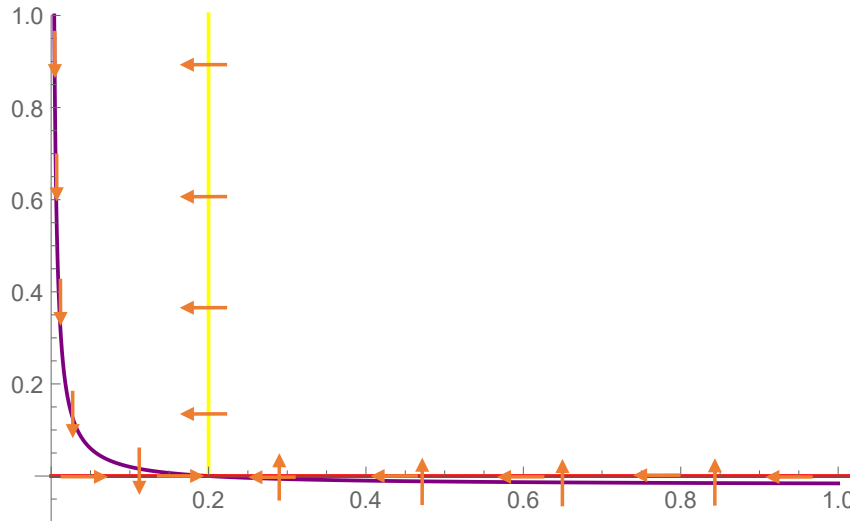
ilustradas na Figura 14.

As intersecções da s -nuloclina com as i -nuloclina fornecem as soluções de equilíbrio

$$(s_1, i_1) = (1 - p, 0) \quad \text{e} \quad (s_2, i_2) = \left(\frac{1}{R_0}, \delta \left(1 - p - \frac{1}{R_0} \right) \right). \quad (2.34)$$

O equilíbrio livre da doença agora apresenta uma fração $1-p$ de indivíduos suscetíveis pois, uma fração p de indivíduos é imune. O equilíbrio endêmico é biologicamente viável para $p < 1 - \frac{1}{R_0}$.

Figura 14 – Nulóclinas do modelo SIR com vacinação.



Fonte: Autor (2023).

2.2.3 Análise de estabilidade linear e plano de fase

A matriz jacobiana do sistema (2.31) é

$$J(s, i) = \begin{pmatrix} -\delta - R_0 i & -R_0 s \\ R_0 i & R_0 s - 1 \end{pmatrix}, \quad (2.35)$$

que calculada no equilíbrio livre da doença, fornece

$$J(s_1, i_1) = \begin{pmatrix} -\delta & -R_0(1-p) \\ 0 & R_0(1-p) - 1 \end{pmatrix}.$$

Como a matriz é triangular superior, os autovalores são os elementos da diagonal principal: $\lambda_1 = -\delta < 0$ e $\lambda_2 = R_0(1-p) - 1 < 0$. Assim, o equilíbrio livre da doença é linearmente assintoticamente estável se $R_0(1-p) < 1$. Esta condição fornece uma estimativa da fração da população que deve ser vacinada para se extinguir a doença e evitar que a doença permaneça endêmica. Isto é,

$$p > 1 - \frac{1}{R_0}, \quad (2.36)$$

é a fração da população que deve ser vacinada.

A matriz jacobiana calculada no equilíbrio endêmico é

$$J(s_2, i_2) = \begin{pmatrix} -\delta - R_0\delta \left(1 - p - \frac{1}{R_0}\right) & -1 \\ R_0\delta \left(1 - p - \frac{1}{R_0}\right) & 0 \end{pmatrix},$$

para a qual, calculamos

$$\text{Tr}J = -\delta - R_0\delta \left(1 - p - \frac{1}{R_0}\right),$$

$$\det J = R_0\delta \left(1 - p - \frac{1}{R_0}\right).$$

Vemos que $\text{Tr}J < 0$ e o $\det J > 0$ quando $p < 1 - \frac{1}{R_0}$. Isto é, a infecção permanecerá endêmica na população quando a fração de indivíduos vacinados for $p < 1 - \frac{1}{R_0}$.

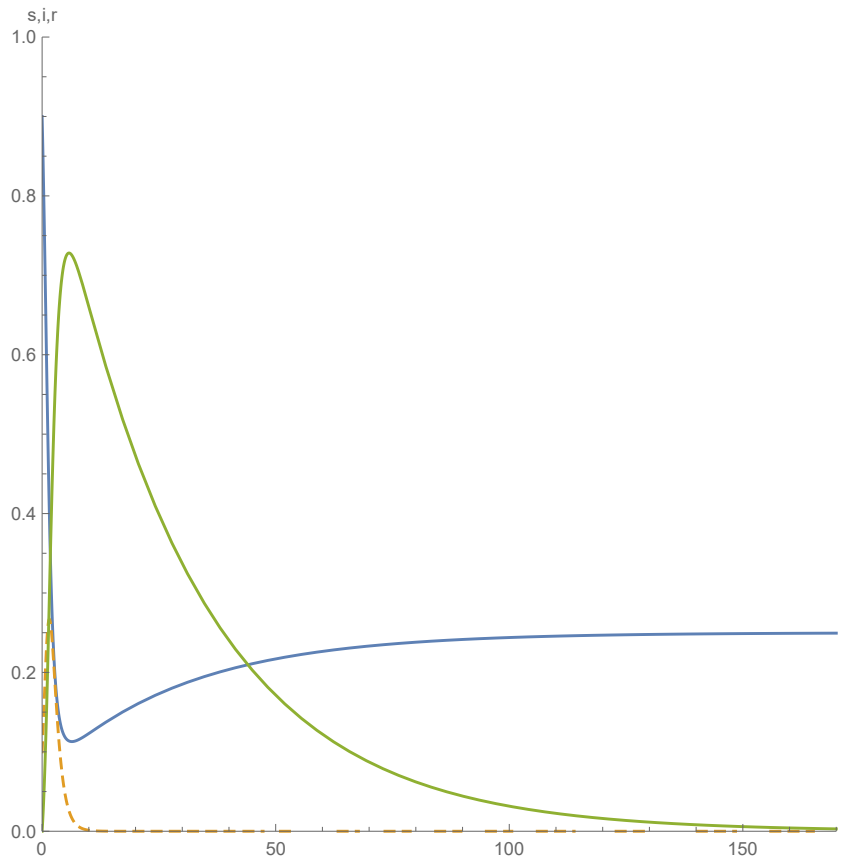
Uma conclusão relevante deste modelo com vacinação é que não é necessário vacinar toda a população para se erradicar uma doença infecciosa endêmica. Basta vacinar uma fração $p > 1 - \frac{1}{R_0}$. Uma tabela com valores de R_0 de várias doenças infecciosas e as respectivas frações de suscetíveis que precisam ser vacinados para erradicar a doença, pode ser encontrada em Britton (2003). É importante observar que, neste modelo, a vacina é considerada 100% eficiente.

2.2.4 Simulação

Para as simulações do modelo com vacinação (2.29), foram utilizados os mesmos valores dos parâmetros da seção 2.1.5, $\delta = 0,0338$ e diferentes valores R_0 , obtidos alterando a taxa de contato β . Mais uma vez, as soluções foram obtidas numericamente através do *software* Mathematica 10.

Nesta primeira simulação foi atribuído o valor de $R_0 = 2,5$ e $p = 0,75$, gerando o gráfico da Figura 15. Neste caso, o equilíbrio endêmico não existe e o equilíbrio livre da doença $(1 - p, 0)$ é estável. Observamos que o limiar de vacinação, neste caso, é $p^* = 0,6$. Isto é, é necessário vacinar mais do que 60% dos suscetíveis para se erradicar a doença.

Figura 15 – Solução do sistema (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,75$: suscetíveis (azul), infecciosos (laranja) e recuperados (verde).

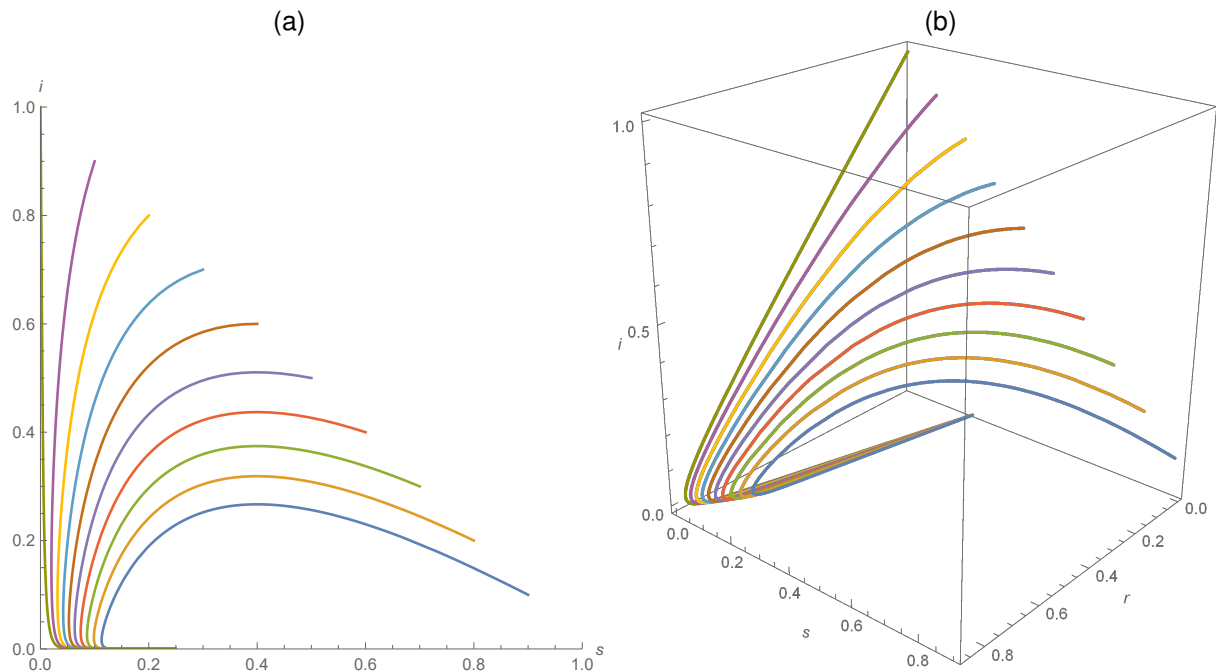


Fonte: Autor (2023).

