

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

MESTRADO EM MATEMÁTICA APLICADA

**Modelo Matemático para o Estudo de  
Doenças de Transmissão Indireta via Tabanus  
Tanamus (Mutuca)**

*Autor:* EVANDRO ESTEVÃO MARQUESONE  
*Orientador:* PROF. DR. NORBERTO ANÍBAL MAIDANA  
*Co-Orientador:* PROF. DR. RODNEY CARLOS BASSANEZI.

Santo André - SP, 25 de fevereiro de 2011.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Universidade Federal do ABC

MARQUESONE, Evandro Estevão

Modelo Matemático para o estudo de doenças de transmissão indireta via *Tabanus Tanamus* (mutuca) / Evandro Estevão Marquesone — Santo André : Universidade Federal do ABC, 2011.

il. 78 fls.

Orientador: Norberto Aníbal Maidana

Co-orientador: Rodney Carlos Bassanezi

Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do ABC, Programa de Pós-graduação em Matemática, 2011.

1. Modelagem Matemática 2. Anemia Infecciosa Equina 3. *Tabanus Tanamus* I. MAIDANA, Norberto Aníbal. II. BASSANEZI, Rodney Carlos. III. Programa de Pós-graduação em Matemática, 2011, IV. Título.

CDD 511

Finanziamento UFABC, processo 13002509

# Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus que se fez presente em muitas pessoas no decorrer de minha vida, das quais gostaria de me arriscar a citar algumas. Todos têm tamanha importância, e a ordem em que aparecem no texto não justifica terem menor valor para mim, muito pelo contrário. Todos foram fundamentais em minha Vida.

A meus pais, irmãos e à Pastoral da Juventude, aos quais devo muito mais do que posso me expressar. De meus pais recebi sempre o apoio, em qualquer sentido, que precisei. Além de serem exemplos vivos de luta, com eles vivi plena cumplicidade em toda minha vida. De meus irmãos o companheirismo, orações, torcida e o bem querer de sempre. Da Pastoral da Juventude, entre muitas coisas, minha maneira de pensar, de ver o mundo e principalmente o meu projeto de vida.

Ao meu Tio Antônio Cerci, à Tia Leonor Niz Cerci e aos meus primos Carlos Eduardo e Paulo Sérgio, que me acolheram em sua casa nesses dois anos de mestrado. Muito obrigado mesmo pela acolhida e pela força que me deram durante esse tempo.

A todos os meus familiares pelas orações e torcida. Afinal, em uma família de onze tios e tias por parte de pai e outros onze tios e tias por parte de mãe, se faz necessário lembrar toda essa força recebida.

Aos meus companheiros de turma Bruno Locatelli, Nelson Rezende e Thiago Grando pela amizade e crescimento que tive junto de Vocês.

A duas pessoas que gostaria muito de abraçar neste momento, mas que infelizmente não estão mais entre nós. Duas pessoas muito queridas que se foram jovens, e ambas em distintos acidentes de trânsito com moto. A primeira delas se foi na véspera do seu aniversário de vinte e dois anos, e nos tempos de cursinho esperava eu trocar o uniforme de metalúrgico para deixa-lo na minha casa, durante dois meses, e não quis cobrar um centavo sequer por isso. Além de ser um Grande e Querido Amigo. Muito Obrigado

por tudo Alexandre da Silva Oliveira, ou Custelinha, como era conhecido. A segunda pessoa é a minha Querida Prima Tatiana Zago Braz, que se foi na flor dos seus dezessete anos e nos deixou toda sua alegria e vida. Vocês ainda vivem!

Ao meu orientador Norberto Anibal Maidana, pela paciência, minucioso trabalho na correção de cada versão de texto enviado a ele, pelas dicas de metodologia de pesquisa, escrita e discussões em biomatemática. Me fez crescer muito com sua coerência profissional. Além disso, é claro, pela grande amizade que tive oportunidade de criar com ele. Sua irreverência e alegria de viver, é disso que o mundo precisa.

Ao meu Co-Orientador Rodney Carlos Bassanezi, pela acolhida na UFABC, preciosos pitacos em meu trabalho e a abertura para um bom papo de sempre. Não poderia deixar de agradecer pelo seu exemplo de vida e pela preocupação do aluno enquanto pessoa, isso transcende a vida acadêmica e é muito raro de se encontrar nos dias de hoje.

À Fundação Universidade Federal do ABC pelo apoio financeiro total de meu trabalho.

Aos amigos que sempre estiveram comigo, pessoalmente ou virtualmente, simplesmente, que Deus os abençoe.

E finalmente, mas não menos importante, à minha namorada Alessandra Lizaldo, pela paciência, motivação e principalmente pela confiança e cumplicidade. Seu Amor dá um significado essencial ao meu viver.

# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Histórico de Modelos de Transmissão Direta</b>	<b>1</b>
1.1	Modelo SIR . . . . .	1
1.1.1	O Modelo SIR sem Demografia . . . . .	4
1.1.2	O Modelo SIR com Demografia . . . . .	4
1.2	Mortalidade Causada por Infecção . . . . .	5
1.2.1	Mortalidade durante a Infecção . . . . .	6
1.2.2	Mortalidade no Fim da Infecção . . . . .	7
1.3	Diminuição da Imunidade: O Modelo SIR . . . . .	7
1.4	Adicionando um Período Latente: O Modelo SEIR . . . . .	8
1.5	Infecções com um Estado de Portador . . . . .	9
1.5.1	Hepatite B . . . . .	11
<b>2</b>	<b>Modelos de Transmissão Indireta: Doença com Hospedeiros Assintomáticos ou Doença Fatal</b>	<b>12</b>
2.1	Modelo Matemático para uma Doença de Transmissão Indireta com Hospedeiros Assintomáticos . . . . .	12
2.2	Análise de Estabilidade . . . . .	17
2.3	Modelo Matemático para uma Doença de Transmissão Indireta sem Hospedeiros Assintomáticos . . . . .	24
2.4	Análise de Estabilidade . . . . .	26
<b>3</b>	<b>Aplicações</b>	<b>31</b>
3.1	Anemia Infecciosa Equina . . . . .	31
3.1.1	Histórico . . . . .	31
3.1.2	Epidemiologia . . . . .	32
3.1.3	Modelo Matemático para a Anemia Infecciosa Equina . . . . .	35

3.1.4	Número de Reprodutividade $R_0$ . . . . .	40
3.2	Mal das Cadeiras . . . . .	46
3.2.1	Histórico . . . . .	46
3.2.2	Epidemiologia . . . . .	46
3.2.3	Modelo Matemático para o Mal das Cadeiras . . . . .	47
3.3	Modelo Alternativo para a Anemia Infecciosa Equina . . . . .	49
<b>4</b>	<b>Controle</b>	<b>55</b>
4.1	Influência do Número de Vetores . . . . .	55
4.2	Controle por Segregação ou Sacrifício . . . . .	57

Tabela 1: Índice de Notações Comuns.

Discriminação	Símbolo
<b>Váriáveis de Estado</b>	
<i>Subpopulações de Hospedeiros</i>	
Suscetíveis	$S$
Infectados	$I$
Assintomáticos	$A$
Total	$C$
<i>Subpopulações de Hospedeiros</i>	
Não-Portadores	$X$
Portadores	$Y$
Total	$N$
<b>Parâmetros</b>	
Taxa de recrutamento	$\phi$
Morte Natural de Hospedeiros	$\mu$
Morte de Infectados por Doença	$\delta$
Morte de Infectados por Controle	$\theta$
Morte de Assintomáticos por Controle	$\tau$
Contato entre Hospedeiro Infectado e Vetor Não-Portador	$\beta_1$
Contato entre Hospedeiro Assintomático e Vetor Não-Portador	$\beta_2$
Tempo de Infecção nos Insetos	$\varepsilon^{-1}$
Contato entre Vetor Portador e Hospedeiro Suscetível	$\alpha$
Passagem de Infectado para Assintomático	$\gamma$

Tabela 2: Valores Típicos.

Símbolo	Valor
$\frac{\phi}{\mu}$	49000 [33]
$\mu^{-1}$	25 anos
$\delta^{-1}$	180 dias
$\theta$	0
$\tau$	0
$\beta_1$	$\frac{0,07*0,75}{49000}$
$\beta_2$	$\frac{0,07*0,25}{49000}$
$\varepsilon^{-1}$	30 minutos
$\alpha$	$\frac{0,07*1}{49000}$
$\gamma^{-1}$	270 dias [38]

# Lista de Figuras

2.1	Dinâmica da Doença . . . . .	15
3.1	Influência do número de picadas por dia de um vetor. Observe que se todos os insetos picarem duas vezes ao dia, a infecção começará a atingir os cavalos depois de aproximadamente 20 dias, e em poucos dias estes já serão aproximadamente 40000. Em nosso modelo consideramos uma picada diária, o que torna mais razoável o comportamento dos infectados. Os demais parâmetros que foram utilizados, estão na tabela (2), exceto $\varepsilon^{-1}$ , que aqui foi assumido como 1 hora. . . . .	38
3.2	Influência na dinâmica do tempo de vida média do vírus no aparelho bucal dos insetos. Os demais parâmetros que foram utilizados, estão na tabela (2). . . . .	39
3.3	Influência de $\varepsilon^{-1}$ na dinâmica dos infectados. . . . .	40
3.4	Influência de $\varepsilon^{-1}$ na dinâmica dos insetos portadores. . . . .	41
3.5	$R_0$ em função de $\beta_2$ . Vejamos que $R_0$ é linearmente dependente de $\beta_2$ . Quando não se considera a transmissão por assintomáticos, $\beta_2 = 0$ , e temos $R_0 = 2,84$ . Outro fator a ser observado na figura é o número de vezes por dia que os insetos podem se alimentar, ou seja, quantas picadas por dia produzem. Como visto anteriormente (vide equação (3.1.3)), $\beta_2$ carrega consigo este número de picadas. Em nosso modelo, consideramos que os insetos picam uma vez ao dia. Dessa maneira, $\beta_2 = 3,57 \times 10^{-7}$ , o resulta em $R_0 = 50,89$ , o que é razoável. . . . .	43
3.6	Nesta figura $R_0$ varia de acordo com a população de insetos. É importante observar que segundo a Embrapa Pantanal, na região do Pantanal 7% dos insetos têm capacidade de transmissão. . . . .	45

3.7	Aqui $R_0$ em função de $\beta_1$ , a taxa de contato entre insetos e cavalos infectados. Veja que quando $\beta_1$ tem-se $R_0 = 48$ , isso é devido à contribuição dos assintomáticos na transmissão. . . .	45
3.8	$R_0$ em função de $\varepsilon^{-1}$ . Em nosso modelo, admitimos um tempo intermediário de 30 minutos, o que achamos razoável. Na figura com este tempo de 30 minutos vemos $R_0 \approx 50$ . . . . .	45
3.9	Subpopulação de Infectados na AIE e no Mal das Cadeiras. Com relação ao modelo que descreve a AIE, no mal das cadeiras temos $\beta_2 = \tau = \gamma = 0$ . Os demais parâmetros estão na tabela (2). . . . .	48
3.10	Distribuição sazonal de tabanídeos capturados em armadilhas na Nhecolândia, Pantanal, MS, de Junho/92 a maio/1994.[33]	49
3.11	Aproximação do comportamento dos insetos da figura (3.10) de acordo com a equação (3.6) para 1 ano. . . . .	50
3.12	Comportamento da subpopulação de Insetos Portadores a partir da consideração do ciclo populacional na população de vetores. . . . .	51
3.13	Comportamento da subpopulação de cavalos infectados a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo. . . . .	51
3.14	Comportamento da subpopulação de cavalos suscetíveis a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo. . . . .	52
3.15	Comportamento da subpopulação de cavalos assintomáticos a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo. . . . .	53
3.16	Comportamento da subpopulação de insetos portadores a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo. . . . .	54
4.1	Influência do controle de insetos na dinâmica dos infectados. O gráfico mostra o comportamento da subpopulação de cavalos infectados com a Anemia Infecciosa Equina, quando se faz um controle na população de insetos. . . . .	56
4.2	Comportamento das capivaras infectadas com o Mal das Cadeiras, quando se faz um controle na população de insetos. . . . .	56

- 4.3 Controle de infectados a partir de 1000 infectados. Vejamos que tal controle incide radicalmente na dinâmica da doença. Entre não fazer um controle e fazer um controle de segregação de  $\theta = 0,01$  em média por dia, faz o pico da doença cair de aproximadamente 16000 para aproximadamente 4000 cavalos. 58
- 4.4 Controle de Assintomáticos a partir de 1000 Assintomáticos. . 58

# Resumo

O objetivo deste trabalho é propor um modelo de transmissão indireta via *tabanus tanamus*, ou mutuca. Para isto consideramos a Anemia Infecciosa Equina. Começamos o trabalho com um breve capítulo introdutório referente aos modelos de transmissão direta que foram desenvolvidos até os dias de hoje. Em seguida formulamos dois modelos de transmissão indireta: um modelo com hospedeiros assintomáticos e um modelo sem hospedeiros assintomáticos. Destes modelos determinamos os pontos críticos e analisamos sua estabilidade assintótica local. Respectivamente, descrevemos a partir destes modelos a dinâmica da *Anemia Infecciosa Equina* e o *Mal das Cadeiras*. Em cada uma destas doenças fizemos uma descrição referente ao seu histórico e epidemiologia. Depois disso, fizemos algumas simulações computacionais com o uso do software *Matlab*, as quais nos ofereceram interessantes resultados a serem discutidos. Entre estes, ressaltamos a importância e influência do controle, por segregação ou sacrifício, dos animais infectados ou assintomáticos. Os resultados obtidos mostram-nos a eficácia deste método, quando utilizado nos animais infectados. Além disso, pudemos fazer uma análise complementar a respeito do parâmetro  $\varepsilon^{-1}$ , que representa o tempo de vida média da infecção no aparelho bucal dos insetos e na literatura há uma discrepância muito grande. Há trabalhos que falam de 15 minutos e outros relatam valores próximos a 4 horas. Com as simulações feitas, nos pareceu razoável um tempo em torno de 30 minutos.

**Palavras-chave.** Modelagem Matemática, Anemia Infecciosa Equina, Controle, Tabanus.

# Abstract

The objective of this work is propose a indirect transmission model by way of *tabanus tanamus*, or horsefly. For this we consider the *equine infectious anemia*. We begin with a brief chapter about indirect transmission models that were developed until the present day. Then we formulate two models for indirect transmission diseases: one model with asymptomatic hosts and other without asymptomatic hosts. These models we determine the critical points and analyze their local asymptotic stability. Respectively, we determine from these models the dynamics of the *Equine Infectious Anemia* and the *Surra*. In each disease was made a description about your historical and epidemiology. Thereafter, we made some computational simulations using the software *Matlab*, which offered interesting results to be discussed. Among these, we emphasize the importance and influence of control, by segregation or sacrifice, of infecteds animals or asymptomatic. The results showed the effectiveness of this method, when applied in infecteds animals. Furthermore, we could make a complementary analysis about the parameter  $\varepsilon^{-1}$ , which represents the time of average life of the infection in mouthparts of insects and in literature there is a very large discrepancy. There are works that shown 15 minutes, and in other works are reported values around 4 hours. Our simulations indicate that 30 minutes would be a reasonable value for this quantity.

**Key-words.** Mathematical Modeling, Equine Infectious Anemia, Control, Tabanus.

# Capítulo 1

## Histórico de Modelos de Transmissão Direta

Neste capítulo vamos fazer uma revisão dos modelos já existentes que descrevem doenças de transmissão direta, nos quais são introduzidos conceitos que iremos utilizar no decorrer desta dissertação.

Para desenvolver o modelo, é necessário primeiramente discutir sobre a terminologia empregada. Doenças infecciosas são tipicamente caracterizadas como agudas ou crônicas. O termo aguda refere-se a ‘rápidas’ infecções, onde relativamente rápido a resposta imunológica elimina patógenos após um curto período de tempo (dias ou semanas). Pode-se citar como exemplo de doenças agudas, a gripe, a raiva, a cinomose, a catapóra e a rubéola. Infecções crônicas, por outro lado, passam por períodos muito mais longos (meses ou anos), e seus exemplos incluem a herpes e a clamídea.

O desenvolvimento dos modelos irá começar concentrando-se em infecções agudas, assumindo que o patógeno (agente causador da doença) causa a doença por um período de tempo seguido de imunidade (tipicamente ao longo da vida). Este cenário é melhor descrito matematicamente pelos modelos S-I-R (Dietz 1967).

### 1.1 Modelo SIR

Este formalismo que foi inicialmente estudado a fundo por Kermack e Mckendrik (1927), classifica hospedeiros em populações, como **S**uscetível (se antes não estava exposto ao patógeno), **I**nfectado (atualmente dominado pelo

patógeno), e **Recuperado** (se ele tem se livrado com êxito da infecção).

Assim já se sabe quantas categorias existem e como estas categorias são definidas, pergunta-se então como os indivíduos se movimentam de uma categoria para outra. No caso mais simples (ignorando a demografia da população - nascimentos, mortes e migração), tem-se somente as transições  $S \rightarrow I$  e  $I \rightarrow R$ . Destes, o segundo será abordado primeiro. Estes infectados podem se mover para a classe de recuperados só depois de terem combatido a infecção. Para infecções agudas, é geralmente observado que a quantidade de tempo gasto na classe infecciosa (período infeccioso) é distribuído em torno de alguns valores médios, que podem ser frequentemente estimados a partir de dados clínicos. Do ponto de vista de modelagem, isto se traduz na probabilidade de um movimento individual de  $I$  para  $R$  depender de quanto tempo eles estiveram na classe  $I$ . Contudo, os modeladores fazem frequentemente a simplificação pressupondo que a taxa de recuperação  $\gamma$  (que é o inverso do período infeccioso) é constante; isto leva a equações muito mais simples e exponencialmente distribuídas no período infeccioso.

A progressão de  $S$  para  $I$  claramente envolve a transmissão da doença, que é determinada por três fatores distintos: o predomínio dos infectados, estrutura de contato da população e a probabilidade de transmissão por contato. Para um patógeno transmitido diretamente, tem que haver contato entre indivíduos suscetíveis e infectados e a probabilidade deste fato é determinada pelos níveis respectivos de  $S$  e  $I$ , bem como a estrutura de contato inerente à população de hospedeiro. Finalmente, precisamos levar em consideração a probabilidade de que um contato entre um suscetível e uma pessoa infectada resulta em transmissão.

Para explicar melhor estas questões há a necessidade de se definir, primeiramente, a *força de infecção*  $\lambda$ , a qual é definida como a taxa per capita em que indivíduos suscetíveis contraem a infecção. Assim, a taxa em que novos infectados são produzidos é  $\lambda X$ , onde  $X$  é o número de indivíduos na classe  $S$ . Esta força de infecção é intuitivamente proporcional ao número de infectados. Para patógenos transmitidos diretamente, onde a transmissão precisa de contato entre infectados e suscetíveis, existem duas possibilidades gerais sobre a forma como esperamos a estrutura de contato mudar com o tamanho da população:  $\lambda = \frac{\beta Y}{N}$  e  $\lambda = \beta Y$  (onde  $Y$  é o número de indivíduos infectados,  $N$  é o tamanho total da população, e  $\beta$  é o produto das taxas de contato e probabilidade de transmissão). A primeira destas formulações será referida como dependente da frequência (ou ação das massas) e a segunda como transmissão dependente da densidade (ou pseudo ação das massas). É

bom lembrar que Hamer (1906) referiu-se a  $\lambda = \beta Y$  como ação das massas.