No gráfico da Figura 15, a cor azul representa os suscetíveis, a linha tracejada os infectados e a linha na cor verde, os recuperados. O plano de fase e o espaço de fase correspondentes estão ilustrados na Figura 16 (a) e (b), respectivamente.

Comparando os gráficos da Figura 9 com a Figura 15, constatamos uma grande diferença nos resultados. Na Figura 9, a população tende ao equilíbrio endêmico enquanto na Figura 15, o equilíbrio livre da doença é estável e a infecção não persiste na população. Este efeito é um resultado da vacinação.

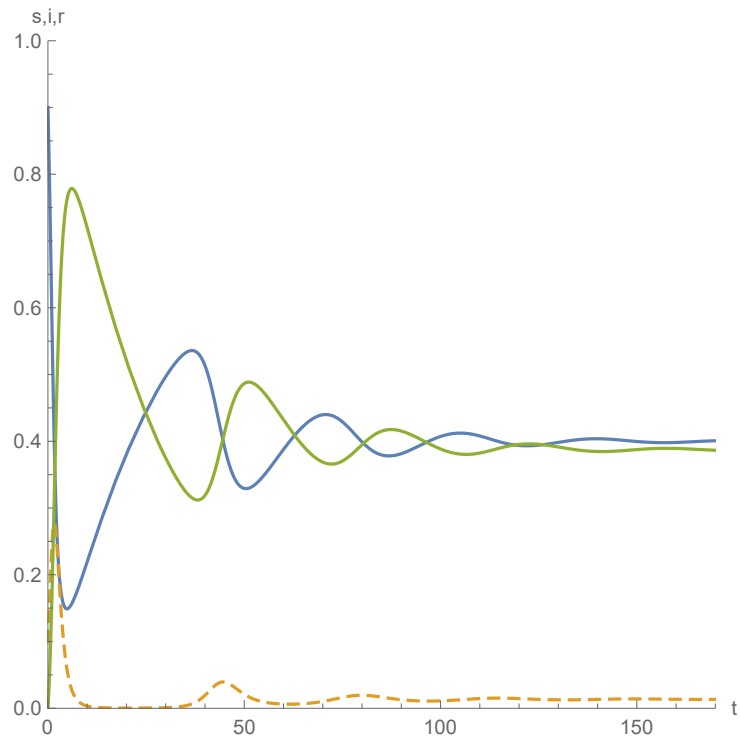
Figura 16 – Plano de fase do modelo (13) e espaço de fase do modelo (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,75$.



Fonte: Autor (2023).

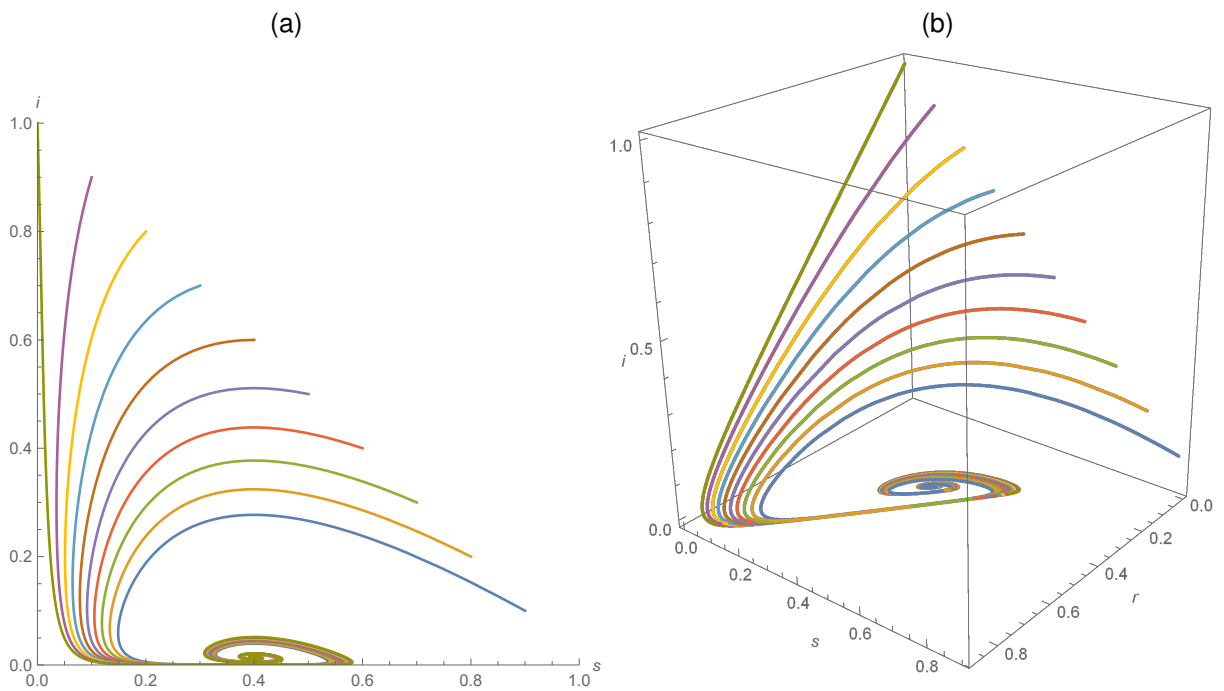
Considerando agora $p = 0,2$, isto é, com 20% dos suscetíveis vacinados, a população tende ao equilíbrio endêmico (Figura 17). A doença persiste na população porque a fração de suscetíveis vacinados é muito baixa. A Figura 18 mostra o plano de fase (Figura 18(a)) e o espaço de fase (Figura 18(b)) onde se pode observar também a densidade dos recuperados. O equilíbrio endêmico, nesse caso, é um foco estável.

Figura 17 – Solução do sistema (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,2$: suscetíveis (azul), infecciosos (laranja) e recuperados (verde).



Fonte: Autor (2023).

Figura 18 – Plano de fase do modelo (13) e espaço de fase do modelo (2.29) para $R_0 = 2,5$ e $p = 0,2$.



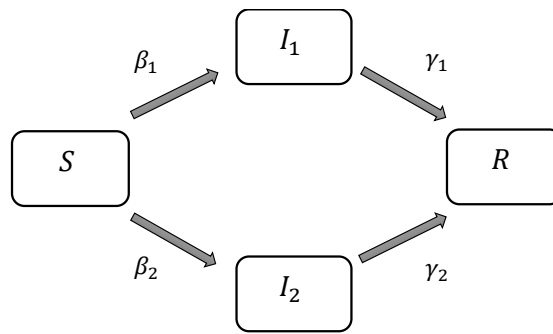
Fonte: Autor (2023).

3 MODELO SIR COM DUAS CEPAS

Neste capítulo analisamos um modelo epidemiológico SIR com duas cepas circulantes. O modelo considera imunidade cruzada completa: a infecção por uma cepa confere imunidade permanente para ambas as cepas. As quatro classes diferentes do modelo são: suscetíveis a ambas as cepas, infecciosos com a cepa 1, infecciosos com a cepa 2 e recuperados (KEELING; ROHANI, 2008; MARTCHEVA, 2015).

Os indivíduos suscetíveis tornam-se infecciosos pela cepa 1 com uma taxa de transmissão β_1 ou infecciosos pela cepa 2 com uma taxa de transmissão β_2 . Os infecciosos pela cepa 1 se recuperam a uma taxa γ_1 e os infecciosos pela cepa 2 a uma taxa γ_2 . m_1 e m_2 são as taxas de mortalidade da cepa 1 e da cepa 2, respectivamente.

Figura 19 – Fluxograma do modelo SIR com duas cepas.



Fonte: Adaptado de (KEELING; ROHANI, 2008)

A Figura 19 ilustra os compartimentos do modelo e os fluxos entre eles. Observamos que no modelo não há uma competição direta entre as cepas I_1 e I_2 . Na verdade, as cepas utilizam o mesmo recurso, o que caracteriza uma competição indireta conhecida em Ecologia como competição por exploração (KOT, 2001).

As equações diferenciais para o modelo são:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{d\tau} = bN - \beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 - bS \\ \frac{dI_1}{d\tau} = \beta_1 S I_1 - \gamma_1 I_1 - m_1 I_1 - bI_1 \\ \frac{dI_2}{d\tau} = \beta_2 S I_2 - \gamma_2 I_2 - m_2 I_2 - bI_2 \\ \frac{dR}{d\tau} = \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 - bR \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Como nos modelos estudados anteriormente, neste a população também é constante:

$$S(\tau) + I_1(\tau) + I_2(\tau) + R(\tau) = N. \quad (3.2)$$

Assim, podemos trabalhar somente com as três primeiras equações do sistema (3.1).

3.1 ADIMENSIONALIZAÇÃO

Adimensionalizamos o sistema 3.1 definindo as variáveis adimensionais

$$s = \frac{S}{N}, \quad i_1 = \frac{I_1}{N} \quad e \quad i_2 = \frac{I_2}{N}. \quad (3.3)$$

Para o tempo escolhemos como escala de referência o tempo de permanência na classe I_1 dado por $\frac{1}{\gamma_1 + b + m_1}$.

Assim, $t = (\gamma_1 + b + m_1)\tau$ será o tempo adimensional. Substituindo estas variáveis adimensionais no sistema original 3.1, obtemos o sistema adimensional

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \delta(1 - s) - Rsi_1 - \bar{R}si_2 \\ \frac{di_1}{dt} = i_1(Rs - 1) \\ \frac{di_2}{dt} = i_2(\bar{R}s - \alpha) \end{cases}, \quad (3.4)$$

em que $\delta = \frac{b}{\gamma_1 + b + m_1}$, $R = \frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + m_1}$, $\bar{R} = \frac{\beta_2 N}{\gamma_1 + b + m_1}$ e $\alpha = \frac{\gamma_2 + b + m_2}{\gamma_1 + b + m_1}$.

3.2 SOLUÇÕES DE EQUILÍBRIO

Determinamos as soluções de equilíbrio do sistema 3.4 fazendo:

$$\frac{ds}{dt} = 0 \Leftrightarrow \delta(1 - s) - Rsi_1 - \bar{R}si_2 = 0 \Leftrightarrow s = \frac{\delta}{Ri_1 + \bar{R}i_2 + \delta} \quad (3.5)$$

$$\frac{di_1}{dt} = 0 \Leftrightarrow i_1(Rs - 1) = 0 \Leftrightarrow i_1 = 0 \text{ ou } s = \frac{1}{R} \quad (3.6)$$

$$\frac{di_2}{dt} = 0 \Leftrightarrow i_2(\bar{R}s - \alpha) = 0 \Leftrightarrow i_2 = 0 \text{ ou } s = \frac{\alpha}{\bar{R}} \quad (3.7)$$

Combinando de maneira adequada as expressões obtidas acima, verificamos que o modelo tem três equilíbrios: o equilíbrio livre da doença $(1, 0, 0)$ no qual nem a cepa 1 nem a cepa 2 estão presentes, o equilíbrio $\left(\frac{1}{R}, \frac{\delta(R-1)}{R}, 0\right)$ no qual somente

a cepa 1 está presente e o equilíbrio $\left(\frac{\alpha}{\bar{R}}, 0, \delta \left(\frac{1}{\alpha} - \frac{1}{\bar{R}}\right)\right)$ no qual somente a cepa 2 está presente.

3.3 DETERMINANDO R_0 A PARTIR DO CRITÉRIO DE ESTABILIDADE DO EQUÍLBRIO LIVRE DA DOENÇA

A matriz Jacobiana do sistema 3.4 é dada por:

$$J(s, i_1, i_2) = \begin{pmatrix} -\delta - Ri_1 - \bar{R}i_2 & -Rs & -\bar{R}s \\ Ri_1 & Rs - 1 & 0 \\ \bar{R}i_2 & 0 & \bar{R}s - \alpha \end{pmatrix}. \quad (3.8)$$

Calculando no equilíbrio $(1, 0, 0)$, obtemos

$$J(1, 0, 0) = \begin{pmatrix} -\delta & -R & -\bar{R} \\ 0 & R - 1 & 0 \\ 0 & 0 & \bar{R} - \alpha \end{pmatrix}. \quad (3.9)$$

Os autovalores são $\lambda_1 = -\delta$, $\lambda_2 = R - 1$ e $\lambda_3 = \bar{R} - \alpha$.

1. $\lambda_1 < 0$;
2. $\lambda_2 = R - 1 < 0$ se $R < 1$, $\frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + m_1} < 1$;
3. $\lambda_3 < 0$ se $\bar{R} < \alpha$ ou, equivalentemente,

$$\frac{\beta_2 N}{\gamma_1 + b + m_1} < \frac{\gamma_2 + b + m_2}{\gamma_1 + b + m_1}, \quad \frac{\beta_2 N}{\gamma_2 + b + m_2} < 1.$$

Assim, definimos $R_0^1 = \frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + m_1}$ como o número reprodutivo básico da cepa 1 e $R_0^2 = \frac{\beta_2 N}{\gamma_2 + b + m_2}$ como o número reprodutivo básico da cepa 2.

Agora podemos escrever as soluções de equilíbrio do sistema (3.4) em função de R_0^1 e R_0^2 : $(1, 0, 0)$ é o equilíbrio livre da doença, $\left(\frac{1}{R_0^1}, \frac{b}{\beta_1 N}(R_0^1 - 1), 0\right)$ é o equilíbrio na ausência da cepa 2 e $\left(\frac{1}{R_0^2}, 0, \frac{b}{\beta_2 N}(R_0^2 - 1)\right)$ é o equilíbrio na ausência da cepa 1.

3.4 ESTABILIDADE DO EQUILÍBRIO DE DOMINÂNCIA DA CEPA 1

O equilíbrio de dominância da cepa 1 é o equilíbrio em que a cepa 1 está presente $i_1 \neq 0$, enquanto a cepa 2 não está $i_2 = 0$.

Para determinar a estabilidade local do equilíbrio de dominância da cepa 1, calculamos a matriz Jacobiana 4.6 no equilíbrio $\left(\frac{1}{R}, \frac{\delta(R-1)}{R}, 0\right)$:

$$\begin{aligned}
 J\left(\frac{1}{R}, \frac{\delta(R-1)}{R}, 0\right) &= \begin{pmatrix} -\delta - R \cdot \frac{\delta(R-1)}{R} & -R \cdot \frac{1}{R} & -\bar{R} \cdot \frac{1}{R} \\ R \cdot \frac{\delta(R-1)}{R} & R \cdot \frac{1}{R} - 1 & 0 \\ 0 & 0 & \bar{R} \cdot \frac{1}{R} - \alpha \end{pmatrix} \\
 &= \begin{pmatrix} -\delta - \delta(R-1) & -1 & -\frac{\bar{R}}{R} \\ \delta(R-1) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\bar{R}}{R} - \alpha \end{pmatrix} \\
 &= \begin{pmatrix} -\delta R & -1 & -\frac{\bar{R}}{R} \\ \delta(R-1) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\bar{R}}{R} - \alpha \end{pmatrix}. \quad (3.10)
 \end{aligned}$$

Os autovalores λ desta matriz são determinados pela equação característica

$$\begin{aligned}
 \begin{vmatrix} -\delta R - \lambda & -1 & -\frac{\bar{R}}{R} \\ \delta(R-1) & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & \left(\frac{\bar{R}}{R} - \alpha\right) - \lambda \end{vmatrix} &= (-\delta R - \lambda) \cdot (-\lambda) \cdot \left(\frac{\bar{R}}{R} - \alpha - \lambda\right) + \delta(R-1) \cdot \left(\frac{\bar{R}}{R} - \alpha - \lambda\right) \\
 &= (\lambda^2 + \delta R \lambda + \delta(R-1)) \left(\frac{\bar{R}}{R} - \alpha - \lambda\right) = 0.
 \end{aligned}$$

Um autovalor é $\lambda_1 = \frac{\bar{R}}{R} - \alpha$. Os outros dois autovalores são as raízes da

equação quadrática $\lambda^2 + \delta R \lambda + \delta(R - 1) = 0$, que são:

$$\lambda_{2,3} = \frac{-\delta R \pm \sqrt{\delta^2 R^2 - 4\delta(R - 1)}}{2}$$

Para $R > 1$ (condição para que i_1 seja positivo) temos $\sqrt{\delta^2 R^2 - 4\delta(R - 1)} < \delta R$. Isto implica que $\lambda_2 < 0$ e $\lambda_3 < 0$.

Para que o equilíbrio de dominância da cepa 1 seja estável, é necessário que todos os autovalores sejam negativos. Portanto, o critério de estabilidade depende de λ_1 :

$$\lambda_1 < 0 \text{ se } \frac{\bar{R}}{R} - \alpha < 0 \text{ ou } R > \frac{\bar{R}}{\alpha}.$$

Em termos dos números reprodutivos básicos R_0^1 e R_0^2 , o critério é dado por $R_0^1 > R_0^2$. Isto é, o equilíbrio é estável quando a cepa 1 tem um número reprodutivo básico maior que o da cepa 2 e instável caso contrário.