É importante distinguir entre estas duas suposições básicas em termos de estrutura básica de contato na população. Transmissão dependente da frequência reflete a situação onde o número de contatos é independente do tamanho da população. Pelo menos tanto quanto as doenças diretamente transmitidas, isto está de acordo com a intuição sobre populações humanas. Não é de se esperar que alguém que vive, por exemplo, em Londres (população de 7 milhões), ou em Nova Iorque (população de 8 milhões), transmita uma doença infecciosa 50 vezes mais que alguém que vive em Cambridge, Reino Unido (população de 130.000) ou em Cambridge, Massachusetts (população de 100.000). O número de contatos que podem resultar em transmissão será determinado pelos vínculos sociais, resultando em padrões semelhantes de transmissão em qualquer cidade grande ou pequena. De fato, estimativas de taxas de transmissão de sarampo na Inglaterra e País de Gales, não demonstram nenhuma relação com o tamanho da população (Bjørnstad e outros em 2002). Já a transmissão dependente da densidade, ao contrário, assume que como o tamanho da população (ou mais precisamente a densidade de indivíduos) aumenta, o mesmo acontece com a taxa de contato. A lógica é que se mais indivíduos estão aglomerados em uma área dada (e os indivíduos se movem ao acaso), então a taxa de contato será muito maior. Em geral, transmissão dependente da frequência (ação das massas) é considerada apropriada para patógenos transmitidos por vetores e aqueles com estrutura de contato heterogênea. E a transmissão dependente da densidade (pseudo ação das massas), porém, é geralmente considerada ser mais aplicável em plantas e doenças animais, embora o cuidado possa ser tomado na distinção entre número e densidade dos organismos.

A distinção entre estes dois mecanismos de transmissão torna-se nítida quando o tamanho da população varia, caso contrário o termo  $1/N$  pode ser absorvido na parametrização de  $\beta$  no termo ação das massas. Como uma simplificação para a notação, é conveniente deixar  $S(= X/N)$  e  $I(= Y/N)$  ser a proporção da população que são suscetíveis ou infectados, respectivamente. Nesta nova notação, a ação das massas (dependente da frequência) torna-se  $\beta SI$ , que informa a taxa na qual novos indivíduos (como uma proporção do tamanho total da população) são infectados.

O termo de transmissão é geralmente descrito pela dependência de frequência  $\beta XY/N$  (ou  $\beta SI$ ) ou pela dependência da densidade  $\beta XY$ .

A diferença entre frequência e transmissão dependente da frequência torna-se importante se o tamanho da população muda ou se está tentando parametrizar

o modelo da doença através de uma escala de tamanhos da população.

### 1.1.1 O Modelo SIR sem Demografia

Para introduzir as equações do modelo, é mais fácil considerar uma “população fechada” sem demografia (sem nascimentos, mortes ou migração). O cenário que se tem em mente é uma grande população na qual um baixo nível de agente infeccioso é introduzido e onde a epidemia resultante ocorre de forma suficientemente rápida que os não influencie nos processos demográficos. Também se assume mistura homogênea sendo que as complexidades que afetam o padrão de contatos são descartadas, produzindo o termo  $\beta SI$  como termo de transmissão. Dada a premissa que as probabilidades epidemiológicas básicas são constantes, obtemos as seguintes equações *SIR*:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S I, \quad (1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S I - \gamma I, \quad (1.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (1.3)$$

$$(1.4)$$

O parâmetro  $\gamma$  é dito remoção ou taxa de recuperação, embora frequentemente se está mais interessado no seu inverso ( $1/\gamma$ ), que determina o período infeccioso médio. Para a maioria das doenças, o período infeccioso pode ser estimado de maneira precisa a partir de dados epidemiológicos. Note que os epidemiologistas tipicamente não escrevem a equação para a classe  $R$ , porque sabemos que  $S + I + R = 1$ , portanto sabendo  $S$  e  $I$  é possível determinar  $R$ . Estas equações têm suas condições iniciais  $S(0) > 0$ ,  $I(0) > 0$  e  $R(0) > 0$ .

### 1.1.2 O Modelo SIR com Demografia

Na subseção anterior, o modelo SIR foi analisado levando em conta que a propagação da doença é extremamente rápida, de modo a não ser afetada por nascimentos e mortes da população. Se estamos interessados em explorar a persistência a longo prazo e a dinâmica endêmica de uma doença infecciosa, então claramente processos demográficos serão importantes. Em particular,

o mais importante e necessário ingrediente é o afluxo de novos suscetíveis através de nascimentos.

A maneira mais simples e comum de introduzir demografia no modelo *SIR* é assumir que existe um hospedeiro natural “gerador de vida”,  $1/\mu$  anos. Então, a taxa na qual os indivíduos (em alguma classe epidemiológica) sofre morte natural é dado por  $\mu$ . É importante enfatizar que este fator é independente da doença e não se destina a refletir a patogenicidade do agente infeccioso. Alguns autores fizeram a hipótese alternativa de que a mortalidade atua apenas na classe dos recuperados, o que torna mais fácil a manipulação, embora não seja popular entre epidemiologistas. Historicamente, foi assumido que  $\mu$  também representa a taxa bruta de nascimentos, garantindo assim que o tamanho total da população não muda com o tempo ( $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$ ). Este quadro é muito voltado para o estudo de doenças humanas em países desenvolvidos.

De acordo com este pressupostos, se obtém o modelo *SIR* generalizado:

$$\frac{dS}{dt} = \mu - \beta S I - \mu S, \quad (1.5)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S I - \gamma I - \mu I, \quad (1.6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (1.7)$$

Note que para muitas doenças, como o sarampo, recém-nascidos podem ter imunidade passiva pela transferência placentária de anticorpos maternos (se a mãe esteve infectada ou vacinada). Dado que a idade média em que a imunidade ao sarampo ou outras infecções são perdidas (aproximadamente 6 meses) é consideravelmente menor do que a idade típica de infecção. A afirmação de que todos os recém-nascidos entram na classe suscetível não é razoável.

## 1.2 Mortalidade Causada por Infecção

O modelo descrito anteriormente assumiu implicitamente que a infecção é benigna. Resultados da transmissão em um período de morte, o qual é seguido de recuperação e imunidade ao longo da vida. Este cenário é razoável para infecções largamente inofensivas como o resfriado comum ou a

catapora. Todavia, numerosas doenças infecciosas estão associadas com um grande risco de mortalidade. Nos exemplos incluem-se malária, sarampo, coqueluche e dengue, além de outras. Como é que vamos explorar as consequências da mortalidade causada pela infecção? Especificamente, como podemos incorporar uma probabilidade de mortalidade nas equações SIR? A aproximação óbvia seria adicionar um termo  $-mI$  na equação  $\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I$ , onde  $m$  é uma taxa de mortalidade causada por infecção per capita para indivíduos infectados. De qualquer modo, pode ser complicado interpretar biologicamente ou fazer estimativas a partir de dados. Em vez disso, é preferível pensar sobre a probabilidade,  $\rho$ , de um indivíduo da classe  $I$  que morre por infecção antes de se recuperar ou morrer por causas naturais. Esta é a quantidade mais provável estimada em estudos clínicos ou casos de observações. Matematicamente, isto se traduz na seguinte equação:

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu)I - \frac{\rho}{1 - \rho}(\gamma + \mu)I,$$

onde  $\rho$  representa a probabilidade per capita de morte causada pela infecção, e toma valores de 0 a 1. (A equação  $S$  permanece como antes). Logo, a fim de converter isso em uma taxa de mortalidade, devemos ter  $m = \frac{\rho}{1 - \rho}(\gamma + \mu)$ . Esta equação para a dinâmica da infecção vem a ser:

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \frac{(\gamma + \mu)}{1 - \rho}I.$$

Note que quando  $\rho$  se aproxima de 1, novos infectados morrem quase que instantaneamente e  $R_0$  (número de reprodutividade basal que será vista em detalhes posteriormente) cai para zero. Para tais doenças pode ser mais apropriado subdividir ainda mais o período das infecções e permitir mortalidade somente em estágios posteriores da infecção.

### 1.2.1 Mortalidade durante a Infecção

Pela razão da infecção remover ativamente indivíduos da população, podemos não mais assumir implicitamente que o tamanho da população é fixo. Uma maneira de contornar isso é incorporar uma taxa fixa de nascimentos ( $\nu$ ) na equação dos suscetíveis, independente do tamanho da população:

$$\frac{dS}{dt} = \nu - \beta SI - \mu S.$$

Entretanto, o fato de que o tamanho da população  $N$  pode variar significa que é preciso considerar o termo de transmissão  $\beta SI$  em mais detalhes.

### 1.2.2 Mortalidade no Fim da Infecção

Uma dificuldade com a equação  $\frac{dI}{dt} = \beta SI - \frac{(\gamma+\mu)}{1-\rho} I$  é que quando a taxa de mortalidade é muito grande, o período da infecção é consideravelmente reduzido. Em alguns casos, podemos vir a considerar uma doença onde a mortalidade geral ocorre no final (ou próximo do fim) do período infeccioso. Isto é frequentemente plausível, porque o começo da doença (e sintomas) pode ser significativamente adiada desde o início da infecção. Em tais casos, o modelo seguinte seria o mais apropriado:

$$\frac{dS}{dt} = \nu - \beta S I - \mu S, \quad (2.8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S I - (\gamma + \mu) I, \quad (2.9)$$

$$\frac{dR}{dt} = (1 - \rho)\gamma I - \mu R. \quad (2.10)$$

Para esta forma de modelo de mortalidade, precisamos novamente considerar a forma exata de transmissão. Para transmissão dependente da frequência, a redução da população recuperada não tem efeito na dinâmica e por isso esse modelo tem as mesmas propriedades que o modelo  $SIR$  padrão. De qualquer modo, para transmissão dependente da densidade, encontramos que  $X^* = \frac{\nu(\mu+\gamma(1-\rho))}{(\beta-\gamma\rho)\mu}$  e  $Y^* = \frac{\nu(\beta-\gamma-\mu)}{(\beta-\gamma\rho)(\gamma+\mu)}$ , embora novamente isto é estável e viável se  $R_0 = \frac{\beta\nu}{\mu(\gamma+\mu)} > 1$ .

## 1.3 Diminuição da Imunidade: O Modelo $SIR$

No modelo  $SIR$  tem-se a imunidade por toda a vida após entrar na classe dos recuperados. Há outros modelos em que não há imunidade alguma ( $SIS$ ). Uma afirmação intermediária, é que a imunidade dura por um período limitado antes de uma diminuição de tal forma que o indivíduo está mais uma vez suscetível.

Isto se traduz no modelo:

$$\frac{dS}{dt} = \mu + wR - \beta SI - \mu S, \quad (3.11)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S I - (\gamma + \mu)I, \quad (3.12)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - wR - \mu R. \quad (3.13)$$

onde  $w$  é a taxa em que a imunidade é perdida e assim os indivíduos recuperados passam para a classe suscetível. Não surpreendentemente, a dinâmica deste modelo proporciona uma suave transição entre o quadro  $SIR$  (quando  $w = 0$ ) e o modelo  $SIS$  (quando  $w \rightarrow \infty$ ). Como antes,  $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$  e exigimos  $R_0 > 1$  para obter uma solução endêmica estável que seja plausível.

## 1.4 Adicionando um Período Latente: O Modelo SEIR

Fazemos uma breve introdução de um refinamento do modelo  $SIR$  para levar em conta o período de latência. Os processos de transmissão ocorrem frequentemente devido a um contágio inicial com um número muito pequeno de unidades de patógeno (por exemplo, algumas células bacterianas ou virions). Segue por um período de tempo, no qual o patógeno se reproduz rapidamente no hospedeiro. Durante esta fase, a abundância do patógeno é muito baixa para a transmissão ativa de outros hospedeiros, e ainda o patógeno está presente. Portanto, o hospedeiro não pode ser classificado como suscetível, infectado ou recuperado. Precisamos introduzir uma nova categoria para estes indivíduos que estão infectados mas ainda não são infecciosos. Estes indivíduos são referidos como *Expostos* e são representados pela variável  $E$  no modelo  $SEIR$ .

Supondo que a duração média do período latente é dado por  $1/\sigma$ , nas equações  $SEIR$  temos:

$$\frac{dS}{dt} = \mu - (\beta I + \mu)S, \quad (4.14)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \sigma)E, \quad (4.15)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I, \quad (4.16)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (4.17)$$

Como antes, tipicamente assumimos  $S + E + I + R = 1$  e portanto a equação (4.17) é redundante. A adição de um período latente é semelhante à introdução de um ligeiro atraso de tempo no sistema. Mas as propriedades da dinâmica do modelo *SEIR* são qualitativamente semelhantes aos do sistema *SIR* conforme [18].

A análise da estabilidade de equilíbrio padrão procede por encontrar o estado estável do sistema e determinar os critérios para a sua estabilidade. Tal como acontece como os modelos anteriores de doenças, o modelo *SEIR* também possui tanto uma solução endêmica ( $S^*, E^*, I^*, R^*$ ) quanto uma solução de equilíbrio livre da doença (1, 0, 0, 0). Como de costume, o ponto fixo endêmico é de maior interesse e é dado por,

$$S^* = \frac{(\mu + \gamma)(\mu + \sigma)}{\beta\sigma} = \frac{1}{R_0}, \quad (4.18)$$

$$E^* = \frac{\mu(\mu + \gamma)}{\beta\sigma}(R_0 - 1), \quad (4.19)$$

$$I^* = \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \quad (4.20)$$

com  $R^* = 1 - (S^* + E^* + I^*)$ . A expressão para  $R_0$  é agora um pouco diferente, devido à morte de alguns indivíduos na classe exposta que não contribuem para a cadeia de transmissão. No entanto, esta diferença é muitas vezes insignificante porque tipicamente  $\sigma/(\mu + \sigma) \sim 1$  enquanto o período latente é muito menor que a expectativa de vida. Como esperado, se o período latente é infinitesimalmente pequeno (isto é  $\sigma \rightarrow \infty$ ), então recuperamos a mesma expressão para  $R_0$  como para o modelo *SIR* ( $R_0 = \beta/(\gamma + \mu)$ ).

Embora os modelos *SIR* e *SEIR* comportam-se similarmente no equilíbrio (quando os parâmetros são devidamente adaptados), o modelo *SEIR* tem uma taxa de crescimento mais lenta após a invasão do patógeno devido a indivíduos que necessitam passar pela classe exposta antes que possam contribuir para o processo de transmissão.

## 1.5 Infecções com um Estado de Portador

Embora os paradigmas dos modelos *SIR* e *SEIR* sejam uma boa aproximação para as características epidemiológicas de muitas doenças infecciosas,

tais como sarampo ou gripe, outras infecções têm uma história natural complexa. Como um exemplo de como tais complexidades podem ser acomodadas no modelo, consideram-se infecções como hepatite B, onde uma proporção de indivíduos infectados pode vir a torna-se portadores crônicos, transmitindo a infecção a uma taxa baixa por muitos anos. A maior complexidade biológica destes sistemas pode ser incorporada ao quadro de modelagem, embora a parametrização pode tornar-se mais complexa. Aqui o foco será a inclusão de uma única classe portadora, usando hepatite B como doença infecciosa protótipo.

Para infecções com estado portador, indivíduos suscetíveis podem ser infectados por quaisquer dos indivíduos portadores ou indivíduos agudamente infectados. É geralmente assumido que o progresso da infecção em um indivíduo é independente de sua fonte de infecção, isto é, aqueles infectados por indivíduos agudamente infectados e aqueles infectados por portadores são indistinguíveis. Um indivíduo infectado recentemente é agudamente (altamente) infeccioso para um período dado e em seguida recupera-se completamente ou se move para a classe de portador. Tal dinâmica leva ao seguinte modelo:

$$\frac{dS}{dt} = \mu - (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \mu S, \quad (5.21)$$

$$\frac{dI}{dt} = (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \gamma I - \mu I, \quad (5.22)$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma q I - \Gamma C - \mu C, \quad (5.23)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma(1 - q)I + \Gamma C - \mu R. \quad (5.24)$$

Aqui,  $C$  capta a proporção de portadores na população,  $\varepsilon$  é a taxa de transmissão reduzida dos portadores crônicos comparados aos indivíduos infecciosos agudos,  $q$  é a proporção de infecções agudas que tornam-se portadoras enquanto a fração  $(1 - q)$  simplesmente recuperar-se, e  $\Gamma$  é a taxa na qual indivíduos deixam a classe portador, todos os outros parâmetros têm o mesmo significado atribuído anteriormente.

Como acontece com qualquer novo modelo epidemiológico, é importante entender quando uma epidemia pode ocorrer e, portanto, calcular o número básico de reprodução,  $R_0$ . Para infecções com um estado portador,  $R_0$  tem dois componentes: um vem dos indivíduos agudamente infectados, que

seguem o cálculo padrão para  $R_0$ ; o outro vem das infecções causadas quando no estado de portador e deve levar em conta a fração dos infectados tornando-se portadores:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} + \frac{q\gamma}{(\gamma + \mu)} \frac{\varepsilon\beta}{(\Gamma + \mu)},$$

onde o termo  $\frac{q\gamma}{(\gamma + \mu)}$  considera aqueles indivíduos que não morrem na classe infecciosa e vêm a ser portadores. Portanto, como esperado, o fato de que indivíduos infectados podem entrar em um estado infeccioso portador ao invés de simplesmente se recuperarem, faz aumentar o valor de  $R_0$ .

### 1.5.1 Hepatite B

Vamos aqui apresentar uma aplicação do modelo da subseção anterior. Depois de algumas manipulações algébricas encontra-se no sistema de equações (5.22) a (5.24) o seguinte valor de equilíbrio:

$$S^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta + \frac{q\gamma\varepsilon\beta}{\Gamma + \mu}} = \frac{1}{R_0}, \quad I^* = \frac{\mu(1 - S^*)}{\gamma + \mu}, \quad C^* = \frac{\gamma q \mu (1 - S^*)}{(\gamma + \mu)(\delta + \mu)}.$$

Devido ao seu período “infeccioso” muito longo, portadores podem ultrapassar o número de indivíduos infectados agudamente. Aqui tem-se  $\beta = 73$  por ano,  $\varepsilon = 0,1$ ,  $\frac{1}{\gamma} = 100$  dias,  $\frac{1}{\Gamma} = 1000$  dias e  $\frac{1}{\mu} = 50$  anos. Com estes parâmetros  $R_0$  é relativamente grande (de 19,9 a 38,8), então o nível de suscetíveis é sempre baixo e portanto a variação no nível de infecções agudas é insignificante.

Na prática, em epidemiologia de doenças, tais como hepatite B, causada pelo vírus (HBV), é mais complexo porque o risco de tornar-se um portador é dependente da idade, com as crianças infectadas mais provavelmente a transformar-se em portadores. Isso pode levar potencialmente a um comportamento com duas situações endêmicas estáveis para um conjunto dado de parâmetros devido ao feedback positivo entre  $R_0$  e o número de portadores (Medley e outros, 2000).

No próximo capítulo vamos introduzir um novo modelo, onde vamos considerar doenças de transmissão indireta, ou seja, que não se dá por contato direto entre indivíduos infectados e suscetíveis, mas tendo em consideração os aspectos aqui estudados para modelos de transmissão indireta.