De maneira análoga, o equilíbrio de dominância da cepa 2, $\left(\frac{\alpha}{R}, 0, \delta \left(\frac{1}{\alpha} - \frac{1}{R}\right)\right)$, será estável se $R_0^2 > R_0^1$.

Isto significa que, em um cenário de competição por exclusão, a cepa com o maior número reprodutivo básico supera a outra levando-a à extinção.

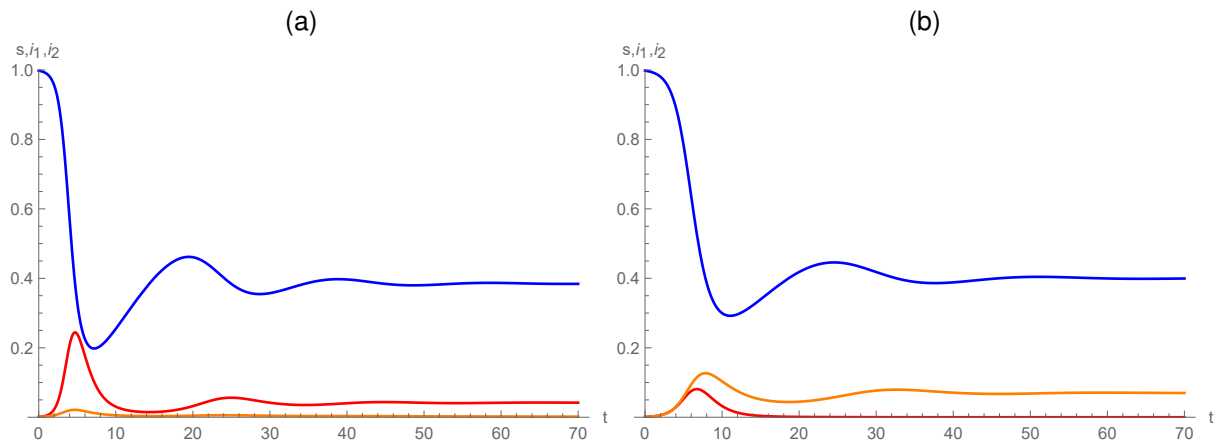
3.5 SIMULAÇÕES

Nesta seção, ilustramos através de simulações os resultados discutidos nas seções anteriores. Em azul, representamos a classe dos suscetíveis, em vermelho, os infectados pela cepa 1 e, em laranja, os infectados pela cepa 2. Os valores iniciais escolhidos para cada classe são $s(0) = 0,998$, $i_1(0) = 0,001$ e $i_2(0) = 0,001$. Na Figura 20, plotamos as frações populacionais s, i_1 e i_2 em função do tempo. Para $R_0^1 > R_0^2$, verificamos que a cepa 1 permanece endêmica na população enquanto a cepa 2 é extinta (Figura 20(a)). Por outro lado, para $R_0^1 < R_0^2$, observamos que a cepa 2 domina, excluindo a cepa em aproximadamente quinze dias (Figura 20(b)).

Nos dois gráficos da Figura 20, é possível identificar que não há coexistência das duas cepas; a competição pelo mesmo recurso limitado (suscetíveis) resulta na extinção de uma delas.

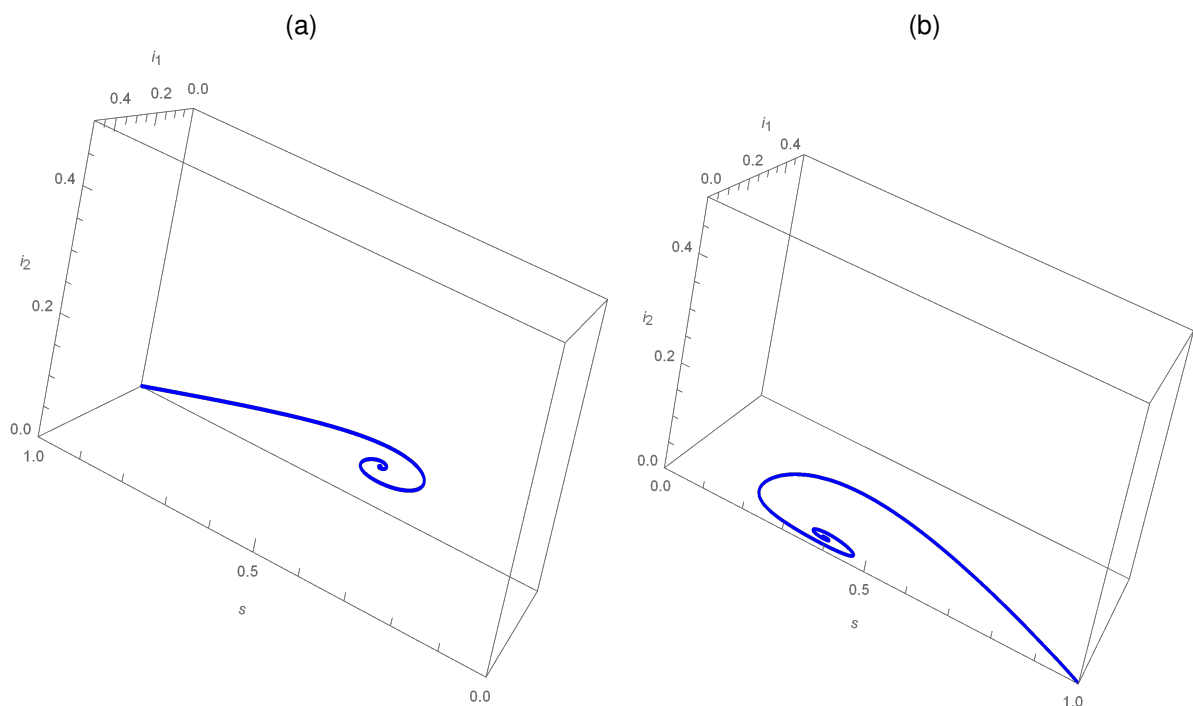
Os resultados apresentados na Figura 20, também pode ser visualizados no espaço de fase (s, i_1, i_2) , ilustrado na Figura 21.

Figura 20 – s, i_1 e i_2 em função do tempo t para $\delta = 0,07$, $\alpha = 0,6$. (a) $R_0^1 > R_0^2$ e (b) $R_0^2 > R_0^1$.



Fonte: Autor (2023).

Figura 21 – Solução do sistema (3.4) no espaço de fase s, i_1, i_2 com (a) $R_0^1 > R_0^2$ e (b) $R_0^2 > R_0^1$.



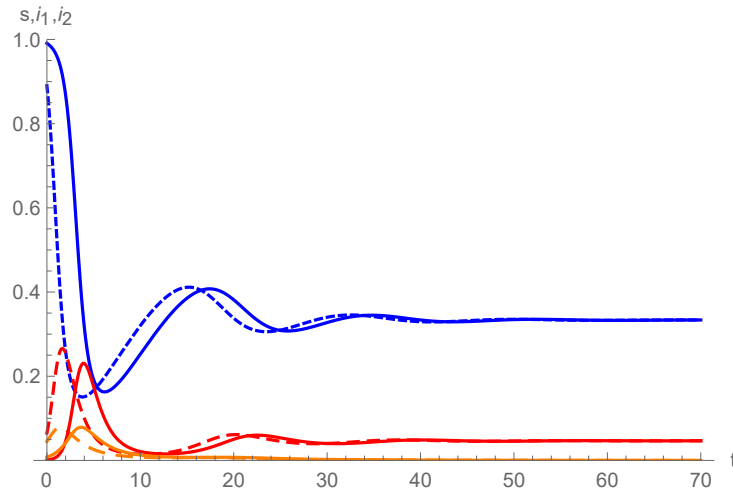
Fonte: Autor (2023).

Na Figura 21(a), a trajetória converge para o equilíbrio de dominância da cepa 1, no plano (s, i_1) . Quando $R_0^2 > R_0^1$, a trajetória converge para o equilíbrio no plano (s, i_2) de dominância da cepa 2.

A densidade inicial de infecciosos pode antecipar a ocorrência de um pico epidêmico das duas cepas. Quanto maior o número de inicial de infecciosos, mais rapidamente ocorrerá o pico epidêmico. No entanto, o comportamento assintótico do sistema não é alterado pelas condições iniciais. A Figura 22 ilustra as soluções obtidas para

as condições iniciais: (a) $s(0) = 0,89$, $i_1(0) = 0,065$ e $i_2(0) = 0,045$ representadas pelas curvas tracejada e, (b) $s(0) = 0,9909$, $i_1(0) = 0,001115$ e $i_2(0) = 0,07985$ curvas contínuas.

Figura 22 – Solução do sistema (3.4) para diferentes condições iniciais: (a) $s(0) = 0,89$, $i_1(0) = 0,065$ e $i_2(0) = 0,045$ representadas pelas curvas tracejada e, (b) $s(0) = 0,9909$, $i_1(0) = 0,001115$ e $i_2(0) = 0,07985$ curvas contínuas.



Fonte: Autor (2023).

Nas simulações das Figuras 20 e 22 é possível identificar que, quando duas cepas concorrentes fornecem proteção completa uma à outra, isto é, a infecção por uma cepa confere imunidade completa à outra, a cepa com maior R_0 forçará a outra cepa à extinção.

Apesar do R_0 estabelecer a dominância de uma cepa sobre a outra a longo prazo, a cepa com um ciclo de vida mais rápido pode ser favorecida no início da epidemia. Então, se duas cepas invadirem uma população totalmente suscetível ($s \sim 1$), a cepa com maior taxa de crescimento inicial será favorecida no curto prazo, independentemente de ter maior ou menor R_0 . Isto é, no início da epidemia a cepa com taxa de crescimento específico maior predomina enquanto que a longo prazo, a cepa dominante é a que possui maior R_0 , como já sabíamos.

No início de uma epidemia, $s \sim 1$ e a taxa de crescimento específica da classe i_1 é $R - 1$. Além disso, a taxa de crescimento específica de i_2 é aproximadamente $\bar{R} - \alpha$. De fato, pelo sistema (3.4)

$$\frac{di_1}{dt} = (Rs - 1)i_1 \approx (R - 1)i_1, \text{ quando } s \sim 1$$

$$\frac{di_2}{dt} = (\bar{R}s - \alpha)i_2 \approx (\bar{R} - \alpha)i_2, \text{ quando } s \sim 1$$

Então, se

$$R - 1 > \bar{R} - \alpha \quad (3.11)$$

a cepa 1 crescerá mais rapidamente nos tempos iniciais. Esta condição pode ser reescrita em termos dimensionais, substituindo as expressões de R e \bar{R} :

$$\frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + m_1} - 1 > \frac{\beta_2 N}{\gamma_1 + b + m_1} - \frac{\gamma_2 + b + m_2}{\gamma_1 + b + m_1},$$

que rearranjado, leva a

$$\beta_1 N - \gamma_1 - m_1 > \beta_2 N - \gamma_2 - m_2. \quad (3.12)$$

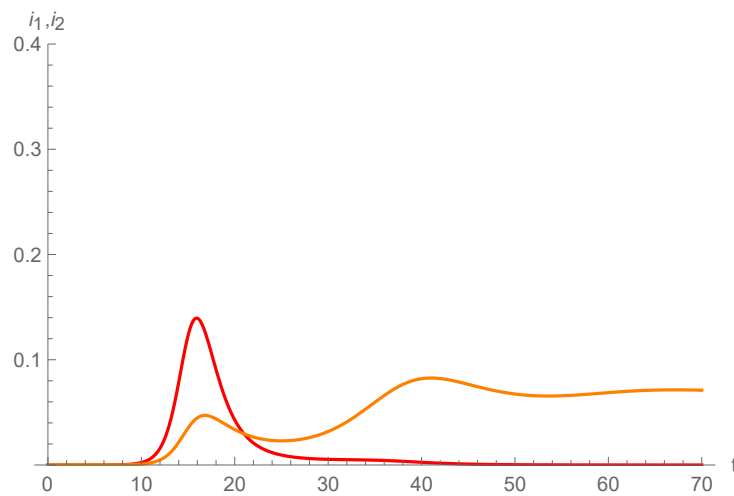
Em termos dos números reprodutivos básicos, a condição (3.11) fica

$$R_0^1 - 1 > \alpha (R_0^2 - 1), \quad (3.13)$$

que pode ser satisfeita mesmo quando $R_0^2 > R_0^1$.

A Figura 23 ilustra esse fenômeno. Duas cepas invadindo uma população inteiramente suscetível. Durante a fase epidêmica inicial, a cepa 1, mais rápida, domina. No entanto, em uma escala de tempo maior, a cepa 2 com maior R_0 será a vencedora. Na Figura 23 foram considerados $R_0^1 = 2$, $R_0^2 = 2,5$, $\alpha = 0,6$ e $\delta = 0,07$. Podemos observar um pico inicial maior de infectados pela cepa 1 (curva em vermelho). Porém, com o passar do tempo, a cepa 1 é extinta e a população de infectados pela cepa 2 persiste (curva em laranja). Fica evidente que a cepa com maior R_0 , ganha a longo prazo, mas a cepa com maior taxa de crescimento domina e apresenta um surto inicial que acomete mais indivíduos.

Figura 23 – População de infectados pela cepa 1 (vermelho) e infectados pela cepa 2 (curva laranja) para $R_0^2 > R_0^1$, $\alpha = 0,6$ e $\delta = 0,07$. Para esses valores dos parâmetros, a condição (3.12) é satisfeita.



Fonte: Autor (2023).

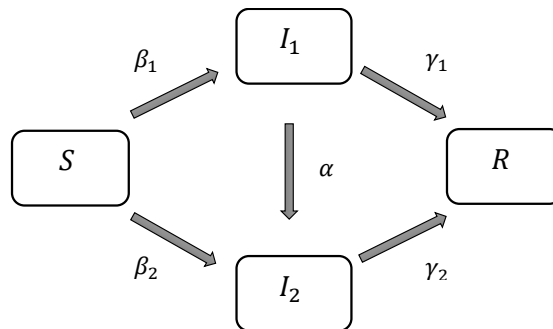
4 MODELO SIR DE DUAS CEPAS COM MUTAÇÃO

Há muitos exemplos de micro-organismos que coexistem na natureza. Os quatro sorotipos da dengue circulam na população há muito tempo. A coexistência de cepas de bactérias resistentes e sensíveis a antibióticos tem sido objeto de muitos estudos na atualidade. Isto não seria possível pelo princípio da exclusão competitiva. Assim, uma questão de grande importância nesse contexto são as causas e mecanismos que promovem a coexistência de diferentes patógenos de uma mesma doença infecciosa (BRITTON, 2003; KEELING; ROHANI, 2008; MARTCHEVA, 2015).

Neste capítulo, vamos estudar um modelo que considera mutação do micro-organismo causador da enfermidade, um mecanismo conhecido por promover a coexistência de variantes de um mesmo patógeno (MARTCHEVA, 2015). Mutações são causadas por erros que ocorrem durante a replicação do DNA ou RNA. Alguns micro-organismos possuem alta taxa de mutação, o que lhes permite escapar da resposta imune do hospedeiro e até mesmo de vacinas.

Vamos incluir a mutação no modelo SIR com duas cepas estudado no capítulo anterior. A mutação é representada por um termo que transfere indivíduos infectados com a cepa 1 para a cepa 2, com uma taxa de mutação α .

Figura 24 – Fluxograma do modelo SIR com duas cepas com mutação.



Fonte: Adaptado de (KEELING; ROHANI, 2008).

Utilizando a mesma notação do sistema (3.1), o modelo SIR com mutação é dado por

$$\begin{cases} \frac{dS}{d\tau} = bN - \beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 - bS \\ \frac{dI_1}{d\tau} = \beta_1 S I_1 - (\gamma_1 + b + \alpha) I_1, \\ \frac{dI_2}{d\tau} = \beta_2 S I_2 - (\gamma_2 + b) I_2 + \alpha I_1 \end{cases} \quad (4.1)$$

Observamos que, diferentemente do modelo (3.1), o modelo (4.1) não considera mortalidade pela doença.

4.1 ADIMENSIONALIZAÇÃO

Para adimensionalizar o sistema (4.1) fazemos

$$s = \frac{S}{N}, \quad i_1 = \frac{I_1}{N} \quad \text{e} \quad i_2 = \frac{I_2}{N} \quad \text{e} \quad t = (\gamma_1 + b + \alpha)\tau \quad (4.2)$$

e substituimos no sistema (4.1):

$$\frac{d(Ns)}{d\left(\frac{t}{\gamma_1 + b + \alpha}\right)} = bN - \beta_1 s N i_1 N - \beta_2 s N i_2 N - bsN,$$

$$\frac{d(Ni_1)}{d\left(\frac{t}{\gamma_1 + b + \alpha}\right)} = \beta_1 N s N i_1 - (\gamma_1 + b + \alpha) N i_1$$

$$\frac{d(Ni_2)}{d\left(\frac{t}{\gamma_1 + b + \alpha}\right)} = \beta_2 N s N i_2 - (\gamma_2 + b) N i_2 + \alpha N i_1$$

que, rearranjando fornece

$$\frac{ds}{dt} = \frac{b}{\gamma_1 + b + \alpha} - \frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + \alpha} s i_1 - \frac{\beta_2 N}{\gamma_1 + b + \alpha} s i_2 - \frac{b}{\gamma_1 + b + \alpha} s,$$

$$\frac{di_1}{dt} = \frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + \alpha} s i_1 - \frac{(\gamma_1 + b + \alpha)}{\gamma_1 + b + \alpha} i_1,$$

$$\frac{di_2}{dt} = \frac{\beta_2 N}{\gamma_1 + b + \alpha} s i_2 - \frac{(\gamma_2 + b)}{\gamma_1 + b + \alpha} i_2 + \frac{\alpha}{\gamma_1 + b + \alpha} i_1.$$

Fazendo

$$\bar{\delta} = \frac{b}{\gamma_1 + b + \alpha}, \quad R = \frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + \alpha}, \quad \bar{R} = \frac{\beta_2 N}{\gamma_1 + b + \alpha}, \quad (4.3)$$

$$k = \frac{(\gamma_2 + b)}{\gamma_1 + b + \alpha} \quad \text{e} \quad \varepsilon = \frac{\alpha}{\gamma_1 + b + \alpha},$$

obtemos o modelo adimensional para duas cepas com mutação

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \bar{\delta}(1-s) - Rsi_1 - \bar{R}si_2, \\ \frac{di_1}{dt} = (Rs - 1)i_1 \\ \frac{di_2}{dt} = (\bar{R}s - k)i_2 + \varepsilon i_1. \end{cases} \quad (4.4)$$

4.2 DETERMINANDO R_0 A PARTIR DO CRITÉRIO DE ESTABILIDADE DO EQUILÍBRIO LIVRE DA DOENÇA

Não é difícil ver que $(1, 0, 0)$ é um equilíbrio do sistema (4.4). É o chamado equilíbrio livre da doença.