## Capítulo 2

# Modelos de Transmissão Indireta: Doença com Hospedeiros Assintomáticos ou Doença Fatal

Neste capítulo a abordagem matemática dos modelos terão as mesmas abordagens dos modelos que descrevem doenças com transmissão direta, tratados no capítulo anterior, mas aqui a transmissão ocorre de maneira indireta.

A seguir vamos apresentar dois modelos de transmissão indireta. O primeiro modelo é para uma doença com hospedeiros assintomáticos e o segundo sem hospedeiros assintomáticos, ambos de transmissão indireta. Para cada modelo determinamos os pontos críticos e o número de reprodutividade basal,  $R_0$ , além de fazer a análise da estabilidade local dos pontos críticos obtidos.

### 2.1 Modelo Matemático para uma Doença de Transmissão Indireta com Hospedeiros Assintomáticos

O intuito desta seção é propor um modelo para estudar a dinâmica de uma doença de transmissão indireta com hospedeiros assintomáticos. Hospedeiros assintomáticos são aqueles que passaram pelo estágio infeccioso, não

têm nenhum sinal que lembre a infecção/doença, no entanto são reservatórios eternos da doença. Isso quer dizer que um assintomático pode ter uma vida como um suscetível, mas estará com o vírus até o fim de sua vida.

Para isso, considere a população de hospedeiro e a população de vetor, cuja densidade populacional no instante  $t$  é denotada por  $C(t)$  e  $N(t)$  respectivamente. Na população de hospedeiro se considera uma taxa de recrutamento constante  $\phi$ , devido a nascimentos ou migração (movimento de cavalos entre fazendas), e a mortalidade natural  $\mu$ .

A população de hospedeiros é dividida em três subpopulações: hospedeiros suscetíveis ( $S(t)$ ), hospedeiros infectados ( $I(t)$ ) e hospedeiros assintomáticos ( $A(t)$ ). Os hospedeiros suscetíveis são todos aqueles indivíduos sadios, mas suscetíveis a doença, podendo ser infectados quando picados por um vetor portador da doença (Bassanezi & Ferreira Jr, 1988)[5]. Os hospedeiros infectados, são aqueles que foram picados por um vetor portador e adquiriram o vírus. É comum hospedeiros que estejam infectados levarem um certo tempo para expressar os sintomas, enquanto outros os expressam rapidamente. E finalmente os hospedeiros assintomáticos, como visto anteriormente, são aqueles que passaram pelo estágio da infecção, não apresentam sintomas da doença e, continuam sendo reservatórios da doença para sempre.

Já em relação à população de vetores são consideradas duas subpopulações: vetores não portadores ( $X(t)$ ) e vetores portadores da doença ( $Y(t)$ ). Os vetores não portadores tornam-se portadores ao picar um hospedeiro infectado ou assintomático, com menor probabilidade de infecção o vírus vindo de um assintomático. Um vetor não portador não carrega o vírus em seu aparelho bucal.

A taxa de mortalidade dos hospedeiros infectados pela doença é denotada por  $\delta$ , e a taxa de mortalidade por controle é denotada por  $\theta$  nos hospedeiros infectados e  $\tau$  nos hospedeiros assintomáticos.

O período da doença nos hospedeiros é  $\gamma^{-1}$ , e o período que os vetores ficam portadores é  $\varepsilon^{-1}$ .

A transmissão é modelada pela lei de ação das massas, sendo  $\alpha$  a taxa de contato entre hospedeiros suscetíveis e vetores portadores,  $\beta_1$  entre vetores não portadores e hospedeiros infectados e  $\beta_2$  entre vetores não portadores e hospedeiros assintomáticos.

Temos então as seguintes considerações:

(i) Na ausência da doença, a população de hospedeiros segue uma dinâmica

$$\frac{dS}{dt} = \phi - \mu S,$$

onde  $t$  é o tempo,  $\phi$  é a taxa de entrada de suscetíveis e  $\mu$  é a taxa de mortalidade natural.

(ii) Considera-se que a população de vetores já está estabelecida na região. A população é constante.

(iii) A doença é passada do vetor portador a um hospedeiro suscetível a uma taxa média proporcional à densidade de vetores portadores  $\alpha Y$ . O hospedeiro picado por um vetor portador permanece infectado por um período  $\gamma^{-1}$ .

(iv) Depois do período que o hospedeiro permanece infectado ( $\gamma^{-1}$ ) passa para o estado assintomático, onde permanece até o fim de sua vida transmitindo a doença.

(v) Um vetor não-portador fica portador ao picar um hospedeiro infectado ou picar um hospedeiro assintomático. A taxa de contágio é proporcional à soma das densidades de hospedeiros infectados e hospedeiros assintomáticos,  $\beta_1 I + \beta_2 A$ . A constante de proporção  $\beta_2$  é considerada menor que  $\beta_1$ .

(vi) A doença é somente fatal para os hospedeiros infectados, com uma taxa de mortalidade  $\delta$ . O hospedeiro assintomático permanece infectado por toda sua vida.

Diante disso, tal situação é representada no diagrama da figura (2.1).

À partir das considerações acima, o modelo que descreve a dinâmica é o seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta + \gamma), \\ \frac{dA}{dt} = \gamma I - A(\mu + \tau), \\ \frac{dX}{dt} = \varepsilon Y - (\beta_1 I + \beta_2 A)X, \\ \frac{dY}{dt} = (\beta_1 I + \beta_2 A)X - \varepsilon Y. \end{array} \right. \quad (1.1)$$

Onde as três primeiras equações descrevem a dinâmica da população de hospedeiros e as outras duas equações descrevem a dinâmica da população de vetores.

Somando as três primeiras equações obtemos a dinâmica para a população de hospedeiros,

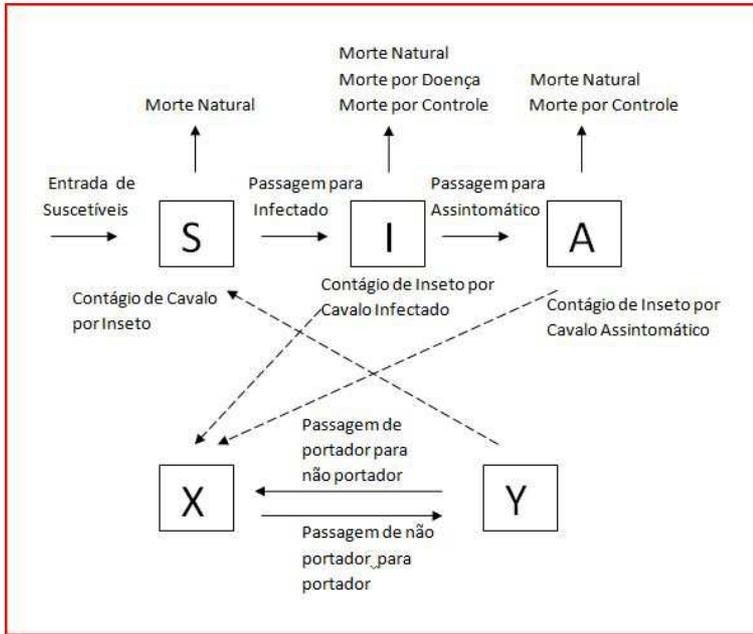


Figura 2.1: Dinâmica da Doença

$$\frac{dC}{dt} = \phi - (\delta + \theta)I - \tau A - \mu C. \quad (1.2)$$

Na ausência da doença a dinâmica é dada por,

$$\frac{dC}{dt} = \phi - \mu C, \quad (1.3)$$

que tem como ponto de equilíbrio estável  $C = \frac{\phi}{\mu}$ .

Somando as duas últimas equações obtemos a dinâmica para a população de vetores,

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dX}{dt} + \frac{dY}{dt} = 0, \quad (1.4)$$

ou seja,  $N$  é constante. Podemos considerar  $X = N - Y$ , e assim

$$\frac{dY}{dt} = (\beta_1 I + \beta_2 A)(N - Y) - \varepsilon Y. \quad (1.5)$$

Dessa maneira, nosso modelo contará com quatro equações: as três primeiras equações do sistema (1.1) e esta, (1.2), que acabamos de encontrar, ou seja,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta + \gamma), \\ \frac{dA}{dt} = \gamma I - A(\mu + \tau), \\ \frac{dY}{dt} = (\beta_1 I + \beta_2 A)(N - Y) - \varepsilon Y. \end{cases} \quad (1.6)$$

Considere a região  $\Omega = \{(S, I, A, Y) / S \geq 0, I \geq 0, A \geq 0, N \geq Y \geq 0\}$ , pois é de interesse soluções positivas tratando-se de populações.

Vamos agora determinar os pontos críticos deste modelo na região  $\Omega$ . Para isto, vamos igualar a zero as quatro equações do sistema, ou seja,

$$\phi - \alpha SY - \mu S = 0, \quad (1.7)$$

$$\alpha SY - I(\mu + \delta + \theta + \gamma) = 0, \quad (1.8)$$

$$\gamma I - A(\mu + \tau) = 0, \quad (1.9)$$

$$(\beta_1 I + \beta_2 A)(N - Y) - \varepsilon Y = 0. \quad (1.10)$$

Este procedimento fornece dois pontos críticos:  $P_0 = (\frac{\phi}{\mu}, 0, 0, 0)$ , que ocorre na ausência da doença (Ponto de Equilíbrio Trivial), e o equilíbrio endêmico  $P^* = (S^*, I^*, A^*, Y^*)$  onde,

$$S^* = \frac{\phi}{\mu} - \frac{\mu + \delta + \theta + \gamma}{\mu} \left[ \frac{\phi(R_0 - 1)}{R_0(\mu + \delta + \theta + \gamma)(R_0 - 1) + \frac{\mu}{N\alpha} + \frac{1}{R_0}} \right],$$

$$I^* = \frac{\phi(R_0 - 1)}{R_0(\mu + \delta + \theta + \gamma)(R_0 - 1) + \frac{\mu}{N\alpha} + \frac{1}{R_0}},$$

$$A^* = \frac{\gamma}{(\mu + \tau)} \frac{\phi(R_0 - 1)}{R_0(\mu + \delta + \theta + \gamma)(R_0 - 1) + \frac{\mu}{N\alpha} + \frac{1}{R_0}},$$

$$Y^* = \frac{N(R_0 - 1)}{R_0 + \frac{\alpha N}{\mu}},$$

donde  $R_0$  é o número de reprodutividade basal dada por:

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu} N (\alpha \beta_1 + \alpha \frac{\beta_2 \gamma}{\mu + \tau})}{\varepsilon (\mu + \delta + \theta + \gamma)}.$$

Para avaliar melhor  $R_0$  sob o ponto de vista epidemiológico, é preciso reescrevê-lo:

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu} \alpha}{\varepsilon} \times \left( \frac{N \beta_1}{(\mu + \delta + \theta + \gamma)} + \frac{N \beta_2}{(\mu + \tau)} \frac{\gamma}{(\mu + \delta + \theta + \gamma)} \right)$$

onde o primeiro termo do produto é:

- $\frac{\frac{\phi}{\mu} \alpha}{\varepsilon}$  representa o número de hospedeiros infectados produzidos a uma taxa  $\alpha$  por um inseto portador em uma população de totalmente suscetível ( $\frac{\phi}{\mu}$ ) na duração do período em que é portador ( $\frac{1}{\varepsilon}$ );

E o segundo termo é a soma de:

- $\frac{N \beta_1}{(\mu + \delta + \theta + \gamma)}$  representa o número de vetores portadores produzidos por um hospedeiro infectado a uma taxa  $\beta_1$  em uma população de vetores totalmente suscetível ( $N$ ) no período da infecção ( $\frac{1}{(\mu + \delta + \theta + \gamma)}$ );
- $\frac{N \beta_2}{(\mu + \tau)} \frac{\gamma}{(\mu + \delta + \theta + \gamma)}$  representa o número de vetores portadores produzidos a uma taxa  $\beta_2$  por um hospedeiro assintomático em uma população de vetores totalmente suscetível ( $N$ ) no período que fica assintomático ( $\frac{1}{(\mu + \tau)}$ ), sendo este termo proporcional à probabilidade de um cavalo passar para assintomático no período da doença.

## 2.2 Análise de Estabilidade

O estudo da estabilidade é feito de forma clássica, analisando os sinais da parte real dos autovalores da matriz jacobiana, apresentado por Murray [27] e Keeling [18].

Temos:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= f_1(S, I, A, Y) = \phi - \alpha SY - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= f_2(S, I, A, Y) = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta + \gamma), \\ \frac{dA}{dt} &= f_3(S, I, A, Y) = \gamma I - A(\mu + \tau), \\ \frac{dY}{dt} &= f_4(S, I, A, Y) = (\beta_1 I + \beta_2 A)X - \varepsilon Y.\end{aligned}$$

Dessa maneira, a Matriz Jacobiana será dada por:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{df_1}{dS} & \frac{df_1}{dI} & \frac{df_1}{dA} & \frac{df_1}{dY} \\ \frac{df_2}{dS} & \frac{df_2}{dI} & \frac{df_2}{dA} & \frac{df_2}{dY} \\ \frac{df_3}{dS} & \frac{df_3}{dI} & \frac{df_3}{dA} & \frac{df_3}{dY} \\ \frac{df_4}{dS} & \frac{df_4}{dI} & \frac{df_4}{dA} & \frac{df_4}{dY} \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} -\alpha Y - \mu & 0 & 0 & -\alpha S \\ \alpha Y & -(\mu + \delta + \theta + \gamma) & 0 & \alpha S \\ 0 & \gamma & -(\mu + \tau) & 0 \\ 0 & \beta_1(N - Y) & \beta_2(N - Y) & -(\beta_1 I + \beta_2 A) - \varepsilon \end{bmatrix}$$

Primeiramente provaremos a estabilidade local no ponto trivial. Tem-se então, o teorema a seguir:

**Teorema 2.2.1** : *Se  $R_0 < 1$  existe um único ponto de equilíbrio em  $\Omega$ , o ponto trivial  $(\frac{\phi}{\mu}, 0, 0, 0)$ , e é localmente assintoticamente estável. Se  $R_0 > 1$  o ponto é instável.*

*Dem.:*

Se  $R_0 > 1$  o ponto trivial é localmente instável. O jacobiano em  $(S, I, A, Y) = (\frac{\phi}{\mu}, 0, 0, 0)$ , é dado por,

$$J = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & 0 & -\alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & -(\mu + \delta + \theta + \gamma) & 0 & \alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & \gamma & -(\mu + \tau) & 0 \\ 0 & \beta_1 N & \beta_2 N & -\varepsilon \end{bmatrix}$$

Para se determinar os autovalores, é preciso calcular  $\det(J - \lambda I) = 0$ , onde  $J$  é a matriz jacobiana,  $\lambda$  é o autovalor a ser encontrado, e  $I$  a matriz identidade.

$$\begin{aligned} \det(J - \lambda I) &= \begin{bmatrix} -\mu - \lambda & 0 & 0 & -\alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & -(\mu + \delta + \theta + \gamma) - \lambda & 0 & \alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & \gamma & -(\mu + \tau) - \lambda & 0 \\ 0 & \beta_1 N & \beta_2 N & -\varepsilon - \lambda \end{bmatrix} \\ &= (-\mu - \lambda) \begin{bmatrix} -(\mu + \delta + \theta + \gamma) - \lambda & 0 & \alpha \frac{\phi}{\mu} \\ \gamma & -(\mu + \tau) - \lambda & 0 \\ \beta_1 N & \beta_2 N & -\varepsilon - \lambda \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Assim, fazendo  $\det(J - \lambda I) = 0$ , obtém-se o primeiro autovalor  $\lambda_1 = -\mu$  e a matriz remanescente oferece o seguinte polinômio,

$$\lambda^3 + \lambda^2 a_1 + \lambda a_2 + a_3 = 0,$$

onde

$$\begin{aligned} a_1 &= \varepsilon + (\mu + \tau) + (\mu + \delta + \theta + \gamma), \\ a_2 &= (\mu + \delta + \theta + \gamma)(\mu + \tau) + \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma) + \varepsilon(\mu + \tau) - \alpha \frac{\phi}{\mu} \beta_1 N \\ &= (\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau) + \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma)(1 - R_0) \\ a_3 &= \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau) - \alpha \frac{\phi}{\mu} (\beta_2 \gamma N + \beta_1 N(\mu + \tau)) \\ &= \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau)(1 - R_0) \end{aligned}$$

Pelas condições de Routh-Hurwitz, para que a parte real dos autovalores seja negativa deve-se ter  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$  e  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ .

Nota-se que  $a_1 > 0$ , e como  $R_0 < 1$ , segue que  $a_3 > 0$ .

Deve-se agora analisar  $a_1a_2 - a_3$ .

$$\begin{aligned}
a_1a_2 - a_3 &= [\varepsilon + (\mu + \tau) + (\mu + \delta + \theta + \gamma)][(\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau) \\
&\quad + \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma)(1 - R_0)] - \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma)(\mu + \tau)(1 - R_0) \\
&= [\varepsilon + (\mu + \delta + \theta + \gamma)][(\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau) + \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma)(1 - R_0)] \\
&\quad + (\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau)^2 + \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma)(\mu + \tau)(1 - R_0) \\
&\quad - \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma)(\mu + \tau)(1 - R_0) \\
&= [\varepsilon + (\mu + \delta + \theta + \gamma)][(\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau) + \varepsilon(\mu + \delta + \theta + \gamma)(1 - R_0)] \\
&\quad + (\mu + \delta + \theta + \gamma + \varepsilon)(\mu + \tau)^2 > 0 \text{ quando } R_0 < 1.
\end{aligned}$$

Assim, segue que  $a_1a_2 - a_3 > 0$ . Provamos que  $(\frac{\phi}{\mu}, 0, 0, 0)$  é uma solução estável quando  $R_0 < 1$ , e instável quando  $R_0 > 1$ .

□

A análise da estabilidade no ponto não-trivial  $(S^*, I^*, A^*, Y^*)$ , é estabelecida no seguinte teorema:

**Teorema 2.2.2** : *Se  $R_0 > 1$  existe o ponto de equilíbrio endêmico  $(S^*, I^*, A^*, Y^*)$  em  $\Omega$ , e é localmente assintoticamente estável.*

*Dem.:* A matriz jacobiana no ponto não trivial é dada por:

$$\begin{bmatrix}
-\alpha Y^* - \mu - \lambda & 0 & 0 & -\alpha S^* \\
\alpha Y^* & -(\mu + \delta + \theta + \gamma) - \lambda & 0 & \alpha S^* \\
0 & \gamma & -(\mu + \tau) - \lambda & 0 \\
0 & \beta_1(N - Y^*) & \beta_2(N - Y^*) & -(\beta_1 I^* + \beta_2 A^*) - \varepsilon - \lambda
\end{bmatrix}$$

que tem o seguinte polinômio característico:

$$\lambda^4 + \lambda^3 a_1 + \lambda^2 a_2 + \lambda a_3 + a_4 = 0,$$

onde

$$\begin{aligned}
a_1 &= (\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon) + (\mu + \tau) + (\mu + \delta + \theta + \gamma) + (\alpha Y^* + \mu) \\
a_2 &= [(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon) + (\mu + \tau)][(\mu + \delta + \theta + \gamma) + (\alpha Y^* + \mu)] - \alpha S^* \beta_1 (N - Y^*)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& +(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon)(\mu + \tau) + (\mu + \delta + \theta + \gamma)(\alpha Y^* + \mu) \\
a_3 = & (\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon)(\mu + \tau)[(\mu + \delta + \theta + \gamma) + (\alpha Y^* + \mu)] \\
& +(\mu + \delta + \theta + \gamma)(\alpha Y^* + \mu)[(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon) + (\mu + \tau)] \\
& -\alpha S^*(N - Y^*)[\mu\beta_1 + \gamma\beta_2 + \beta_1(\mu + \tau)] \\
a_4 = & (\mu + \delta + \theta + \gamma)(\alpha Y^* + \mu)(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon)(\mu + \tau) - \alpha S^*(N - Y^*)[\gamma\beta_2 + \beta_1(\mu + \tau)]
\end{aligned}$$

Novamente, pelas condições de Routh-Hurwitz, para que a parte real dos autovalores seja negativa é necessário que  $a_1 > 0$ ,  $a_4 > 0$ ,  $a_1 a_2 > a_3$  e  $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_4^2$ . Mostramos aqui as três primeiras desigualdades. A quarta foi verificada numericamente devido à dificuldade de sua prova.

Nota-se que  $a_1$  é a soma de parcelas maiores que zero, logo  $a_1 > 0$ .

Usando 2.1 reescrevemos  $S^*$ ,  $A^*$  e  $Y^*$  em função de  $I^*$ . Temos que:

$$S^* = \frac{(\mu + \delta + \theta + \gamma)}{\alpha Y^*} I^*, \quad A^* = \frac{\gamma}{(\mu + \tau)} I^* \quad e \quad Y^* = \frac{(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)N}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)} I^* \quad (2.11)$$

e desta forma:

$$\begin{aligned}
a_4 = & (\mu + \delta + \theta + \gamma)(\alpha Y^* + \mu)(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon)(\mu + \tau) \\
& -\alpha S^*(N - Y^*)[\gamma\beta_2 + \beta_1(\mu + \tau)] \\
= & \left(\mu + \frac{\alpha N I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)}\right)(\mu + \delta + \theta + \gamma)(\mu + \tau) \left(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2 \gamma I^*}{(\mu + \tau)} + \varepsilon\right) \\
& -\mu \left(N - \frac{N I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)}\right) (\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) \frac{I^*(\mu + \delta + \theta + \gamma)}{\alpha} \\
& \frac{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)}{N I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)} \\
= & \left(\mu + \frac{\alpha N I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)}\right)(\mu + \delta + \theta + \gamma)(\mu + \tau) \\
& \left(\frac{\beta_1 I^*(\mu + \tau) + \beta_2 \gamma I^* + \varepsilon(\mu + \tau)}{(\mu + \tau)}\right) \\
& -\mu \left(\frac{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau) - I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)}\right) \\
& (\mu + \delta + \theta + \gamma)(I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)) \\
= & \{\mu[I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \varepsilon(\mu + \tau)] + \alpha N I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) \\
& -\mu\varepsilon(\mu + \tau)\}(\mu + \delta + \theta + \gamma)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \{ \mu I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \mu\varepsilon(\mu + \tau) + \alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) \\
&\quad - \mu\varepsilon(\mu + \tau) \} (\mu + \delta + \theta + \gamma) \\
&= \{ \mu I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) + \alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma) \} (\mu + \delta + \theta + \gamma) \\
&= (\mu + \alpha N)(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)(\mu + \delta + \theta + \gamma) I^* > 0 \text{ quando } R_0 > 1.
\end{aligned}$$

O próximo passo será demonstrar que  $a_1 a_2 > a_3$ , ou equivalentemente  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ . Assim,

$$\begin{aligned}
a_1 a_2 - a_3 &= [(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon) + (\mu + \tau) + (\mu + \delta + \theta + \gamma) + (\alpha Y^* + \mu)] \{ [(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon) \\
&\quad + (\mu + \tau)] [(\mu + \delta + \theta + \gamma) + (\alpha Y^* + \mu)] - \alpha S^* \beta_1 (N - Y^*) \\
&\quad + (\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon)(\mu + \tau) + (\mu + \delta + \theta + \gamma)(\alpha Y^* + \mu) \} \\
&\quad - \{ (\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon)(\mu + \tau) [(\mu + \delta + \theta + \gamma) + (\alpha Y^* + \mu)] \\
&\quad + (\mu + \delta + \theta + \gamma)(\alpha Y^* + \mu) [(\beta_1 I^* + \beta_2 A^* + \varepsilon) + (\mu + \tau)] \\
&\quad - \alpha S^* (N - Y^*) [\mu \beta_1 + \gamma \beta_2 + \beta_1(\mu + \tau)] \}
\end{aligned}$$

Depois de algumas operações algébricas, e substituindo (2.11) obtém-se:

$$\begin{aligned}
&(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2 \gamma}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)^2 \left[ \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)} + \mu \right] + (\beta_1 I^* + \frac{\beta_2 \gamma}{(\mu + \tau)} + \varepsilon) [\beta_1 I^*(\mu \\
&\quad + \tau) + \beta_2 \gamma I^* + \varepsilon(\mu + \tau) + \mu(\mu + \delta + \theta + \gamma)] + (\mu + \tau) \{ [(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2 \gamma}{(\mu + \tau)} + \varepsilon) + (\mu + \tau)] [(\mu \\
&\quad + \delta + \theta + \gamma) + (\mu + \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)} + \mu)] + \beta_1 I^*(\mu + \tau) + \beta_2 \gamma + \varepsilon(\mu + \tau) \\
&\quad + (\mu + \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)}) (\mu + \delta + \theta + \gamma) \} + (\mu + \delta + \theta + \gamma) \{ (\beta_1 I^* + \frac{\beta_2 \gamma}{(\mu + \tau)} \\
&\quad + \varepsilon)(\mu + \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)}) + (\mu + \tau) [(\mu + \delta + \theta + \gamma) + (\mu \\
&\quad + \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)})] + \beta_1 I^*(\mu + \tau) + \beta_2 \gamma + \varepsilon(\mu + \tau) + (\mu \\
&\quad + \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)}) (\mu + \delta + \theta + \gamma) \} + (\mu + \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)})^2 [ \\
&\quad (\beta_1 I^* + \frac{\beta_2 \gamma I^*}{(\mu + \tau)} + \varepsilon) + (\mu + \tau) + (\mu + \delta + \theta + \gamma)] + (\mu + \frac{\alpha NI^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)}) [
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \beta_1 I^*(\mu + \tau) + \beta_2 + \varepsilon(\mu + \tau)] + \frac{(\mu + \delta + \theta + \gamma)}{N(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)} \beta_1(\mu + \tau)^2 N\varepsilon \\
& + \{(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta + \gamma) (\frac{\alpha N I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}{I^*(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2) + \varepsilon(\mu + \tau)}) \\
& (\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)^2 (\mu + \delta + \theta + \gamma) \\
& + (\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta + \gamma)^2\} [1 - \frac{\beta_1\varepsilon(\mu + \tau)}{(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma I^*}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}]
\end{aligned}$$

Para ter o desejado, é necessário garantir que

$$\left(1 - \frac{\beta_1\varepsilon(\mu + \tau)}{(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma I^*}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}\right) > 0$$

Mas,

$$\begin{aligned}
& \left(1 - \frac{\beta_1\varepsilon(\mu + \tau)}{(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma I^*}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)}\right) > 0 \Leftrightarrow 1 > \frac{\beta_1\varepsilon(\mu + \tau)}{(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\beta_1(\mu + \tau) + \beta_2\gamma)} \\
& \Leftrightarrow 1 > \frac{\beta_1\varepsilon(\mu + \tau)}{(\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma I^*}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\beta_1 + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)})(\mu + \tau)} \Leftrightarrow (\beta_1 I^* + \frac{\beta_2\gamma I^*}{(\mu + \tau)} + \varepsilon)(\beta_1 + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)}) > \beta_1\varepsilon \\
& \Leftrightarrow I^*(\beta_1 + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)})^2 + \varepsilon(\beta_1 + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)}) > \beta_1\varepsilon \\
& \Leftrightarrow I^*(\beta_1 + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)})^2 + \beta_1\varepsilon + \frac{\varepsilon\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)} > \beta_1\varepsilon \\
& \Leftrightarrow I^*(\beta_1 + \frac{\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)})^2 + \frac{\varepsilon\beta_2\gamma}{(\mu + \tau)} > 0, \text{ pois } R_0 > 1,
\end{aligned}$$

e como  $I^* > 0$  e os outros parâmetros são maiores que zero, segue que  $a_1 a_2 > a_3$ . A condição  $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_4^2$  foi verificada numericamente, devido à dificuldade de sua demonstração.

□

## 2.3 Modelo Matemático para uma Doença de Transmissão Indireta sem Hospedeiros Assintomáticos

O intuito desta seção é utilizar o modelo anterior para propor um modelo afim de estudar a dinâmica de uma doença fatal de transmissão indireta. Para isso, considere a população de hospedeiro e a população de vetor, cuja densidade populacional no instante  $t$  é denotada por  $C(t)$  e  $N(t)$  respectivamente. Na população de hospedeiro se considera uma taxa de recrutamento constante  $\phi$ , devido a nascimentos ou migrações, e a mortalidade natural  $\mu$ .

A população de hospedeiros é dividida em duas subpopulações: hospedeiros suscetíveis ( $S(t)$ ) e hospedeiros infectados ( $I(t)$ ), como visto na seção anterior.

Na população de vetores são consideradas duas subpopulações: vetores não portadores ( $X(t)$ ) e vetores portadores da doença ( $Y(t)$ ). Os vetores não portadores tornam-se portadores ao picar um hospedeiro infectado.

A mortalidade dos hospedeiros infectados pela doença é denotada por  $\delta$  e fatal, ou seja, todos os hospedeiros infectados morrem. A mortalidade por controle é denotada por  $\theta$  nos hospedeiros infectados.

Os vetores ficam portadores por um período  $\varepsilon^{-1}$ .

A transmissão é modelada pela lei de ação das massas, sendo  $\alpha$  a taxa de contato entre hospedeiros suscetíveis e vetores portadores, e  $\beta_1$  entre vetores não portadores e hospedeiros infectados.

Temos então as seguintes considerações:

(i) Na ausência da doença, a população de hospedeiros segue uma dinâmica

$$\frac{dS}{dt} = \phi - \mu S,$$

onde  $t$  é o tempo,  $\phi$  é a taxa de entrada de suscetíveis e  $\mu$  é a taxa de mortalidade natural.

(ii) Considera-se que a população de vetores já está estabelecida na região. A população é constante.

(iii) A doença é passada do vetor portador a um hospedeiro suscetível a uma taxa média proporcional à densidade de vetores portadores  $\alpha Y$ .

(iv) Um vetor não-portador fica portador ao picar um hospedeiro infectado, e a taxa de contágio é proporcional à densidade de hospedeiros infectados,  $\beta_1 I$ .

A partir das considerações acima, o modelo que descreve a dinâmica é o seguinte:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta), \\ \frac{dX}{dt} = \varepsilon Y - \beta_1 IX, \\ \frac{dY}{dt} = \beta_1 IX - \varepsilon Y. \end{cases} \quad (3.12)$$

Onde as duas primeiras equações descrevem a dinâmica da população de hospedeiros e as outras duas equações descrevem a dinâmica da população de vetores.

Além disso,

$$\frac{dC}{dt} = \phi - (\mu + \delta + \theta)I - \mu S. \quad (3.13)$$

Por outro lado, nota-se que a soma das duas últimas equações é nula, ou seja,  $N$  é constante. Por isso, como  $N = X + Y$  se pode considerar  $X = N - Y$ , e assim

$$\frac{dY}{dt} = \beta_1 I(N - Y) - \varepsilon Y. \quad (3.14)$$

Dessa maneira, nosso modelo contará com três equações: as três primeiras equações do sistema (3.12) e esta, (3.14), que acabamos de encontrar, ou seja,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta), \\ \frac{dY}{dt} = \beta_1 I(N - Y) - \varepsilon Y. \end{cases} \quad (3.15)$$

Considere a região  $\Lambda = \{(S, I, Y) / S \geq 0, I \geq 0, N \geq Y \geq 0\}$ , pois é de interesse soluções positivas tratando-se de populações.

Fazendo  $\gamma = \beta_2 = 0$  na solução endêmica do modelo anterior, obtemos os dois pontos críticos seguintes:  $P_0 = (\frac{\phi}{\mu}, 0, 0)$ , que ocorre na ausência da doença (Ponto de Equilíbrio Trivial), e o equilíbrio endêmico  $P^* = (S^*, I^*, Y^*)$  onde,

$$S^* = \frac{\phi}{\mu} - \frac{\mu + \delta + \theta}{\mu} \left[ \frac{\phi(R_0 - 1)}{R_0(\mu + \delta + \theta)(R_0 - 1) + \frac{\mu}{N\alpha} + \frac{1}{R_0}} \right],$$

$$I^* = \frac{\phi(R_0 - 1)}{R_0(\mu + \delta + \theta)(R_0 - 1) + \frac{\mu}{N\alpha} + \frac{1}{R_0}},$$

$$Y^* = \frac{N(R_0 - 1)}{R_0 + \frac{\alpha N}{\mu}},$$

donde  $R_0$  é o número de reprodutividade basal dado por:

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu} N \alpha \beta_1}{\varepsilon(\mu + \delta + \theta)}.$$

Para avaliar melhor  $R_0$  sob o ponto de vista epidemiológico, é preciso reescrevê-lo:

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu} \alpha}{\varepsilon} \times \left( \frac{N \beta_1}{(\mu + \delta + \theta)} \right)$$

onde:

- $\frac{\frac{\phi}{\mu} \alpha}{\varepsilon}$  representa o número de hospedeiros infectados produzidos a uma taxa  $\alpha$  por um inseto portador em uma população totalmente suscetível ( $\frac{\phi}{\mu}$ ) na duração do período em que é portador ( $\frac{1}{\varepsilon}$ );
- $\frac{N \beta_1}{(\mu + \delta + \theta)}$  representa o número de vetores portadores produzidos por um hospedeiro infectado a uma taxa  $\beta_1$  em uma população de vetores totalmente suscetível ( $N$ ) no período da infecção ( $\frac{1}{(\mu + \delta + \theta)}$ );

## 2.4 Análise de Estabilidade

Temos:

$$\frac{dS}{dt} = f_1(S, I, Y) = \phi - \alpha SY - \mu S,$$

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= f_2(S, I, Y) = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta), \\ \frac{dY}{dt} &= f_3(S, I, Y) = \beta_1 I(N - Y) - \varepsilon Y.\end{aligned}$$

Dessa maneira, a Matriz Jacobiana será dada por:

$$\begin{aligned}J &= \begin{bmatrix} \frac{df_1}{dS} & \frac{df_1}{dI} & \frac{df_1}{dY} \\ \frac{df_2}{dS} & \frac{df_2}{dI} & \frac{df_2}{dY} \\ \frac{df_3}{dS} & \frac{df_3}{dI} & \frac{df_3}{dY} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\alpha Y - \mu & 0 & -\alpha S \\ \alpha Y & -(\mu + \delta + \theta) & \alpha S \\ 0 & \beta_1(N - Y) & -\beta_1 I - \varepsilon \end{bmatrix}\end{aligned}$$

Primeiramente será provada a estabilidade local no ponto trivial. Tem-se então, o seguinte teorema:

**Teorema 2.4.1** : *Se  $R_0 < 1$  existe um único ponto de equilíbrio em  $\Lambda$ , o ponto trivial  $P_0 = (\frac{\phi}{\mu}, 0, 0)$ , e é localmente assintoticamente estável. Se  $R_0 > 1$  o ponto é instável.*

*Dem.:*

Se  $R_0 > 1$  o ponto trivial é localmente instável. O jacobiano em  $(S, I, Y) = (\frac{\phi}{\mu}, 0, 0)$ , é dado por,

$$J = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -\alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & -(\mu + \delta + \theta) & \alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & \beta_1 N & -\varepsilon \end{bmatrix}$$

O próximo passo será determinar o polinômio característico, que será dado por  $\det(J - \lambda I) = 0$ , onde  $J$  é a matriz jacobiana,  $\lambda$  é o autovalor a ser encontrado, e  $I$  a matriz identidade. Dessa maneira,

$$\det(J - \lambda I) = \begin{bmatrix} -\mu - \lambda & 0 & -\alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & -(\mu + \delta + \theta) - \lambda & \alpha \frac{\phi}{\mu} \\ 0 & \beta_1 N & -\varepsilon - \lambda \end{bmatrix}$$

obtemos o seguinte polinômio característico:

$$\lambda^3 + \lambda^2 a_1 + \lambda a_2 + a_3 = 0$$

onde,

$$\begin{aligned} a_1 &= \varepsilon + \mu + (\mu + \delta + \theta), \\ a_2 &= \mu\varepsilon + \mu(\mu + \delta + \theta) + \varepsilon(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0) \\ a_3 &= \varepsilon\mu(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0) \end{aligned}$$

Pelas condições de Routh-Hurwitz, para que a parte real dos autovalores seja negativa deve-se ter  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$  e  $a_1 a_2 > a_3$ .

Nota-se que  $a_1 > 0$ , e como  $R_0 < 1$ , segue que  $a_3 > 0$ . Vamos agora analisar  $a_1 a_2 > a_3$ , ou equivalentemente,  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ .

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= [\varepsilon + \mu + (\mu + \delta + \theta)][\mu\varepsilon + \mu(\mu + \delta + \theta) + \varepsilon(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0)] \\ &\quad - \varepsilon\mu(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0) \\ &= \mu^2(\mu + \delta + \theta) + \varepsilon\mu(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0) + \mu^2(\varepsilon + (\mu + \delta + \theta))^2 \\ &\quad + \varepsilon(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0) - \varepsilon\mu(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0) \\ &= \mu^2(\mu + \delta + \theta) + \mu^2(\varepsilon + (\mu + \delta + \theta))^2 + \varepsilon(\mu + \delta + \theta)(1 - R_0) > 0. \end{aligned}$$

Novamente, como  $R_0 < 1$ , segue que  $a_1 a_2 > a_3$ . E assim, o ponto  $P_0 = (\frac{\phi}{\mu}, 0, 0)$  é localmente assintoticamente estável. □

Faremos agora a análise de estabilidade no ponto não-trivial  $P_1^* = (S^*, I^*, Y^*)$ , a qual fica estabelecida no seguinte teorema:

**Teorema 2.4.2 :** *Se  $R_0 > 1$  existe o ponto de equilíbrio endêmico  $P_1^* = (S^*, I^*, Y^*)$  em  $\Lambda$ , e é localmente assintoticamente estável.*

*Dem.:* A matriz Jacobiana em  $P^*$  é dada por,

$$J = \begin{bmatrix} -\alpha Y^* - \mu & 0 & -\alpha S^* \\ \alpha Y^* & -(\mu + \delta + \theta) & \alpha S^* \\ 0 & \beta_1(N - Y) & -\beta_1 I^* - \varepsilon \end{bmatrix}$$

E assim,  $\det(J - \lambda I) = 0$  implica que

$$\det(J - \lambda I) = \begin{bmatrix} -\alpha Y^* - \mu - \lambda & 0 & -\alpha S^* \\ \alpha Y^* & -(\mu + \delta + \theta) - \lambda & \alpha S^* \\ 0 & \beta_1(N - Y^*) & -\beta_1 I^* - \varepsilon - \lambda \end{bmatrix} = 0,$$

obtendo o seguinte polinômio característico,

$$\lambda^3 + \lambda^2 a_1 + \lambda a_2 + a_3 = 0$$

onde,

$$\begin{aligned} a_1 &= (\alpha Y^* + \mu) + (\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon), \\ a_2 &= [(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) + \mu(\mu + \delta + \theta)(\beta_1 I^* + \varepsilon), \\ a_3 &= (\beta_1 I^* + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta)(\alpha Y^* + \mu). \end{aligned}$$

Pelas condições de Routh-Hurwitz, para que a parte real dos autovalores seja negativa deve-se ter  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$  e  $a_1 a_2 > a_3$ .