A matriz Jacobiana do sistema (4.4) é

$$J(s, i_1, i_2) = \begin{pmatrix} -\bar{\delta} - Ri_1 - \bar{R}i_2 & -Rs & -\bar{R}s \\ Ri_1 & Rs - 1 & 0 \\ \bar{R}i_2 & \varepsilon & \bar{R}s - k \end{pmatrix} \quad (4.5)$$

que, calculada no equilíbrio $(1, 0, 0)$, fornece

$$J(1, 0, 0) = \begin{pmatrix} -\bar{\delta} & -R & -\bar{R} \\ 0 & R - 1 & 0 \\ 0 & \varepsilon & \bar{R} - k \end{pmatrix}. \quad (4.6)$$

Os autovalores dessa matriz são as raízes da equação característica

$$\begin{vmatrix} -\bar{\delta} - \lambda & R & -\bar{R} \\ 0 & R - 1 - \lambda & 0 \\ 0 & \varepsilon & \bar{R} - k - \lambda \end{vmatrix} = -(\bar{\delta} + \lambda) \cdot (R - 1 - \lambda) \cdot (\bar{R} - k - \lambda) = 0,$$

que são $\lambda_1 = -\bar{\delta}$, $\lambda_2 = R - 1$ e $\lambda_3 = \bar{R} - k$.

Para que o ponto de equilíbrio livre da doença $(1, 0, 0)$ seja estável é necessário que os autovalores sejam negativos. Isto é, $R < 1$ e $\bar{R} < k$.

Em termos das variáveis dimensionais definidas em (4.3), as condições para

que os autovalores sejam negativos são equivalentes a

$$\frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + \alpha} < 1 \quad \text{e} \quad (4.7)$$

$$\frac{\beta_2 N}{\gamma_1 + b + \alpha} < \frac{\gamma_2 + b}{\gamma_1 + b + \alpha}, \quad \text{isto é,} \quad \frac{\beta_2 N}{\gamma_2 + b} < 1.$$

Definimos então

$$R_0^1 = \frac{\beta_1 N}{\gamma_1 + b + \alpha}, \quad (4.8)$$

como o número reprodutivo básico da cepa 1 e,

$$R_0^2 = \frac{\beta_2 N}{\gamma_2 + b}, \quad (4.9)$$

como o número reprodutivo básico da cepa 2.

Com isto, podemos escrever o sistema adimensional (4.4) em função de R_0^1 e R_0^2 :

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \bar{\delta}(1-s) - R_0^1 s i_1 - k R_0^2 s i_2, \\ \frac{di_1}{dt} = (R_0^1 s - 1) i_1, \\ \frac{di_2}{dt} = k(R_0^2 s - 1) i_2 + \varepsilon i_1. \end{cases} \quad (4.10)$$

4.3 SOLUÇÕES DE EQUILÍBRIO

Vamos calcular os equilíbrios do modelo a partir do sistema (4.10).

Impondo $\frac{ds}{dt} = 0$, temos

$$\bar{\delta}(1-s) - R_0^1 s i_1 - k R_0^2 s i_2 = 0,$$

que fornece

$$s = \frac{\bar{\delta}}{\bar{\delta} + R_0^1 i_1 + k R_0^2 i_2}. \quad (4.11)$$

De $\frac{di_1}{dt} = 0$, temos

$$(R_0^1 s - 1) i_1 = 0,$$

de onde obtemos,

$$i_1 = 0 \quad \text{ou} \quad s = \frac{1}{R_0^1}. \quad (4.12)$$

De $\frac{di_2}{dt} = 0$, obtemos

$$k(R_0^2 s - 1)i_2 + \varepsilon i_1 = 0. \quad (4.13)$$

Para $i_1 = 0$ em (4.13), temos

$$i_2 = 0 \quad \text{ou} \quad s = \frac{1}{R_0^2}. \quad (4.14)$$

Substituindo $i_1 = 0$ e $i_2 = 0$ em (4.11), obtemos o equilíbrio livre da doença $(1, 0, 0)$. Agora, substituindo $i_1 = 0$ e $s = \frac{1}{R_0^2}$ em (4.11), obtemos

$$\frac{1}{R_0^2} = \frac{\bar{\delta}}{\bar{\delta} + kR_0^2 i_2},$$

de onde resulta

$$i_2 = \frac{\bar{\delta}}{k} \left(1 - \frac{1}{R_0^2} \right). \quad (4.15)$$

Determinamos assim, o equilíbrio de dominância da cepa 2

$$\left(\frac{1}{R_0^2}, 0, \frac{\bar{\delta}}{k} \left(1 - \frac{1}{R_0^2} \right) \right). \quad (4.16)$$

Finalmente, determinamos o equilíbrio de coexistência das duas cepas. Da equação (4.13) com $s = \frac{1}{R_0^1}$, escrevemos

$$i_1 = \frac{k}{\varepsilon} \left(\frac{R_0^1 - R_0^2}{R_0^1} \right) i_2. \quad (4.17)$$

Agora, substituindo i_1 obtido em (4.11), obtemos

$$\frac{1}{R_0^1} = \frac{\bar{\delta}}{\bar{\delta} + \frac{k}{\varepsilon}(R_0^1 - R_0^2)i_2 + kR_0^2 i_2}, \quad (4.18)$$

de onde

$$\bar{\delta} + \left(\frac{k}{\varepsilon}(R_0^1 - R_0^2) + kR_0^2 \right) i_2 = \bar{\delta} R_0^1. \quad (4.19)$$

Após algumas contas, escrevemos

$$i_2 = \frac{\varepsilon \bar{\delta} (R_0^1 - 1)}{k [(\varepsilon - 1) R_0^2 + R_0^1]}. \quad (4.20)$$

Substituindo i_2 em (4.17), obtemos

$$i_1 = \frac{\bar{\delta}(R_0^1 - R_0^2)(R_0^1 - 1)}{R_0^1 [(\varepsilon - 1)R_0^2 + R_0^1]}. \quad (4.21)$$

Obtemos, então, o equilíbrio de coexistência das duas cepas

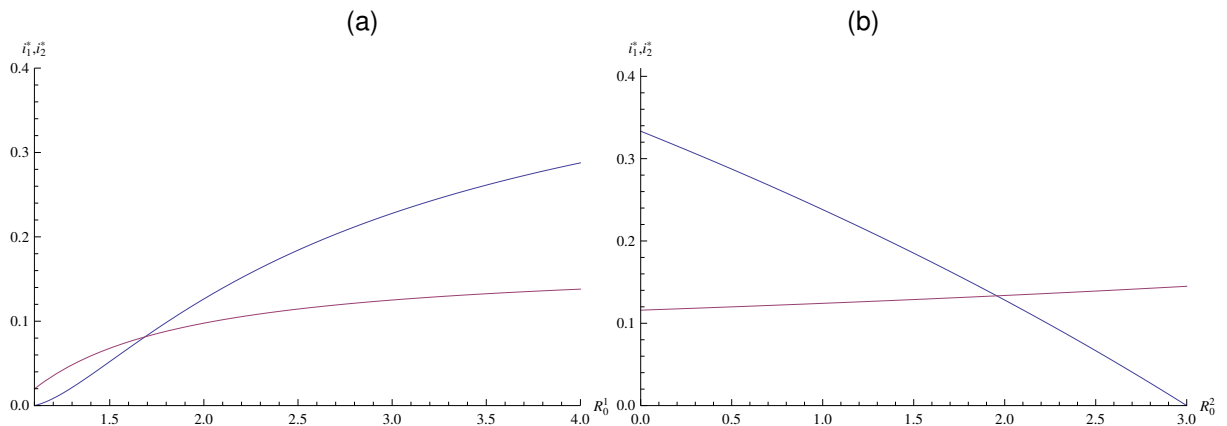
$$\bar{P}_2 = \left(\frac{1}{R_0^1}, \frac{\bar{\delta}(R_0^1 - R_0^2)(R_0^1 - 1)}{R_0^1 [(\varepsilon - 1)R_0^2 + R_0^1]}, \frac{\varepsilon \bar{\delta}(R_0^1 - 1)}{k [(\varepsilon - 1)R_0^2 + R_0^1]} \right). \quad (4.22)$$

Podemos ver na Figura 25 os efeitos dos parâmetros R_0^1 e R_0^2 sobre o valor de equilíbrio dos infectados pelas cepas 1 e 2. Aumentos em R_0^1 , levam a um crescimento na densidade de infectados por ambas as cepas Figura 25(a). Por outro lado, quando R_0^2 aumenta, a densidade de infectados pela cepa 1 (curva azul) diminui enquanto a densidade de infectados pela cepa 2 (curva vermelha) tem um leve aumento (Figura 25(b)).