Como  $R_0 > 1$ , segue de imediato que  $a_1 > 0$  e  $a_3 > 0$ . Assim, agora iremos verificar a desigualdade  $a_1 a_2 > a_3$ , ou equivalentemente  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ . Dessa forma,

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= [(\alpha Y^* + \mu) + (\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)]\{[(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + \mu(\mu + \delta + \theta)(\beta_1 I^* + \varepsilon)\} - (\beta_1 I^* + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta)(\alpha Y^* + \mu) \\ &= [(\alpha Y^* + \mu) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)]\{[(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + \mu(\mu + \delta + \theta)(\beta_1 I^* + \varepsilon)\} + (\mu + \delta + \theta)\{[(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + \mu(\mu + \delta + \theta)(\beta_1 I^* + \varepsilon)\} - (\beta_1 I^* + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta)(\alpha Y^* + \mu) \\ &= [(\alpha Y^* + \mu) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)]\{[(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + \mu(\mu + \delta + \theta)(\beta_1 I^* + \varepsilon)\} + (\mu + \delta + \theta)[(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + (\mu + \delta + \theta)^2(\beta_1 I^* + \varepsilon) - (\beta_1 I^* + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta)(\alpha Y^* + \mu) \\ &= [(\alpha Y^* + \mu) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)]\{[(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + \mu(\mu + \delta + \theta)(\beta_1 I^* + \varepsilon)\} + (\mu + \delta + \theta)^2(\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + (\beta_1 I^* + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta)(\alpha Y^* + \mu) + \mu(\mu + \delta + \theta)^2(\beta_1 I^* + \varepsilon) \\ &\quad - (\beta_1 I^* + \varepsilon)(\mu + \delta + \theta)(\alpha Y^* + \mu) \\ &= [(\alpha Y^* + \mu) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)]\{[(\mu + \delta + \theta) + (\beta_1 I^* + \varepsilon)](\alpha Y^* + \mu) \\ &\quad + \mu(\mu + \delta + \theta)(\beta_1 I^* + \varepsilon)\} + (\mu + \delta + \theta)^2(\alpha Y^* + 2\mu) > 0 \text{ quando } R_0 > 1. \end{aligned}$$

Dessa maneira,  $a_1a_2 - a_3 > 0$  quando  $R_0 > 1$ . Logo  $a_1a_2 > a_3$ , e portanto  $P_1^* = (S^*, I^*, Y^*)$  é localmente assintoticamente estável.  $\square$

No próximo capítulo vamos apresentar doenças que podem ser descritas por tais modelos. Duas doenças de transmissão indireta, uma com hospedeiros assintomáticos e outra sem hospedeiros assintomáticos.

# Capítulo 3

## Aplicações

Neste capítulo apresentaremos duas doenças que são descritas pelos modelos discutidos no capítulo anterior. A Anemia Infecciosa Equina (AIE), que é uma doença com hospedeiros assintomáticos, e o Mal das Cadeiras, que é uma doença fatal para os hospedeiros.

Além de uma apresentação da epidemiologia destas doenças, apresentamos aqui algumas discussões sobre a influência de alguns parâmetros nas dinâmicas de cada doença.

### 3.1 Anemia Infecciosa Equina

#### 3.1.1 Histórico

O quadro clínico da anemia infecciosa foi descrito pela primeira vez por Lignèe, em 1843. Em 1859, Anginiard conseguiu demonstrar o caráter contagioso da doença mediante transmissão experimental de sangue de um equino doente a outro sadio (Richeter,1999)[31]. A primeira referência sobre a doença no Brasil foi em 1954 na qual foram descritos os achados clínicos, hematológicos e necroscópicos de casos de infecção experimental, obtida com amostras de vírus isolado em São Paulo (Almeida,1974)[1]. Após isso, a AIE foi constatada pela primeira vez em 1968, nos Estados do Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro (Guereiro e outros,1968)[14].

No Pantanal, segundo informações de fazendeiros e técnicos que vivem na região, a doença teria chegado em 1974, provavelmente trazida por cavalos contaminados de outros estados (Silva, Abreu & Barros,2001)[33]. Na época a

doença dizimou tropas inteiras, e muitos pecuaristas chegaram a pensar que a pecuária do Pantanal estaria comprometida (Silva, Catto & Sereno,1997)[35].

### 3.1.2 Epidemiologia

A AIE é uma infecção persistente, resultando em episódios periódicos de febre, anemia, hemorragias (Mcclure e outros,1982)[23], entre outros sintomas. Sinais neurológicos e lesões do sistema nervoso central têm sido associados à doença. Sinais clínicos, como perda de peso, depressão, desorientação, andar em círculos e hipertermia, têm sido observados (Mcilwraith & Kitchen,1978)[24], (Mcclure e outros,1982)[23].

Cavalos que estiveram assintomáticos por alguns meses ou anos podem apresentar episódios de febre após o tratamento com drogas imunossupressivas (Kono e outros,1976)[20].

Embora nenhum estudo detalhado tenha sido previamente realizado no Pantanal, considera-se que a AIE se encontre disseminada, tendo causado grande mortalidade quando entrou na região. A AIE é, até o momento, uma doença incurável e a legislação pertinente preconiza o sacrifício dos animais soropositivos. Em regiões como o Pantanal, onde a AIE apresenta alta prevalência, o sacrifício dos animais positivos comprometeria significativamente ou mesmo inviabilizaria a pecuária extensiva, característica da região. Uma estratégia alternativa de controle da doença, baseada na segregação dos animais positivos, tem sido preconizada em países como os EUA (Silva, Abreu & Barros, 2001)[33].

O vírus é transmitido mecanicamente por insetos hematófagos, sobretudo espécies de *Tabanus Tanamus* (mosca do cavalo e mosca do veado) e de *Stomoxys* (mosca do estábulo). Ele sobrevive somente por curtos períodos no aparelho bucal das moscas. Esses insetos hematófagos geralmente obtêm uma refeição completa de sangue de um único hospedeiro. Se interrompidos durante a alimentação, podem transferir o vírus para outro hospedeiro quando tornam a se alimentar. A transmissão ocorre com mais frequência no verão, durante períodos de altas atividades de insetos, em áreas pantanosas baixas próximas a florestas, o habitat preferido dos tabanídeos. A transmissão iatrogênica pode ocorrer por meio de agulhas ou instrumentos cirúrgicos contaminados, e a transmissão intrauterina, embora ocorra, é incomum (Vargas, 2008)[38].

Tais insetos são moscas robustas medindo de 0,6 a 3 cm. Somente as fêmeas são hematófagas e os machos (holópticos) desprovidos de mandíbulas

se alimentam de néctar. As fêmeas também sobrevivem com néctar, porém precisam de sangue para a maturação dos ovos. As fêmeas localizam sua presa pela visão e suas picadas são profundas e dolorosas. As fêmeas muitas vezes não conseguem terminar o repasto sanguíneo já que o animal ou pessoa se sente bastante incomodado e a retira do local onde estava sugando (Mendes Ahid, 2009)[25].

No entanto, os insetos são ineficientes em transmitir o vírus da anemia infecciosa equina (VAIE) de cavalos naturalmente infectados sem histórico de doença aguda e que estejam sem febre (Issel, Adams, Meek & Ochoa, 1982)[16]. Nesse caso, a transmissão vetorial não é importante na geração de epizootias de AIE a menos que as condições sejam ótimas, ou seja: proximidade entre cavalos infectados e não infectados, abundância de vetores mecânicos, e também a rápida passagem do vírus do cavalo recentemente infectado para outros cavalos não infectados. Isso porque o VAIE possui uma estabilidade de menos de 4 horas no aparato bucal do inseto, perdendo assim sua infectividade (Parreira, 2009)[29].

Estudos recentes tem mostrado que o maior período de transmissão mecânica ocorre no início do período chuvoso (primavera e verão), embora tais vetores estejam presentes o ano todo na região (Barros, Foil & Souza Vasquez, 2003)[6].

Já o cavalo que é infectado, pode desenvolver sinais clínicos da doença em torno de 15 a 60 dias após a exposição, antes mesmo do animal vir a ser diagnosticado como positivo (Silva, Abreu & Barros, 2001)[33].

A forma aguda é assim caracterizada: febre que chega a 40,6°C; respiração rápida; abatimento e cabeça baixa; debilidade nas patas, de modo que o peso do corpo é passado de um pé para outro; inapetência e perda de peso (Cicco, 1997)[10]. Às vezes, é observada melena e urina escura. As mucosas conjuntivas têm coloração vermelho-acinzentadas vitrificadas; raras vezes estão anêmicas, e mais frequentemente, ligeiramente ictéricas (Richeter, 1999)[31]. Se o animal não morre de três a cinco dias, a doença pode tornar-se crônica (Cicco, 1997)[10]. O estágio subagudo é caracterizado por sintomas menos drásticos. Surgem acessos febris repetidos, e pode durar uma semana ou mais. Os equinos ficam, devido a isto, muito debilitados, apesar de não apresentar, de maneira geral, marcha vacilante e nem cambaleios nos casos agudos. As mucosas visíveis apresentam coloração vermelho desbotada ou estão ictéricas, mas, sem hemorragias petequiais (Richeter, 1999)[31]. Na fase crônica, o apetite mostra-se comumente bom, embora a alotriofagia possa ser observada. A maioria dos óbitos ocorre em um ano de infecção. Os sobreviventes

persistem como portadores assintomáticos (Evans e outros, 2002)[12]. Cavalos infectados com o vírus da AIE podem apresentar: uma síndrome febril aguda, com trombocitopenia e /ou anemia, após um período de incubação de 7 a 21 dias; uma síndrome subaguda ou crônica de febre recrudescente, perda de peso, edema ventral e anemia mais severa; ou podem parecer clinicamente normais (Weiblen, 1998)[39].

Há numerosos casos crônicos assintomáticos em que os animais, após o período da doença ativa, passam a ser portadores inaparentes, sem nenhum sinal que lembre a AIE e, podem eventualmente, depois de passar anos sem apresentar nenhum sinal, ter um período de atividade, embora não seja muito comum; podem morrer devido à doença, mais geralmente são reservatórios por toda a vida e não morrem pela AIE (Correa & Correa, 1992)[11]. É importante salientar que mesmo sendo assintomático, o hospedeiro pode render esforço físico normalmente. Todos os equídeos são sensíveis, sem que haja preferência por raça, sexo e idade, porém o asno e a mula, só desenvolvem formas subagudas, crônicas ou inaparentes. São susceptíveis principalmente os animais desnutridos, parasitados e debilitados (Silva, Catto & Sereno, 1997)[35].

Observações empíricas suscitaram a hipótese de que animais sadios, mantidos a pelo menos 100 m de animais positivos, geralmente não eram infectados (Kemen e outros, 1978)[19]. Ainda sem a realização de estudos específicos, uma distância de 183m (200 jardas) foi recomendada por (Issel & Nicholson, 1980)[17]. Estudos a campo revelam que a distância de voo dos tabanídeos pode ultrapassar 6,6 km e que estes podem acompanhar um equídeo até 2 km (Carvalho Júnior, 1981)[8]. Posteriormente, (Foil, 1983)[13] verificou que a transferência de tabanídeos entre hospedeiros era diretamente proporcional à distância entre os animais e que a grande maioria dos tabanídeos não se transferia a outro hospedeiro a mais de 50m de distância. No Pantanal, os estudos sobre o deslocamento de tabanídeos entre animais apresentaram resultados semelhantes e demonstraram que o distanciamento entre animais permite estabelecer uma adequada margem de segurança com relação ao risco de transmissão do VAIE por esses vetores (Barros & Foil, 2000)[4].

No Brasil, o problema ainda continua atingindo proporções preocupantes no Pantanal do Mato Grosso e na Ilha de Marajó, devido, evidentemente, às características geoclimáticas dessas regiões (Thomassiam, 2005)[37],[33],[38].

### 3.1.3 Modelo Matemático para a Anemia Infecciosa Equina

Vamos inicialmente justificar nosso modelo acadêmico, que não é o que realmente acontece na prática. O parâmetro  $\alpha$  não pôde ser avaliado próximo do que realmente é devido a ausência de dados na literatura sobre a quantidade de cavalos infectados ao longo do tempo. Com isso, optamos por fazer um modelo simplista no qual consideramos  $\alpha$  a partir da probabilidade de infecção dos insetos. Já com o parâmetro  $\varepsilon^{-1}$  há uma discrepância na literatura sobre seu valor. Há trabalhos que o referem com sendo 15 minutos e outros apresentam valores próximos a 4 horas. Optamos aqui por um tempo intermediário de 30 minutos, o que a partir das simulações nos pareceu razoável.

Considere a população de cavalos e a população de insetos, cuja densidade populacional no instante  $t$  é denotada por  $C(t)$  e  $N(t)$  respectivamente. Na população de cavalos se considera uma taxa de recrutamento constante  $\phi$ , devido a nascimentos ou migração (movimento de cavalos entre fazendas), e a mortalidade natural  $\mu$ .

A população de cavalos é dividida em três subpopulações: cavalos suscetíveis ( $S(t)$ ), cavalos infectados ( $I(t)$ ) e cavalos assintomáticos ( $A(t)$ ). Já em relação à população de insetos são consideradas duas subpopulações: insetos não portadores ( $X(t)$ ) e insetos portadores da doença ( $Y(t)$ ).

A mortalidade dos cavalos infectados pela doença é denotada por  $\delta$ , e a mortalidade por controle é denotada por  $\theta$  nos cavalos infectados e,  $\tau$  nos cavalos assintomáticos.

O período da doença nos cavalos é  $\gamma^{-1}$ , e o período que os insetos ficam portadores é  $\varepsilon^{-1}$ .

A transmissão é modelada pela lei de ação das massas, sendo  $\alpha$  a taxa de contato entre cavalos suscetíveis e insetos portadores,  $\beta_1$  entre insetos não portadores e cavalos infectados e  $\beta_2$  entre insetos não portadores e cavalos assintomáticos.

A partir das considerações acima, e da formulação feita no capítulo anterior, o modelo que descreve a dinâmica é dado por (1.1).

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta + \gamma), \\ \frac{dA}{dt} = \gamma I - A(\mu + \tau), \\ \frac{dX}{dt} = \varepsilon Y - (\beta_1 I + \beta_2 A)X, \\ \frac{dY}{dt} = (\beta_1 I + \beta_2 A)X - \varepsilon Y. \end{cases} \quad (1.1)$$

Onde as três primeiras equações descrevem a dinâmica da população de cavalos e as outras duas equações descrevem a dinâmica da população de insetos (mutuca ou mosca do cavalo).

Além disso, nota-se que a soma das duas últimas equações é nula, ou seja,  $N$  é constante. Por isso, como  $N = X + Y$  pode-se considerar  $X = N - Y$ , e assim

$$\frac{dY}{dt} = (\beta_1 I + \beta_2 A)(N - Y) - \varepsilon Y. \quad (1.2)$$

Dessa maneira, nosso modelo contará com quatro equações: as três primeiras equações do sistema (1.1) e esta, (1.2), que acabamos de encontrar, ou seja,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta + \gamma), \\ \frac{dA}{dt} = \gamma I - A(\mu + \tau), \\ \frac{dY}{dt} = (\beta_1 I + \beta_2 A)(N - Y) - \varepsilon Y. \end{cases} \quad (1.3)$$

A taxa de infecção por cavalo suscetível é dada pelo produto entre a taxa de picada, denotada por  $b$ , a probabilidade de transmissão,  $w$ , a taxa relativa entre inseto e cavalos,  $\frac{N}{C}$ , e a proporção de insetos portadores,  $\frac{Y}{N}$ , ou seja:

$$bw \frac{N}{C} \frac{Y}{N} = \frac{bw}{C} Y = \alpha Y,$$

onde  $\alpha = \frac{bw}{C}$  é a taxa de contato constante entre insetos portadores e cavalos suscetíveis.

Da mesma maneira a taxa de infecção por inseto não portador é dada pela soma de dois fatores. O primeiro é dado pelo produto entre a taxa de picada,

a probabilidade de transmissão,  $w_1$ , e a proporção de cavalos infectados. No segundo é considerada a proporção de cavalos assintomáticos, ou seja,

$$bw_1 \frac{I}{C} + bw_2 \frac{A}{C} = \beta_1 I + \beta_2 A, \quad (1.4)$$

onde  $\beta_1 = \frac{bw_1}{C}$  e  $\beta_2 = \frac{bw_2}{C}$  representam respectivamente a taxa de contato entre inseto não portador e cavalo infectado e a taxa de contato entre inseto não portador e cavalo assintomático.

As probabilidades  $w = 0,07$ ,  $w_1 = 0,07*0,75$ ,  $w_2 = 0,07*0,25$  de infecção, onde (Barros & Foil 2003)[6] verificou que no Pantanal um cavalo pode sofrer o ataque de até 348 tabanídeos por dia, e que destes 7% poderiam transferir o vírus a animais a menos de 25 metros Barros & Foil, 2000)[4].

Agora vamos fazer algumas simulações deste modelo com o auxílio do software Matlab, para ver a influência de alguns parâmetros na dinâmica do modelo.

### **Influência do Número de Picadas de um Vetor**

Nesta subseção o objetivo será analisar a influência de cada parâmetro diante da dinâmica da AIE. De acordo com (Mendes Ahid)[3], o vetor da doença pode se alimentar uma ou duas vezes por dia. Este fato parece simples, mas afeta drasticamente no comportamento da doença.

Note que com duas picadas ao dia, além da doença se proliferar muito mais rápido que com uma picada ao dia, a quantidade de animais infectados chega muito perto ao total da população.

### **Influência do tempo em que a Infecção fica no Aparelho bucal dos Insetos**

Um outro parâmetro que tem grande influência na maneira da doença se comportar, é o tempo em que a infecção fica no aparelho bucal das moscas. Em vários materiais pesquisados, não há uma exatidão sobre este tempo, apenas estimativas que variam de 15 minutos a 4 horas. Aqui vamos analisar esta variação.

Novamente o tempo desempenha um papel influente no comportamento da doença. Na figura (3.2) podemos ver os gráficos dos três estados da população de cavalos. Existe uma importante diferença no número de cavalos infectados com  $\varepsilon^{-1} = 4$  horas que quando consideramos  $\varepsilon^{-1} = 15$  minutos.

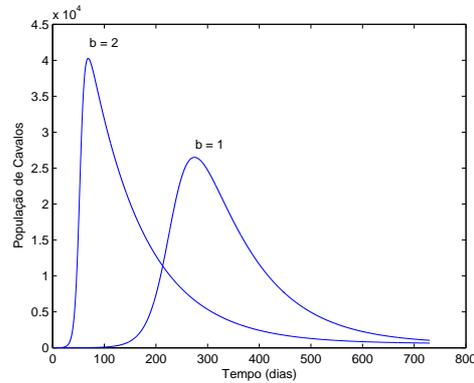


Figura 3.1: Influência do número de picadas por dia de um vetor. Observe que se todos os insetos picarem duas vezes ao dia, a infecção começará a atingir os cavalos depois de aproximadamente 20 dias, e em poucos dias estes já serão aproximadamente 40000. Em nosso modelo consideramos uma picada diária, o que torna mais razoável o comportamento dos infectados. Os demais parâmetros que foram utilizados, estão na tabela (2), exceto  $\varepsilon^{-1}$ , que aqui foi assumido como 1 hora.