Na Figura 26, vemos que aumentos na taxa de mutação α , que provocam crescimento de ε , causam uma diminuição da densidade de equilíbrio de infectados pela cepa 1 e, por outro lado, um aumento nos infectados pela cepa 2.

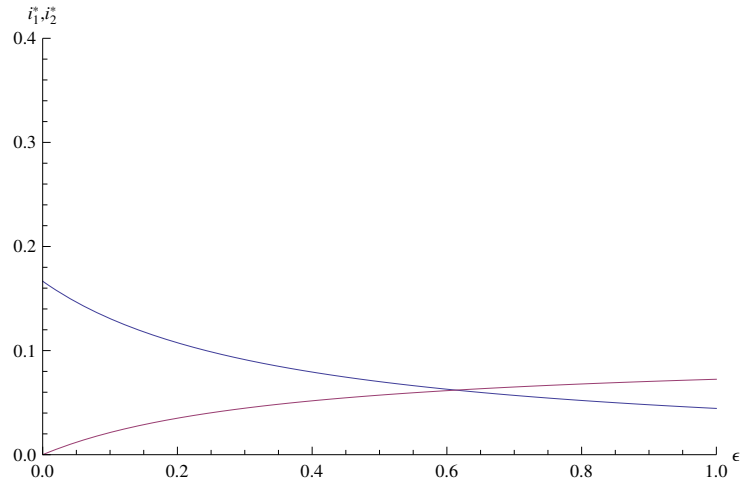
É importante destacar que não há um equilíbrio de dominância da cepa 1 no modelo.

Figura 25 – Variação da densidade de infecciosos de equilíbrio em função de (a) R_0^1 e (b) R_0^2 . Em vermelho, os infectados pela cepa 2 enquanto em azul, os infectados pela cepa 1. Os parâmetros foram fixados em $\delta = 0,5$; $\varepsilon = 0,8$; $k = 2,3$. Em (a) consideramos $R_0^2 = 1,1$, enquanto em (b) consideramos $R_0^1 = 1,5$.



Fonte: Autor (2023).

Figura 26 – Variação da densidade de infecciosos de equilíbrio em função de ε . Em vermelho, os infectados pela cepa 2 enquanto em azul, os infectados pela cepa 1. Os parâmetros foram fixados em $\delta = 0,5$; $\varepsilon = 0,8$; $k = 2,3$; $R_0^1 = 1,5$; $R_0^2 = 1,1$.



Fonte: Autor (2023).

4.4 ESTABILIDADE DO EQUILÍBRIO DE DOMINÂNCIA DA CEPA 2

Para determinarmos a estabilidade do equilíbrio de dominância da cepa 2,

$$\bar{P}_1 = \left(\frac{1}{R_0^2}, 0, \frac{\bar{\delta}}{k} \left(1 - \frac{1}{R_0^2} \right) \right) \quad (4.23)$$

utilizamos o sistema (4.10), cuja matriz jacobiana é dada por

$$J = \begin{bmatrix} -\bar{\delta} - R_0^1 i_1 - k R_0^2 i_2 & -R_0^1 s & -k R_0^2 s \\ R_0^1 i_1 & R_0^1 s - 1 & 0 \\ k R_0^2 i_2 & \varepsilon & k(R_0^2 s - 1) \end{bmatrix}. \quad (4.24)$$

A matriz jacobiana calculada no ponto \bar{P}_1 é

$$J_{\bar{P}_1} = \begin{bmatrix} -\bar{\delta} R_0^2 & -\frac{R_0^1}{R_0^2} & -k \\ 0 & \frac{R_0^1}{R_0^2} - 1 & 0 \\ \bar{\delta}(R_0^2 - 1) & \varepsilon & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.25)$$

A equação característica correspondente é

$$\begin{vmatrix} -\bar{\delta}R_0^2 - \lambda & -\frac{R_0^1}{R_0^2} & -k \\ 0 & \frac{R_0^1}{R_0^2} - 1 - \lambda & 0 \\ \bar{\delta}(R_0^2 - 1) & \varepsilon & -\lambda \end{vmatrix} = \quad (4.26)$$

$$= (\bar{\delta}R_0^2 - \lambda) \left(\frac{R_0^1}{R_0^2} - 1 - \lambda \right) (-\lambda) + k\bar{\delta}(R_0^2 - 1) \left(\frac{R_0^1}{R_0^2} - 1 - \lambda \right) = 0,$$

que pode ser fatorada em

$$\left(\frac{R_0^1}{R_0^2} - 1 - \lambda \right) [(\bar{\delta}R_0^2 - \lambda)(-\lambda) + k\bar{\delta}(R_0^2 - 1)] = 0. \quad (4.27)$$

Isto é,

$$\frac{R_0^1}{R_0^2} - 1 - \lambda = 0 \quad \text{ou} \quad \lambda^2 - \bar{\delta}R_0^2\lambda + k\bar{\delta}(R_0^2 - 1) = 0, \quad (4.28)$$

de onde obtemos

$$\lambda_1 = \frac{R_0^1}{R_0^2} - 1 \quad (4.29)$$

e

$$\lambda_{2,3} = \frac{-\bar{\delta}R_0^2 \pm \sqrt{(\bar{\delta}R_0^2)^2 - 4k\bar{\delta}(R_0^2 - 1)}}{2}. \quad (4.30)$$

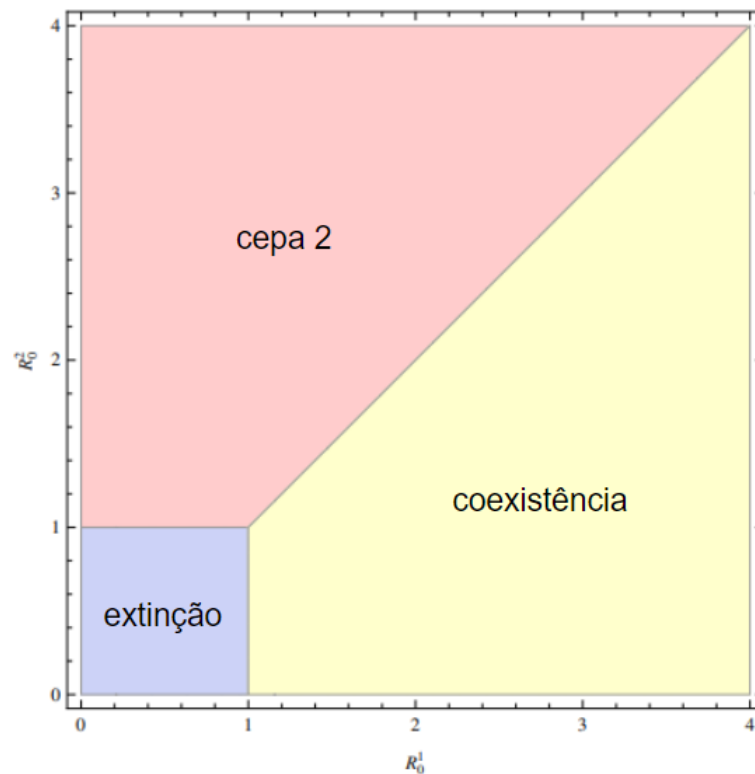
Observamos que $\lambda_{2,3}$ têm parte real negativa pois $R_0^2 > 1$ para que o equilíbrio \bar{P}_1 seja biologicamente viável. Assim, o equilíbrio de dominância da cepa 2 é estável quando $\lambda_1 < 0$. Isto é, quando $R_0^1 < R_0^2$.

Não foi possível determinar a estabilidade do ponto de equilíbrio de coexistência das duas cepas em virtude da complexidade das expressões. A matriz jacobiana calculada em \bar{P}_2 é

$$J_{\bar{P}_2} = \begin{bmatrix} -\bar{\delta}R_0^1 & -1 & -k\frac{R_0^1}{R_0^2} \\ \frac{\bar{\delta}(R_0^1 - R_0^2)(R_0^1 - 1)}{(\varepsilon - 1)R_0^2 + R_0^1} & 0 & 0 \\ \frac{\varepsilon\bar{\delta}R_0^2(R_0^1 - 1)}{(\varepsilon - 1)R_0^2 + R_0^1} & \varepsilon & k\left(\frac{R_0^1}{R_0^2} - 1\right) \end{bmatrix}. \quad (4.31)$$

Para inferir sobre a região de estabilidade do ponto de coexistência, encontramos as soluções numericamente, para vários valores dos parâmetros fora das regiões de estabilidade do ponto de equilíbrio livre da doença e do equilíbrio de dominância da cepa 2. Nossas simulações sugerem que o equilíbrio de coexistência é estável para valores de R_0^1 e R_0^2 na região amarela da Figura 27.

Figura 27 – Regiões, no espaço de parâmetros R_0^1, R_0^2 , nas quais o sistema apresenta diferentes comportamentos. Com parâmetros na região azul, o equilíbrio livre da doença é estável. O equilíbrio de dominância da cepa 2 é estável para parâmetros na região rosa enquanto o equilíbrio de coexistência é estável presumivelmente na região amarela.



Fonte: Autor (2023).