Já com os assintomáticos o que muda é o tempo que leva para começar a se ter animais nesta subpopulação. Já a população suscetível diminui extremamente rápido com o aumento do tempo da infecção no aparelho bucal dos insetos. Além de diminuir em quantidade, diminui na mesma proporção o tempo que leva para a doença atingi-los.

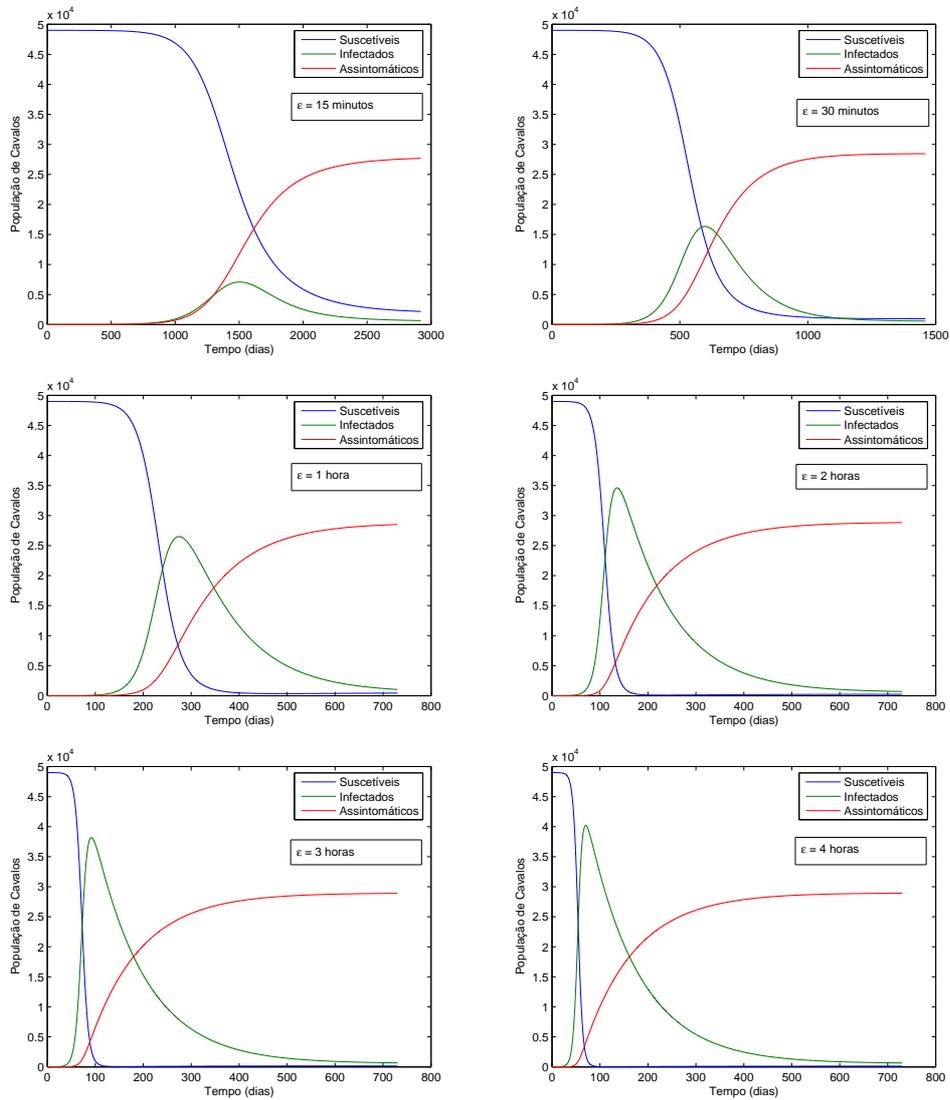


Figura 3.2: Influência na dinâmica do tempo de vida média do vírus no aparelho bucal dos insetos. Os demais parâmetros que foram utilizados, estão na tabela (2).

A seguir, a figura (3.3) mostra a dinâmica dos cavalos infectados de acordo com o valor assumido por  $\epsilon^{-1}$ .

Vamos agora fazer esta mesma comparação com os insetos portadores.

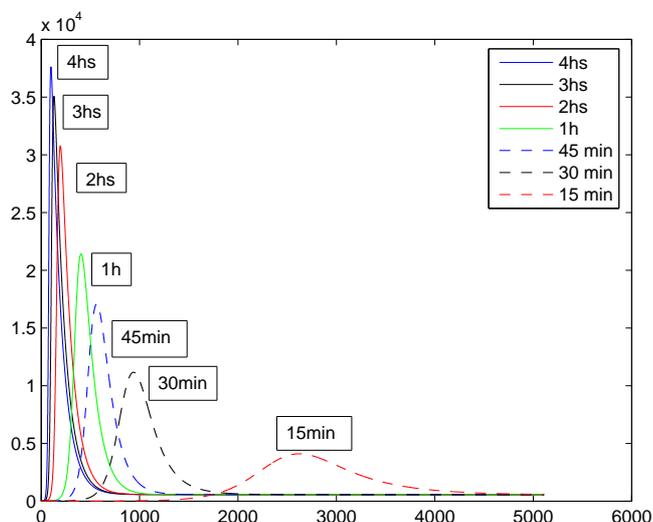


Figura 3.3: Influência de  $\varepsilon^{-1}$  na dinâmica dos infectados.

Ambas as figuras (3.3) e (3.4) foram obtidas a partir de simulações considerando um tempo de 14 anos.

Nota-se que depois de certo tempo, a subpopulação de vetores portadores se estabiliza, independente de  $\varepsilon^{-1}$ . Assim como  $\varepsilon^{-1} = 4$  horas provoca um grande número de cavalos infectados, cerca de 40000 dos 49000 considerados, o mesmo comportamento ocorre com a quantidade de insetos portadores. Como referido anteriormente, no Pantanal há aproximadamente 348 insetos por cavalo. Considerando os 49000 isso vai dar 17052000 insetos. Vejamos que quando  $\varepsilon^{-1} = 4$  horas, os insetos portadores chegam a aproximadamente 12500000 de portadores, ou seja, aproximadamente 73% dos insetos portadores. Além disso, com essa quantidade de insetos portadores, obtemos um  $R_0 \approx 407,2$ .

### 3.1.4 Número de Reprodutividade $R_0$

O número básico de reprodução é denotado por  $R_0$ . É definido como o número de infecções secundárias que resultam de um único infectado. Quanto mais alto é o número básico de reprodução, mais explosiva é a transmissão. Doenças com números altos são caracterizadas por alto limiar de imunidade de rebanho. O alto limiar de imunidade de rebanho é o nível máximo de imu-

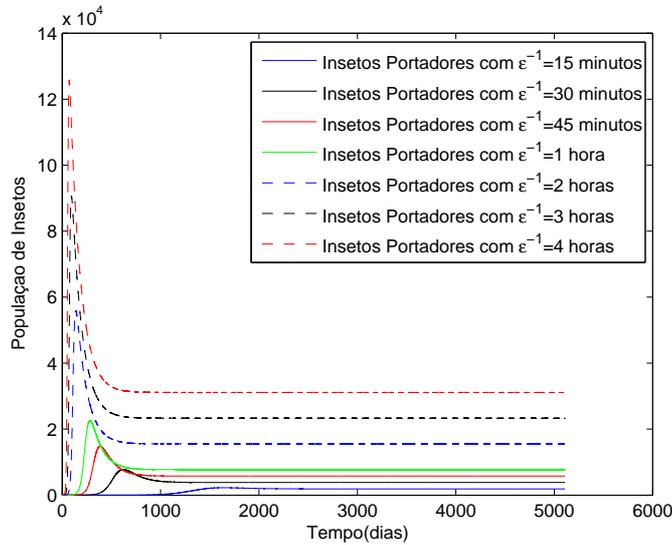


Figura 3.4: Influência de  $\epsilon^{-1}$  na dinâmica dos insetos portadores.

nidade para além do qual a transmissão é eliminada. A infecção da dengue, por exemplo, é por meio de mosquito e o número básico de reprodução é controlado por equações. O número básico de reprodução está relacionado com a fração inicial da população que é suscetível e a fração final de infectados devido a uma epidemia ( $p$ ). Quando toda população é inicialmente suscetível  $R_0 = -\ln(1-p)/p$ . Como a estimativa de  $R_0$  determina se o vírus da dengue pode sustentar sua cadeia de transmissão, é também chamado de parâmetro limiar. Para uma simples patógeno transmitido diretamente em uma população homogênea, a proporção mínima da população requerida para ser efetivamente vacinada para a eliminação da doença é dada por  $p_c = 1 - 1/R_0$ .  $R_0$  foi derivado de uma discussão matemática na periodicidade de surtos de febre amarela e uma consideração de índices entomológicos e a duração da viremia. Valores teóricos são calculados usando uma de muitas fórmulas. Algumas fórmulas são designadas para ser facilmente usadas em epidemias e outras para ajustes epidêmicos. A aplicação destas fórmulas é baseada em suposições: (a) que uma epidemia é introduzida por um indivíduo infectado em um território virgem onde todo suscetível está em situação de risco; (b) que humanos se misturam homogeneamente; (c) o tamanho da população é tão grande que o aumento da imunidade é insignificante; (d) que  $R_0$  avalia somente a fase inicial de uma epidemia. Estimativas recentes de  $R_0$  foram

feitas usando um dos três métodos: (1) uma equação final do tamanho estimada de uma medição sorológica de uma epidemia; (2) a intrínseca taxa de crescimento inicial usando dados de uma curva epidêmica na primeira fase, e (3) a distribuição etária de anticorpos.

Os números básicos de reprodução estimados para dengue variam entre 1,33 e 11,6. Medições iniciais eram relativamente baixas. Ferguson e outros usaram uma medição estratificada por idade para anticorpos neutralizantes da dengue, decorrentes dos específicos  $R_0$  por tipos de dengue de 4,3 – 5,8. Faver e outros analisaram dados epidêmicos de várias cidade no Brasil desenvolvendo um intervalo de valores, 3,8 – 5,1, enquanto Massad usou outros dados de comunidades brasileiras obtendo valores variando de 2,7 a 11,6. Muitas destas medições sofreram com dados epidemiológicos e entomológicos disponíveis ou com os métodos utilizados para calcular  $R_0$ . Estudos que estimam o número total de pessoas infectadas durante uma epidemia usando os testes HI ou o IgG ELISA são incapazes para medir específicos tipos de anticorpos de dengue e podem confundir-se com outras infecções flavivirus com o vírus da dengue acabado. Por exemplo, um anticorpo HI estudado no México, realizado em 1986, supostamente medidos a transmissão da dengue 1, um vírus que tinha sido introduzido no hemisfério ocidental em 1977, mas também podem ter medido infecções anteriores dengue 4 e dengue 2, viroses estas que foram introduzidas na região em 1981. Além disso, este estudo pode ter sob medida prevalência de anticorpos da dengue, porque o teste HI usado é conhecido ser insuficientemente sensível para detectar baixos níveis de anticorpos, muitas vezes geradas em resposta a infecções inaparentes. Os cálculos de  $R_0$  feitos por casos relatados são susceptíveis de ser influenciados pela subnotificação e por uma fração desconhecida de infecções silenciosas. Mesmo dengue 1, um vírus que produz uma alta taxa de doença clinicamente aparentes em adultos, resulta em infecções leves ou inaparentes em crianças. Assim, no Brasil, até 40% da população não pode participar em dados utilizados para calcular números de reprodução. Cálculos mais recentes, particularmente o estudo aprofundado por Ferguson, baseado na prevalência de anticorpos neutralizantes da dengue em um ajuste endêmico da dengue, resultou em maior rendimento e valores mais realistas de  $R_0$ .

Particularmente no hemisfério americano, infestações de *aedes aegypti* não estão presentes em todas as áreas residenciais. Bem entendido pelos entomologistas, o problema da heterogeneidade espacial foi identificado por modeladores durante uma epidemia de solo virgem na Ilha de Páscoa. Heterogeneidade ocorre porque nem todas as casas têm *aedes aegypti* e como

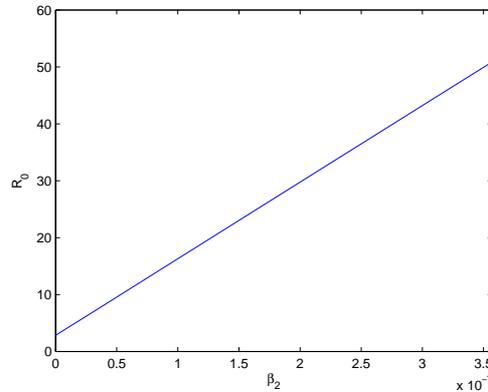


Figura 3.5:  $R_0$  em função de  $\beta_2$ . Vejamos que  $R_0$  é linearmente dependente de  $\beta_2$ . Quando não se considera a transmissão por assintomáticos,  $\beta_2 = 0$ , e temos  $R_0 = 2,84$ . Outro fator a ser observado na figura é o número de vezes por dia que os insetos podem se alimentar, ou seja, quantas picadas por dia produzem. Como visto anteriormente (vide equação (3.1.3)),  $\beta_2$  carrega consigo este número de picadas. Em nosso modelo, consideramos que os insetos picam uma vez ao dia. Dessa maneira,  $\beta_2 = 3,57 \times 10^{-7}$ , o resulta em  $R_0 = 50,89$ , o que é razoável.

resultado, seus ocupantes estavam em um baixo risco de ser infectados pelo vírus da dengue 1. Quando os autores aplicaram correções para heterogeneidade, eles melhoraram as curvas endêmicas simuladas para o surto da Ilha de Páscoa, bem como para surtos notificados em Belém e Brasília, no Brasil.

O modelo proposto para a AIE pode nos auxiliar para obter estimativas do valor de  $R_0$  para esta doença, o que é muito difícil.

Utilizando os parâmetros da tabela (2) para a Anemia Infecciosa Equina obtemos  $R_0 = 50,89$ . Se consideramos  $\beta_2 = 0$ , isto significa que não estamos considerando a transmissão da doença por cavalos assintomáticos, obtemos  $R_0 = 2,84$ . Este valor está na faixa de valores obtidos para a dengue. Quando consideram-se os cavalos assintomáticos,  $R_0$  cresce de 2,84 para 50,89. Isto nos dá uma idéia da importância que têm os cavalos assintomáticos na transmissão da doença.

Uma comparação da relação entre  $\beta_2$  e  $R_0$  é mostrada na figura (3.5).

Os demais parâmetros que foram utilizados, estão na tabela (2).

Lembrando que a expressão de  $R_0$  é dada por,

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu} N (\alpha \beta_1 + \alpha \frac{\beta_2 \gamma}{\mu + \tau})}{\varepsilon (\mu + \delta + \theta + \gamma)}.$$

Desconsiderando a parte dos assintomáticos, ou seja,  $\beta_2 = \gamma = \tau = 0$ , o  $R_0$  será,

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu} N \alpha \beta_1}{\varepsilon (\mu + \delta + \theta)},$$

o que justifica a diminuição de  $R_0$  quando os assintomáticos não são considerados. Os outros parâmetros utilizados nestes cálculos encontram-se na tabela (2).

### Comportamento de $R_0$ a Partir de Alguns Parâmetros

Vamos agora analisar o comportamento de  $R_0$  à partir da mudança de alguns parâmetros. Os três próximos gráficos apresentam comportamentos lineares de  $R_0$  com relação aos parâmetros. Na figura (3.6)  $R_0$  está em função de  $N$ , a população total de insetos. Como referido anteriormente, no pantanal existem aproximadamente 348 insetos por cavalo, e é a partir desta quantidade que está variando  $N$ .

Já a figura (3.7) expressa  $R_0$  em função de  $\beta_1$ . O contato entre insetos e vetores depende da quantidade de vezes ao dia que estes se alimentam. Como referido anteriormente, tais insetos podem se alimentar uma ou duas vezes ao dia. Notamos que quando  $\beta_1 = 0$  tem-se  $R_0 = 48$ . Isso se deve ao contato dos vetores com os assintomáticos.

E a figura (3.8) representa a dependência de  $R_0$  diante de  $\varepsilon^{-1}$ , ou seja, do tempo que a infecção fica no aparelho bucal dos insetos. Se considerarmos  $\varepsilon^{-1}$  entre 30 minutos e uma hora, teremos  $R_0$  entre 50 e 100, aproximadamente.

Os demais parâmetros que foram utilizados, estão na tabela (2).

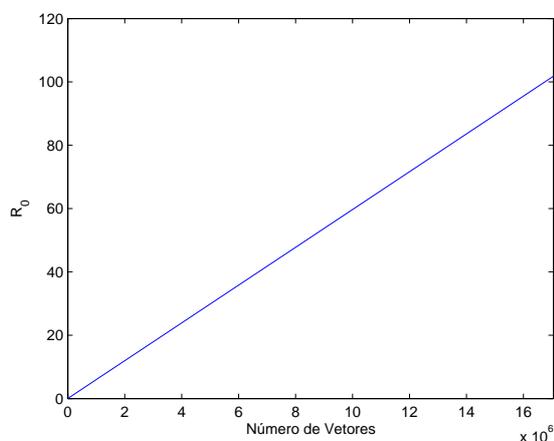


Figura 3.6: Nesta figura  $R_0$  varia de acordo com a população de insetos. É importante observar que segundo a Embrapa Pantanal, na região do Pantanal 7% dos insetos têm capacidade de transmissão.

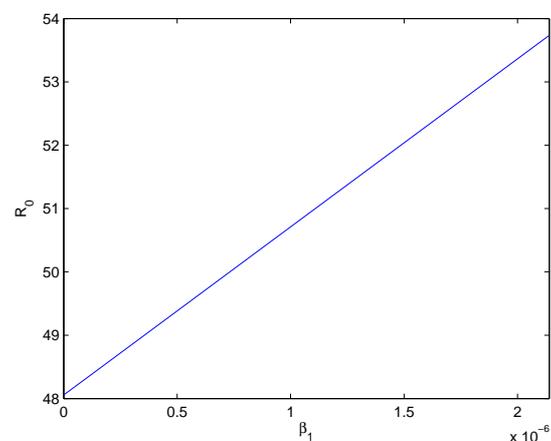


Figura 3.7: Aqui  $R_0$  em função de  $\beta_1$ , a taxa de contato entre insetos e cavalos infectados. Veja que quando  $\beta_1$  tem-se  $R_0 = 48$ , isso é devido à contribuição dos assintomáticos na transmissão.

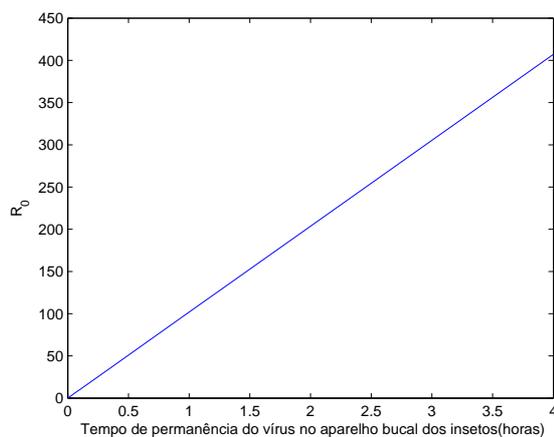


Figura 3.8:  $R_0$  em função de  $\varepsilon^{-1}$ . Em nosso modelo, admitimos um tempo intermediário de 30 minutos, o que achamos razoável. Na figura com este tempo de 30 minutos vemos  $R_0 \approx 50$ .

## 3.2 Mal das Cadeiras

### 3.2.1 Histórico

A tripanosomose animal constitui um sério problema sanitário na maioria dos países tropicais onde ela ocorre, sendo muitas vezes necessária a utilização de drogas para o seu controle. Na América do Sul, Central e Caribe ela causa significativos prejuízos à indústria pecuária (Silva e outros, 2004)[36].

O *Trypanosoma Evansi* foi o primeiro tripanosoma patogênico descoberto. A surra, como a doença é conhecida na Índia, causada pelo *T. evansi*, há muitos séculos tem sido observada. Porém, foi somente em 1880 que Griffith Evans descobriu organismos móveis semelhantes a espirilos no sangue de cavalos e camelos doentes. Essa doença tem uma distribuição geográfica extremamente ampla. Ela ocorre no norte da África, na Índia, Malásia, Indonésia, China, Rússia, Filipinas, América Central e América do Sul (Silva e outros, 2004)[36].

Talvez o primeiro relato sobre a tripanosomose causada pelo *Trypanosoma Evansi* no Brasil, tenha sido publicado em uma lei da assembleia legislativa da província do Pará, em 1839, oferecendo um prêmio de “quatro contos de réis” para alguém que eliminasse a “Peste Quebrabunda”, nome regional pelo qual a doença era conhecida (Anon, 1839)[2]. No Pantanal e região subtropical da Argentina a tripanosomose devido ao *T. evansi* é conhecida como “Mal de Cadeiras”(Monzon & Villavicencio,1990)[26], ou Peste Profilaxia e Controle do Mal de Cadeiras no Pantanal Brasileiro e Boliviano 11 quebrabunda, no restante do Brasil; desrengadera na Venezuela e Murrina no Panamá (Shaw, 1977)[32].

Estudos da tripanosomose em animais selvagens e domésticos no Pantanal foram desenvolvidos por Nunes & Oshiro (1990)[28] demonstrando a ocorrência do *Trypanosoma Evansi* em cães, coatis e capivaras (Silva e outros, 2004)[36].

### 3.2.2 Epidemiologia

Os hospedeiros comumente observados são os camelos, cavalos, burros, bovinos, zebuínos, caprinos, suínos, cães, búfalos, elefantes, capivaras, coatis, antas, veados e pequenos roedores silvestres (Silva e outros,2004)[36].

O *T. evansi* é transmitido mecanicamente por moscas hematófagas. Os vetores usuais pertencem aos gêneros *Tabanus*, porém insetos dos gêneros

*Stomoxys*, *Haematopota* e *Lyperosia* podem transmitir. Segundo (Silva e outros, 1995) [34], o principal vetor do *T. evansi* no Pantanal Mato-Grossense é o *Tabanus Importunus* (mutuca). Na América Central e do Sul o morcego hematófago *Desmodus Rotundus* é considerado um vetor importante (Silva e outros, 2004)[36].

A capacidade de transmissão depende da sobrevivência dos parasitos nas peças bucais do vetor. Assim, quanto menor o intervalo de repasto sanguíneo do vetor entre um animal infectado e outro não-infectado, maior é o sucesso da transmissão (Hoare 1972; Woo 1977)[15] [40].

A enfermidade ocasionada pelo *Trypanosoma Evansi*, em equinos, é manifestada por uma elevação na temperatura corporal, a qual está diretamente associada com a parasitemia e o progressivo desenvolvimento da anemia, perda da condição física e fraqueza. Episódios recorrentes de febre podem ser observados durante o curso da doença. Edema, principalmente, nas partes inferiores do corpo, e hemorragia petequiais nas membranas serosas podem ser observadas. A doença é frequentemente fatal para camelos, cães e equinos, mas pode ser branda em bovinos, asininos, caprinos e ovinos (Mahmoud & Gray, 1980)[22].

Os animais afetados de forma aguda podem morrer dentro de semanas ou poucos meses, mas infecções crônicas podem durar anos (Brun e outros, 1998)[7]. Em capivaras se constatou que o tempo de vida dos infectados fica entre 30 e 60 dias [21].

Os tripanosomas *Trypanosoma Evansi* e *T. vivax* na América do Sul, África e Ásia (incluindo a China) constituem um potencial risco para mais de 500 milhões de bovinos, 100 milhões de búfalos e 12 milhões de camelos. Contudo, a enfermidade pode ser controlada efetivamente com agentes quimioterápicos ou quimioproláticos, e também com o controle dos artrópodes vetores (Peregrine, 1994)[30].

### 3.2.3 Modelo Matemático para o Mal das Cadeiras

Considerando que a doença Mal das Cadeiras é fatal para o hospedeiro, não teremos a subpopulação dos Assintomáticos. Assim o modelo que descreve a dinâmica da doença fica mais simples e é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta) \\ \frac{dY}{dt} = \beta_1 I(N - Y) - \varepsilon Y \end{cases} \quad (2.5)$$

Tal sistema fornece dois pontos críticos:  $(\frac{\phi}{\mu}, 0, 0)$  e  $(S^*, I^*, Y^*)$ , onde  $S^*, I^*$  e  $Y^*$  são os mesmos obtidos anteriormente. Porém, como  $\beta_2 = \gamma = 0$  tem-se

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu} N \alpha \beta_1}{\varepsilon(\mu + \delta + \theta)}.$$

Aqui consideramos  $\delta^{-1} = 60$  dias,  $\mu^{-1} = 12$  anos, e os outros parâmetros estão na tabela (2).

### Comparação das Subpopulações de Infectados

Anteriormente, quando apresentamos o modelo para a Anemia Infecciosa Equina discutimos a influência dos assintomáticos na dinâmica da doença, na quantidade de cavalos infectados. Na AIE quando  $\beta_2 = 0$  o  $R_0$  é equivalente ao do Mal das Cadeiras. A figura (3.9) mostra o comportamento das subpopulações de infectados em cada uma destas doenças.

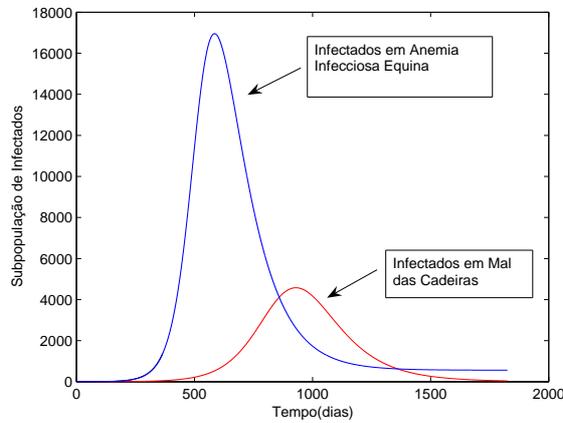


Figura 3.9: Subpopulação de Infectados na AIE e no Mal das Cadeiras. Com relação ao modelo que descreve a AIE, no mal das cadeiras temos  $\beta_2 = \tau = \gamma = 0$ . Os demais parâmetros estão na tabela (2).

### 3.3 Modelo Alternativo para a Anemia Infecciosa Equina

Nosso modelo considera uma população de vetores constante. Mas como visto anteriormente, a população de vetores varia durante o ano. Vamos considerar este fato para propor um modelo com população de insetos variáveis. Embora não possamos utilizar as técnicas de análise matemática para sistemas autônomos, os quais nos permite avaliar estratégias qualitativas de controle, este modelo é um pouco mais próximo da realidade. A abordagem é estritamente numérica.

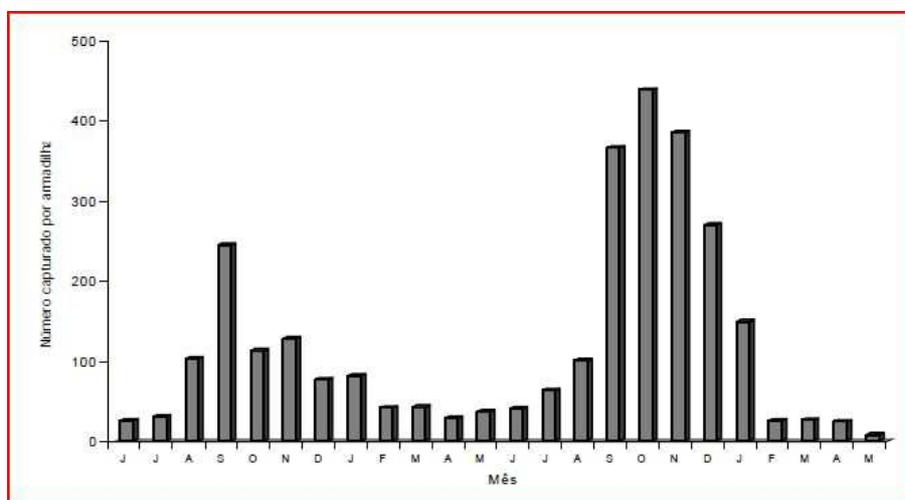


Figura 3.10: Distribuição sazonal de tabanídeos capturados em armadilhas na Nhecolândia, Pantanal, MS, de Junho/92 a maio/1994.[33]

A figura (3.10) mostra uma distribuição dos insetos capturados em armadilhas, que é uma amostra da situação geral. Como discutido anteriormente, os picos da população de insetos ocorrem no início do período chuvoso, setembro/outubro [33]. Nota-se que tal população tem um ciclo anual. A fim de modelar este ciclo, escolhemos uma função periódica e a partir destes dados aproximamos este ciclo pela seguinte função:

$$N(t) = 200K[\sin(\frac{t\pi}{180}) + 1] + 10, \quad (3.6)$$

onde  $K^{-1}$  é a porcentagem que equivale ao valor obtido nas armadilhas. Assim, teremos o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha SY - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SY - I(\mu + \delta + \theta + \gamma), \\ \frac{dA}{dt} = \gamma I - A(\mu + \tau), \\ \frac{dY}{dt} = (\beta_1 I + \beta_2 A)(N(t) - Y) - \varepsilon Y. \end{cases} \quad (3.7)$$

A seguir, a figura (3.11) mostra este comportamento da população de insetos, na figura (3.10) de acordo com a equação (3.6) acima. Nessa figura,  $K = 1$ .

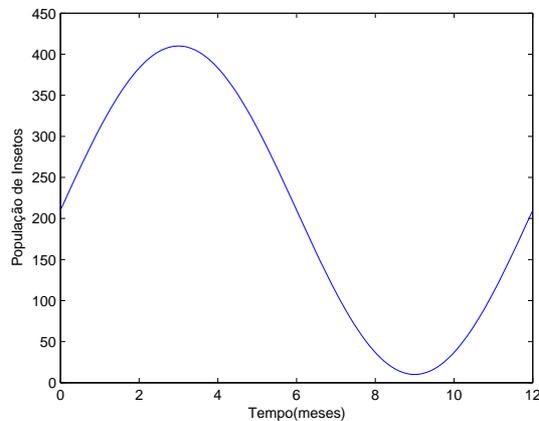


Figura 3.11: Aproximação do comportamento dos insetos da figura (3.10) de acordo com a equação (3.6) para 1 ano.

Vejamos que o comportamento de nossa função é semelhante ao comportamento dos dados apontados na figura (3.10).

Como estima-se que há 348 insetos por cavalo no Pantanal, vamos adotar aqui o comportamento de cada armadilha para cada cavalo, sendo que a média aproximada de cada armadilha está em torno de 200, com valor máximo de 410 (Vide figura (3.10)).

Utilizando o sistema (3.3), vemos na figura (3.12) o comportamento dos insetos portadores durante um ano.

É importante observar que os insetos portadores no tempo inicial não assumem valor algum devido ao fato de ainda não terem encontrado nenhum cavalo com o vírus.

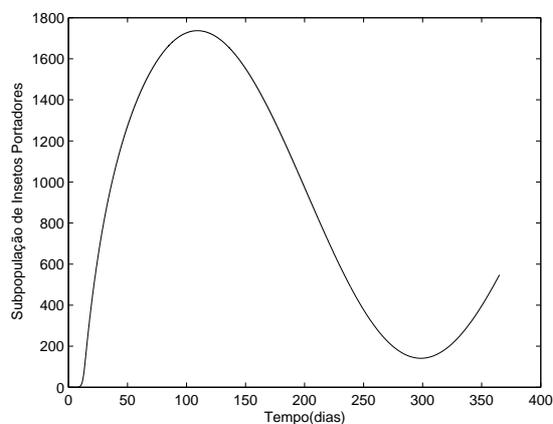


Figura 3.12: Comportamento da subpopulação de Insetos Portadores a partir da consideração do ciclo populacional na população de vetores.

Observemos agora a figura (3.13). Nela está representado o comportamento da subpopulação de cavalos com uma população de insetos constante, linha pontilhada, e com uma população de insetos que está em um ciclo aproximado pela equação (3.6).

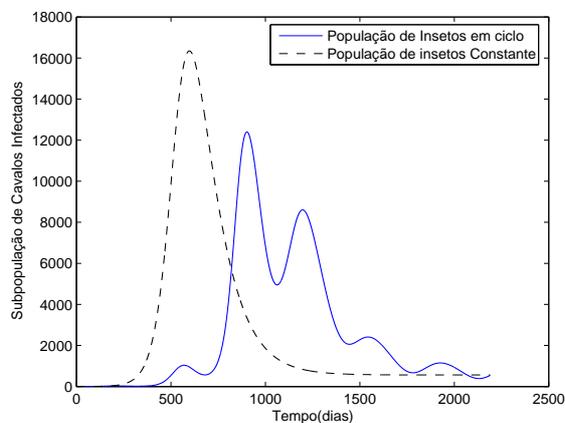


Figura 3.13: Comportamento da subpopulação de cavalos infectados a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo.

Notamos que o comportamento dos cavalos infectados, quando se conside-

ra que a população de insetos está em ciclo, possui várias oscilações, isso se deve justamente à variação no número de insetos que se tem na região. Já quando se considera uma população de insetos constante, a curva segue uma trajetória sem oscilação. Nota-se também uma diferença no número máximo de infectados. Uma diferença de aproximadamente 2000 infectados, que representa 4% do total de cavalos considerados. Um outro fato que nos chama a atenção com a população de vetores em ciclo, é que desta maneira o gráfico dos cavalos infectados tem dois picos. O outro gráfico só aponta um pico, sobre o qual é feito o controle no próximo capítulo. Dessa maneira vemos a importância de se combater o primeiro pico, pois combatendo este, o segundo pico também será combatido.

Já a figura (3.14) mostra o comportamento da subpopulação de cavalos suscetíveis a partir da consideração da população de insetos constante e em ciclo.

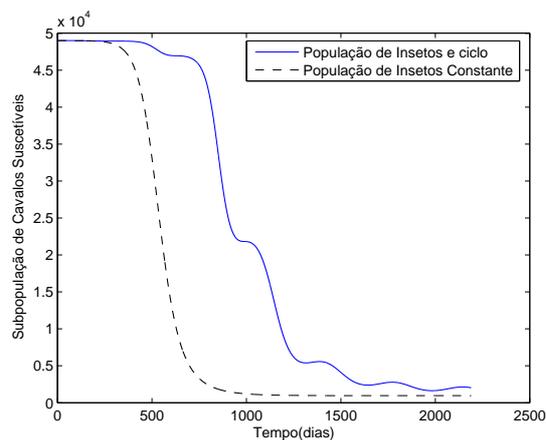


Figura 3.14: Comportamento da subpopulação de cavalos suscetíveis a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo.

Aqui se observa que com a população de insetos em ciclo, os suscetíveis levam um tempo a mais para começarem a diminuir. No entanto, após se iniciar a infecção, a diminuição de suscetíveis é bem semelhante uma da outra.

A seguir, a figura (3.15) mostra o comportamento da subpopulação de cavalos assintomáticos a partir da população de insetos ser constante (linha pontilhada), ou em ciclo (linha contínua).

Nota-se que as duas curvas tem um comportamento semelhante, embora

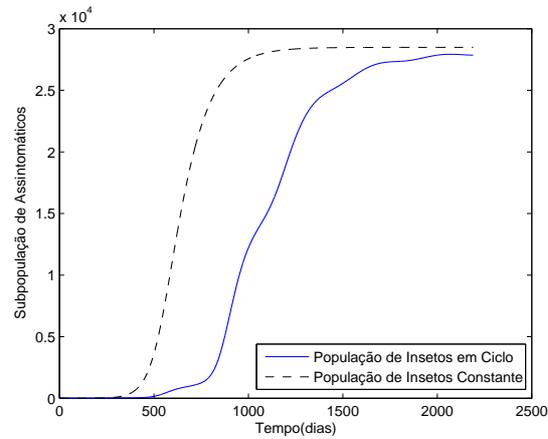


Figura 3.15: Comportamento da subpopulação de cavalos assintomáticos a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo.

com a população de insetos em ciclo, os assintomáticos levam pouco mais de 100 dias para começarem a surgir. Além disso, com a população de insetos em ciclo, leva-se mais tempo para se estabilizar.

E para finalizar a comparação entre a população de insetos ser constante ou em ciclo, a figura (3.16) mostra o comportamento da subpopulação de insetos portadores considerando uma população de insetos constante e considerando esta mesma em ciclo. Notamos que quando os insetos são constante, a subpopulação de insetos portadores se estabiliza. Já quando os insetos estão em ciclo, os insetos portadores também apresentarão um ciclo.

No próximo capítulo serão abordadas algumas estratégias de controle das doenças.

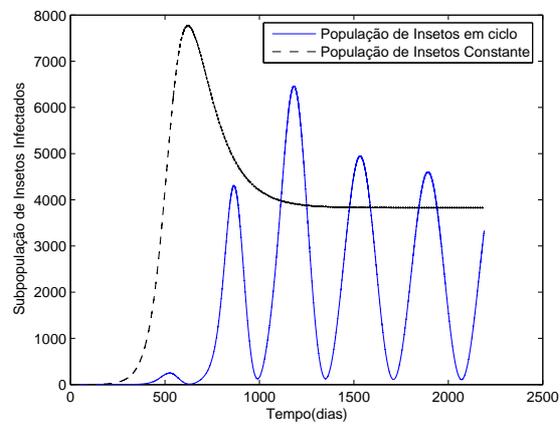


Figura 3.16: Comportamento da subpopulação de insetos portadores a partir da consideração da população de insetos constante, ou em ciclo.

# Capítulo 4

## Controle

Neste capítulo serão apresentadas alternativas para o controle das doenças apresentadas, bem como a eficiência destes controles. Os parâmetros utilizados neste capítulo estão na tabela (2).

### 4.1 Influência do Número de Vetores

Nesta seção vamos estudar o controle da doença levando em consideração o número de vetores de maneira não usual, não variando um parâmetro mas sim o número de vetores que é constante.

Na figura (4.1) vemos a influência resultante do controle de insetos. Com a população de insetos em sua população total tem-se  $R_0 \approx 51$ . Considerando que haja um controle no número de insetos  $R_0$  conseqüentemente diminui. Quando o controle é de 10% obtém-se  $R_0 \approx 46$ , com um controle de 20% obtém-se  $R_0 \approx 41$  e com 30% de controle de insetos tem-se  $R_0 \approx 36$ .