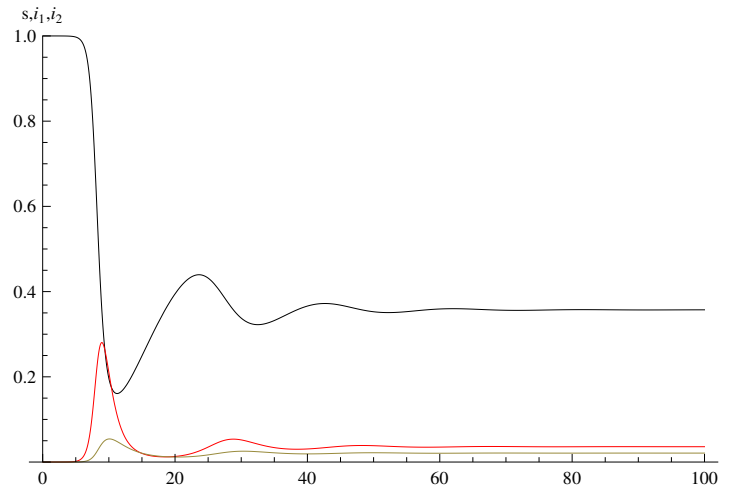
4.5 SIMULAÇÕES

Apresentamos algumas ilustrações dos resultados analíticos obtidos nas seções anteriores, através da implementação numérica do modelo (4.10) no *software* Mathematica 10.

A Figura (28) mostra a solução do modelo (4.10) para os parâmetros na região amarela da Figura 27. Isto é, a doença permanece endêmica na população com a coexistência das duas cepas. Como condição inicial, consideramos apenas uma pequena

fração de indivíduos infectados com a cepa 1 enquanto a cepa 2 está inicialmente ausente.

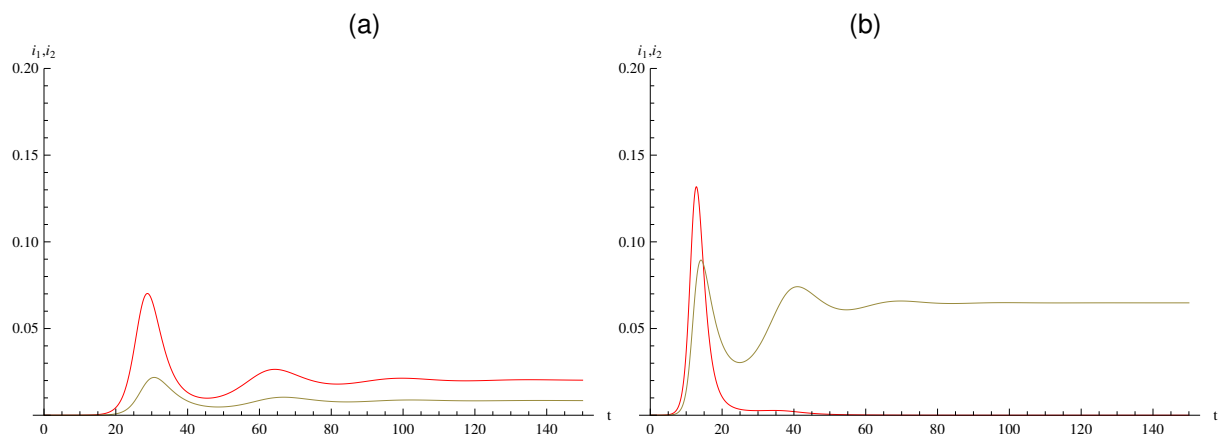
Figura 28 – Solução do sistema (4.10) para $\delta = 0,07$, $k = 0,6$, $\varepsilon = 0,1$, $R_0^1 = 2,8$ e $R_0^2 = 2,2$. A curva preta mostra os suscetíveis, a vermelha indica os infectados com a cepa 1 e a verde, os infectados com a cepa 2.



Fonte: Autor (2023).

Verificamos que com parâmetros na região amarela da Figura 27, ocorre a coexistência das duas cepas mesmo que $R_0^2 < 1$, como ilustrado na Figura 29(a). Para $R_0^2 > R_0^1$ (região azul da Figura 27), ocorre a dominância da cepa 2, como pode ser visto na Figura 29(b).

Figura 29 – População de infectados pela cepas 1 e 2 do modelo (4.10) para $\delta = 0,07$, $k = 0,6$, $\varepsilon = 0,1$: (a) $R_0^1 = 1,5$ e $R_0^2 = 0,9$ e, (b) $R_0^1 = 2,0$ e $R_0^2 = 2,5$. A curva vermelha indica os infectados com a cepa 1 e a verde, os infectados com a cepa 2.



Fonte: Autor (2023).

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho apresentamos algumas variações do modelo SIR com dinâmica vital. A partir do modelo SIR endêmico de Kermack-McKendrick (1932) (MARTCHEVA, 2015; KEELING; ROHANI, 2008), estudamos o modelo com vacinação, um modelo que considera a presença de duas cepas do patógeno e finalmente, um modelo com duas cepas e mutação. A abordagem dada a todos os modelos estudados foi a da análise qualitativa dos sistemas partindo da adimensionalização dos modelos, processo pouco utilizado nos modelos de Epidemiologia matemática.

Para haver persistência de uma doença infecciosa em uma população, é preciso que haja um fluxo de indivíduos para a classe dos suscetíveis. Isto pode ocorrer por perda de imunidade ou pelo nascimento de indivíduos nesta classe, como foi aqui considerado. Dessa forma, os modelos com dinâmica vital são apropriados para o estudo de infecções a longo prazo. Uma característica dos modelos com dinâmica vital é a convergência para o equilíbrio endêmico de forma oscilatória. Característica essa, observada em todos os modelos aqui estudados.

O modelo SIR endêmico com vacinação é de grande relevância pois permite calcular a fração da população que deve ser vacinada para que haja erradicação de uma doença.

A epidemia de COVID-19 e mesmo as epidemias de H1N1 têm mostrado a importância do estudo da dinâmica de duas ou mais cepas de um patógeno causador de uma infecção. Estudamos, no Capítulo 3, um modelo SIR com dinâmica vital e duas cepas do patógeno de uma doença infecciosa. O estudado pode ser comparado a um modelo de competição por exploração em que as duas cepas do patógeno “exploram” um “recurso” comum, os suscetíveis. Nessa “competição” vencerá a cepa com maior R_0 . Isto é, a cepa com maior taxa de transmissão (maior β), com menor de mortalidade (menor m) e, para a qual, os indivíduos permanecem mais tempo enfermos, isto é, maior período infeccioso (menor γ). Nesse modelo, uma cepa sempre exclui a outra. Vimos que pode ocorrer um predomínio inicial da cepa mais fraca ainda que, a longo prazo, esta cepa vá à extinção. Isto ocorre porque, a despeito de um R_0 maior, a cepa dominante pode ter uma taxa de crescimento menor no início da epidemia.

O modelo SIR endêmico com duas cepas e mutação é um mecanismo que permite a coexistência de duas cepas de um patógeno. Este modelo considera que o patógeno sofre uma mutação e transforma-se em outra cepa. Incluímos este fenômeno no modelo através de um fluxo de indivíduos infectados pela cepa 1 para a classe dos indivíduos infectados pela cepa 2. Dessa forma, consideramos a mutação indiretamente no modelo, sem acrescentar a dinâmica dos patógenos. Como resultado, vemos que a cepa 2 mutante pode persistir na população a longo prazo, sem

a presença da cepa 1 original. Por outro lado, a cepa originária 1, não é capaz de persistir a longo prazo sem a cepa mutante. A coexistência das duas cepas é possível quando $R_0^1 > R_0^2$ e $R_0^1 > 1$. Isto é, quando o número reprodutivo básico da cepa mutante for menor do que o da cepa original, porém, o número reprodutivo básico da cepa 2 pode ser menor que 1.

A pandemia de COVID-19 nos mostrou a importância do estudo de modelos epidemiológicos com mutações a fim de conhecermos a dinâmica e evolução das doenças infecciosas. O presente trabalho permite muitos desdobramentos como o estudo da dinâmica de duas cepas que não conferem imunidade cruzada, por exemplo. Também podemos estudar o efeito da vacinação na presença de duas ou mais cepas circulantes.

REFERÊNCIAS

BRAUER, F.; CASTILLO-CHAVEZ, C. **Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology**. New York: Springer-Verlag, 2012.

BRITTON, N. **Essential Mathematical Biology**. London: Springer-Verlag, 2003. v. 1. 335 p.

EDELSTEIN-KESHET, L. **Mathematical Models in Biology**. Philadelphia: SIAM, 2005. (Classics in Applied Mathematics).

HETHCOTE, H. W. The mathematics of infectious diseases. **SIAM Review**, v. 42, n. 4, p. 599–653, 2000.

KEELING, M.; ROHANI, P. **Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals**. Princeton: Princeton Univ. Press, 2008.

KOT, M. **Elements of Mathematical Ecology**. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

MARTCHEVA, M. **An Introduction to Mathematical Epidemiology**. [S.l.]: Springer, 2015.

MURRAY, J. **Mathematical Biology: An Introduction**. New York: Springer-Verlag, 2002.

STROGATZ, S. **Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering**. [S.l.]: Westview Press, 2000.