Comparando a população total de insetos com a população após um controle de 30%, observa-se que a subpopulação de cavalos infectados cai de aproximadamente 16000 para aproximadamente 10000.

O mesmo procedimento aplicado no modelo do *Mal das Cadeiras* é ilustrado na figura (4.2).

Com a população total de insetos, temos  $R_0 \approx 7$ , com um controle de 10% temos  $R_0 \approx 6,3$ , com um controle de 20% se obtém  $R_0 \approx 5,6$  e com 30% de controle dos insetos se chega a  $R_0 \approx 4,9$ .

Já na subpopulação de infectados, se observa que com a população total de insetos os infectados serão aproximadamente 28600. Se houver um controle

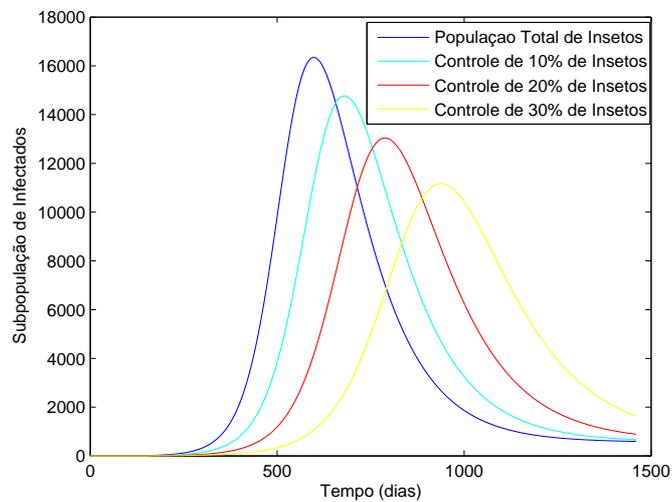


Figura 4.1: Influência do controle de insetos na dinâmica dos infectados. O gráfico mostra o comportamento da subpopulação de cavalos infectados com a Anemia Infecciosa Equina, quando se faz um controle na população de insetos.

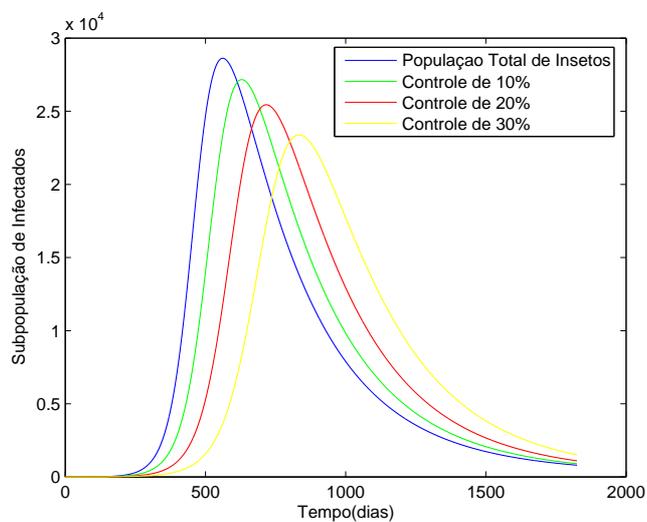


Figura 4.2: Comportamento das capivaras infectadas com o Mal das Cadeiras, quando se faz um controle na população de insetos.

de 10% dos insetos, este número cai para aproximadamente 27000. Quando houver um controle de 20% dos insetos, os infectados serão aproximadamente 25400, e com 30% de controle dos insetos o número de infectados ficaria em torno de 23300.

É importante lembrar que esse controle é muito difícil de se fazer do ponto de vista a obter êxito, e quando feito atinge uma parcela insignificante em relação ao total da população de insetos.

Os demais parâmetros que foram utilizados, estão na tabela (2).

## 4.2 Controle por Segregação ou Sacrifício

Segundo lei federal, cada estado deverá fazer o controle da doença e sacrificar os animais infectados, no entanto em regiões como o Pantanal, onde a doença se encontra muito difundida, é permitida a segregação dos animais em piquetes que estejam no mínimo a 200 metros de distância dos demais animais e que esta área seja no centro da propriedade para evitar a transmissão a propriedades vizinhas. Nesta seção iremos simular o controle por sacrifício ou segregação na dinâmica da doença, embora nosso maior interesse esteja no comportamento da subpopulação de cavalos infectados.

Na figura (4.3), vemos que tal ação é determinante no controle da doença. A linha preta representa um controle de  $\theta = 0,005$  por dia dos infectados a partir de quando estes chegam a 1000 e com este controle se diminui drasticamente o número de infectados. Sem haver nenhum controle, ou seja, quando Suscetíveis e Infectados convivendo todos juntos, os Infectados chegam a aproximadamente 16000. Já com este controle os infectados atingem aproximadamente 9000. Se aumentarmos esta taxa para  $\theta = 0,01$  ao dia, notamos que os infectados serão aproximadamente 1000. Este controle influencia muito a quantidade total de infectados. O que mostra a eficiência do sacrifício ou segregação de animais no combate à doença.

Este mesmo procedimento foi feito na subpopulação de assintomáticos, e está ilustrado na figura (4.4).

O controle dos assintomáticos não representa uma grande mudança no número de infectados. Um controle de  $\tau = 0,1$  em média ao dia reduz em cerca de 2000 infectados, uma diferença consideravelmente menor quando comparamos com o controle feito na subpopulação de Infectados.

Com base nestes dois controles por segregação ou sacrifício, concluímos que o controle nos infectados é mais eficiente no combate à doença. Quando

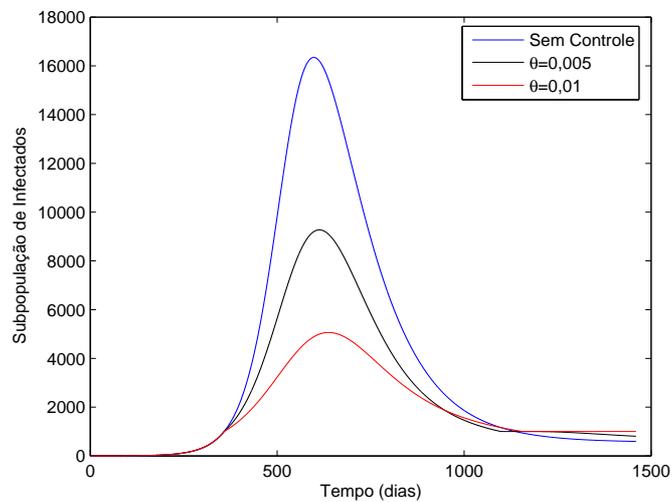


Figura 4.3: Controle de infectados a partir de 1000 infectados. Vejamos que tal controle incide radicalmente na dinâmica da doença. Entre não fazer um controle e fazer um controle de segregação de  $\theta = 0,01$  em média por dia, faz o pico da doença cair de aproximadamente 16000 para aproximadamente 4000 cavalos.

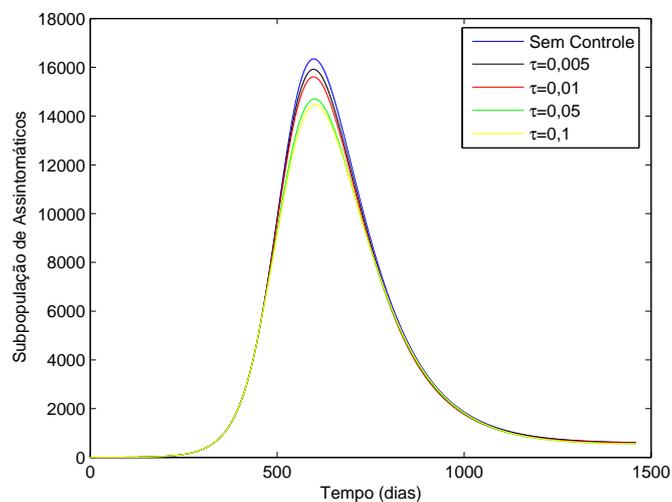


Figura 4.4: Controle de Assintomáticos a partir de 1000 Assintomáticos.

se faz um controle de  $\theta = 0,01$  em média ao dia, os infectados reduzem de aproximadamente 16000, para aproximadamente 5000 infectados. Já com o controle feito nos assintomáticos, um controle de  $\tau = 0,1$  em média por dia, reduziu em apenas 2000 o número máximo de infectados. Dessa maneira, nota-se que o controle por segregação ou sacrifício indicado para um combate efetivo à doença, deve ser feito na subpopulação de infectados, ou que contenha um maior percentual desta.

# Conclusão

Neste trabalho propusemos o modelo para estudar a dinâmica da Anemia Infecciosa Equina. Não existe nenhum modelo matemático precedente que estude esta doença, embora esta seja relevante para a pecuária no Pantanal-Brasil. Realizamos o estudo do modelo determinando os pontos de equilíbrio, endêmico e livre de doença, e sua estabilidade. Esta fica determinada pelo número de reprodução basal dado por:

$$R_0 = \frac{\frac{\phi}{\mu}\alpha}{\varepsilon} \times \left( \frac{N\beta_1}{(\mu + \delta + \theta + \gamma)} + \frac{N\beta_2}{(\mu + \tau)} \frac{\gamma}{(\mu + \delta + \theta + \gamma)} \right).$$

Determinar este valor de bifurcação é importante no momento de avaliar a implementação de controles, o que foi feito no capítulo 4. Neste controle notamos uma maior eficácia no controle feito nos animais infectados. Isso se deve ao fato de que os assintomáticos têm uma enorme contribuição no número de reprodução básica, e por isso para se ter uma eficácia no controle feito nos assintomáticos muitos animais deveriam ser retirados. Este modelo permite também determinar valores razoáveis para os parâmetros para os quais ainda existe discrepância na literatura, como no caso do tempo de vida média do vírus no aparelho bucal dos insetos, que foi feito neste trabalho.

Os dados coletados pela EMBRAPA, sobre a população de insetos, indicam que existe uma sazonalidade em sua densidade (vide figura (3.10)), tendo um crescimento mínimo (entre 10 e 30) no período de seca e máximo no período de chuvas (entre 250 e 450). Nos modelos anteriores, primeiramente consideramos a população de insetos constante dada pela média mensal (veja modelo 3.1.3) e posteriormente consideramos um desenvolvimento periódico anual. Podemos, por exemplo, considerar a densidade de insetos como sendo periódica (ciclo anual) com extremos subjetivos. Uma análise de problemas deste tipo pode ser encontrada em (Ceconello, 2010)[9] e pretendemos utilizar em nossos modelos em trabalhos futuros.

Um outro fator que merece nossa atenção nesse momento, é o controle por segregação ou sacrifício. Notamos que o controle feito nos animais infectados é realmente eficiente no combate à transmissão da AIE. Com esses resultados fica comprovada a eficiência de tal controle, que é previsto por uma portaria do Ministério da Agricultura. O mesmo controle feito nos animais assintomáticos, necessita que seja muito mais intensivo para se ter um resultado considerável. Isso porque os assintomáticos tem uma grande contribuição na transmissão da doença, e dessa forma é necessário que o controle nesta subpopulação seja muito maior com relação ao controle feito nos animais infectados.

# Bibliografia

- [1] G.L.G. Almeida, **Boletim de Defesa Sanitária Animal**, 1. ed., Ministério da Agricultura, v.8, p.61-71, Brasília, 1974.
- [2] Anon. Collecção das leis de Província do Gram Pará; Lei nº 19 - de 6 de setembro de 1839. **Aurora Paraense**, Belém, v.2, p.11, 1839.
- [3] L. R. Ballweber. **Veterinary Parasitology**. Butterworth-Heinemann, Massachussets (2001).
- [4] A.T.M. Barros, L.D. Foil. Influência da Distância na Transferência de Tabanídeos (Diptera: Tabanidae) entre Equinos. **Simpósio sobre Recursos Naturais e Sócio-Econômicos do Pantanal**, 3., 2000, Resumos, Embrapa Pantanal. Corumbá, 2000. p.155-156.
- [5] R.C. Bassanezi, W.C. Ferreira Jr. **Equações Diferenciais com Aplicações**. Ed. Harbra, São Paulo, 1988.
- [6] A. T. M. Barros, L.D. Foil, S.A. de Souza Vasquez. **Mutucas (Diptera: Tabanidae) do Pantanal: Abundância Relativa e Sazonalidade na Sub-região da Nhecolândia**. Embrapa Pantanal. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento, 48(2003).
- [7] R. Brun, H. Hecker, Z. Lun. Trypanosoma evansi and T. equiperdum: distribution, biology, treatment and phylogenetic relationship (a review). **Veterinary Parasitology**. 1998, 79: 95-107.
- [8] O.M. Carvalho Júnior. **Aspectos gerais da anemia infecciosa equina**. Biológico, São Paulo, 1981,
- [9] M.S. Cecconello. **Sistemas Dinâmicos em Espaços Métricos Fuzzy-Aplicações em Biomatemática**. Tese de Doutorado, Unicamp, Campinas, 2010.

- [10] L.H.S. Cicco. Anemia Infecciosa Equina. Disponível em: <<http://www.saudeanimal.com.br/artigos6.htm>>. Acesso em 10 de janeiro de 2008.
- [11] M.W. Correa, C.N.M. Correa. **Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos**. 2.ed.,p. 695-8, Editora Medsi, São Paulo, 1992.
- [12] K.S. Evans e outros. Doenças causadas por vírus e clamídias. In: BLOOD, D.C.; RADOSTITIS, O. **Clínica Veterinária**. 9 ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S/A, 2002, p.927-930.
- [13] L. Foil. A Mark-Recapture Method for Measuring Effects of Spatial Separation of Horses on Tabanid (Diptera) Movement between Hosts. **Journal of Medical Entomology**, v.20, n.3, p.301-305, Lanhan, 1983.
- [14] M.G. Guerreiro, A.G. Bauer, R.M. Gloss, T. Vidor, M.T. Farias, E. Trein, P.C. Mancuso, Simpósio sobre Anemia Infecciosa Equina. **Boletim do Instituto de Pesquisa Veterinária “Desidério Finamor”**,n.1/2, p.3-4, Porto Alegre, 1968.
- [15] C.A.Hoare. **The Trypanosomes of Mammals: A Zoological Monograph**. Oxford: Blackwell. 749p. 1972.
- [16] C.J. Issel, W.V. Adams, L. Meek, R. Ochoa. **Transmission of Equine Infectious Anemia Virus from Horses Without Clinical Signs of Disease**.180:272-5, J Am Vet Med Assoc. 1982.
- [17] C.J. Issel, S.S. Nicholson. Equine Infectious Anemia. **Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College. Louisiana Cooperative Extension Service**, 1913. , 1980. 2p.
- [18] M. J. Keeling and P. Rohani. **Modeling Infectious Diseases in Human and Animals**. Princeton University Press (2008).
- [19] M.J. Kemen, D.S. McClain, J.G. Matthyse. Role of Horse Flies in Transmission of Equine Infectious Anemia from Carrier Ponies. **Journal of the American Veterinary Medical Association**,v.172, n.3, p.360-362, Chicago, 1978.

- [20] Y. Kono, K. Hirasawa, Y. Fukunaga, T. Taniguchi. Recrudescence of Equine Infectious Anemia by Treatment with Immunosuppressive Drugs. **National Institute of Animal Health Quarterly**,v.16, p.8-15, Tokyo, 1976.
- [21] N.A. Maidana, W.C. Ferreira Jr. The Geographic Spread of 'El mal de las caderas' in Capybaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*). **Bulletin of Mathematical Biology**,v.70,n.4, 1216-1234,2008.
- [22] M.M. Mahmoud, A.R. Gray. Trypanosomiasis due to *Trypanosoma evansi* (Steel, 1985) Balbiani, 1888; a review of recent research. **Tropical Animal Health and Production**, Edinburgh, v.12, p.35-47, 1980.
- [23] J.J. McClure, W.A. Lindsay, W. Taylor, R. Ochoa, C.J. Issel, S.J. Coulter. Ataxia in Four Horses with Equine Infectious Anemia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**,v.180, n.3, p.279-83, Chicago,1982.
- [24] C.W. McIlwraith, D.N. Kitchen. Neurologic Signs and Neuropathology Associated with a Case of Equine Infectious Anemia. **Cornell Veterinarian**,v.68, n.2, p.238-249, Ithaca,1978.
- [25] S. M. Mendes Ahid. **Apostila Didática em Entomologia Veterinária**. UFRSA,Mossoró-RN (2009).
- [26] C.M. Monzon, V.I. Villavicencio. Serum protein in guinea-pigs and horses infected with *Trypanosoma evansi* (Steel, 1885). **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v.36, p.295-301, 1990.
- [27] J.D. Murray, **Mathematical Biology**, Springer, Berlin (2002).
- [28] V.L. Nunes, E.T. Oshiro. *Trypanosoma* (Trypanozoon) *evansi* in the coati from the Pantanal region of Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.84, p.692, 1990.
- [29] D.R. Parreira. **Coinfecção por Trypanosoma Evansi (Steel 1885), Balbiani 1888, e pelo Vírus da Anemia Infecciosa Equina em Cavalos do Pantanal Sul-Matogrossense**. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (2009).

- [30] A.S. Peregrine. Chemotherapy and Delivery Systems: Haemoparasites. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v.54, p.223-248, 1994.
- [31] W. Richeter, **Doença Infecciosa dos Animais Domésticos**. 2. ed., Editora Roca, São Paulo, 1999.
- [32] J.J. Shaw. The epizootiology of American Surra with special reference to the Lower Amazon Region. **Protozoology**, v.3, p.119-128, 1977.
- [33] R. A. M. S. Silva, U. G. P. de Abreu, A. T. M. de Barros. **Anemia infecciosa equina: epizootiologia, prevenção e controle no pantanal** .Embrapa Pantanal. Circular Técnica, 29 (2001).
- [34] R.A.M.S. Silva, A.T.M. Barros, H.M. Herrera. Trypanosomosis outbreaks due to *Trypanosoma evansi* in the Pantanal, Brazil: a preliminary approach on risk factors. **Revue D'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux**, Paris, v.4, p.315-319, 1995.
- [35] R.A.M.S. Silva, J.B. Catto, J.R.B. Sereno, **Tecnologias e informações para pecuária de corte no pantanal**.Embrapa/CPAP, 161p, Corumbá, 1997.
- [36] R.A.M.S. Silva, E.S.S. Lima, L. Ramirez, A.M.R. Dávila, **Profilaxia e Controle do Mal de Cadeiras em Animais Domésticos no Pantanal**. Embrapa Pantanal, Documentos, 66, Corumbá, 2004.
- [37] A. Thomassiam. Anemia Infecciosa Equina. **Enfermidades dos Cavalos**. 4 ed.,cap. 17, p. 471-2, Editora Varela, São Paulo, 2005.
- [38] R.O. Vargas. **Anemia Infecciosa Equina** . Trabalho apresentado para o cumprimento de trabalho de conclusão de curso de especialização Latu sensu em Defesa e Vigilância Sanitária Animal UCB. Campo Grande-MS. (2008).
- [39] R. Weiblen. Doenças Víricas. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. Pelotas: UFPEL, 1998. P.41-44.
- [40] P.T.K. Woo. The African trypanosomiasis. Geneva, Thecnical report for diagnosis of the African trypanosomiasis. **Acta Trop**. 1977, 27:384-386.