

Equações diferenciais e modelos epidemiológicos

Marlon M. López-Flores
Dan Marchesin
Vítor Matos
Stephen Schecter



33^o Colóquio
Brasileiro de
Matemática

Equações diferenciais e modelos epidemiológicos

Equações diferenciais e modelos epidemiológicos

Primeira impressão, julho de 2021

Copyright © 2021 Marlon M. López-Flores, Dan Marchesin, Vítor Matos e Stephen Schecter.

Publicado no Brasil / Published in Brazil.

ISBN 978-65-89124-42-9

MSC (2020) Primary: 92D30, Secondary: 34A26, 34E15, 91A22

Coordenação Geral

Carolina Araujo

Produção Books in Bytes

Capa Izabella Freitas & Jack Salvador

Realização da Editora do IMPA

IMPA

Estrada Dona Castorina, 110

Jardim Botânico

22460-320 Rio de Janeiro RJ

www.impa.br

editora@impa.br

Sumário

Agradecimentos	iii
Prefácio	iv
1 Modelo SIS	1
1.1 O modelo	1
1.2 <i>Contexto</i> : Como fazer ciência ocidental	3
1.3 Noções de equações diferenciais	3
1.4 Linha de fase para o sistema SIS	7
1.5 A constante β e a dedução do modelo SIS	9
1.6 A constante γ	11
1.7 O número de reprodução básico, R_0	12
1.8 Discussão do modelo SIS	14
1.9 Problemas	15
2 Modelo SIR	18
2.1 O modelo	18
2.2 <i>Contexto matemático</i> : Campos de vetores e isóclinas	19
2.3 <i>Contexto matemático</i> : Funções e equações diferenciais	21
2.4 Órbitas e retrato de fase para o sistema SIR	22
2.5 Interpretação das órbitas	25
2.6 Modelo SIR com mortes	27
2.7 Discussão do modelo SIR	29

2.8	Problemas	30
3	Modelo SIR com perda de imunidade	32
3.1	O modelo	32
3.2	Retratos de fase	33
3.3	<i>Contexto matemático</i> : Equações diferenciais lineares	35
3.4	<i>Contexto matemático</i> : Estabilidade assintótica e linearização	40
3.5	Equilíbrios do modelo SIR com perda de imunidade	42
3.6	<i>Contexto matemático</i> : Teoria planar	44
3.7	Estabilidade global do modelo SIR com perda de imunidade	48
3.8	Discussão do modelo SIR com perda de imunidade	49
3.9	Problemas	50
4	Um modelo para Covid-19 e a matriz da próxima geração	52
4.1	O modelo	52
4.2	Equilíbrios do modelo de Covid-19	55
4.3	<i>Contexto</i> : Variedades normalmente hiperbólicas de equilíbrio	56
4.4	<i>Digressão</i> : Estimando R_0 no início de uma epidemia	57
4.5	Valores próprios de equilíbrio do modelo Covid-19	59
4.6	A matriz da próxima geração	60
4.7	<i>Contexto</i> : A exponencial matricial	65
4.8	Explicação das entradas de V^{-1}	66
4.9	Variantes da doença	68
4.10	Discussão do modelo Covid-19	70
4.11	Problemas	71
5	Alteração espontânea do comportamento humano	74
5.1	Um modelo para o comportamento humano em uma epidemia	75
5.2	Tempo lento e tempo rápido	79
5.3	O sistema limite rápido	81
5.4	O sistema limite lento	82
5.5	Combinando soluções dos sistemas limite rápido e lento	83
5.6	Integral entrada-saída	84
5.7	Soluções singulares	85
5.8	Discussão sobre a mudança do comportamento humano	87
5.9	Problemas	89

Agradecimentos

A orientação e o auxílio do professor Paulo Ney de Souza foram fundamentais para a criação de um produto editorial de qualidade.

Aos instrutores, sem os quais este esforço não teria sido profícuo, foram: o Prof. Pablo Castañeda (ITAM, Cidade do México), Ciro Campolina e Arthur Bizzi (ambos do IMPA, Rio de Janeiro), e Lucas Furtado (CUNY, Nova York).

Agradecemos às nossas esposas Nancy Schecter, Miyoko Ohtani e Ruth Leão pela sua paciência e apoio durante este projeto.

Prefácio

O objetivo deste pequeno curso é introduzir alguns modelos de doenças infecciosas que são expressos como sistemas de equações diferenciais ordinárias (EDO). Os conhecimentos prévios que esperamos o leitor tenha são o conhecimento introdutório das EDO, que os estudantes normalmente adquirem nos cursos de cálculo, juntamente com a teoria matricial através de valores próprios e vetores próprios. Introduziremos ideias sobre EDO que poderão ser novas para si, à medida que forem sendo necessárias.

A motivação para o curso é a pandemia Covid-19. Durante a pandemia, o público em geral tomou consciência da importância dos modelos matemáticos, tanto para antecipar o curso da pandemia como para avaliar possíveis intervenções.

Os investigadores em epidemiologia matemática tentam modelar uma grande variedade de doenças infecciosas usando uma variedade de ferramentas matemáticas. Para dar algum contexto ao curso, descreveremos algumas desta variedade tanto de doenças como de ferramentas, e depois descreveremos o nosso foco neste curso.

Doenças infecciosas

As doenças infecciosas são desvios do estado fisiológico causados por organismos, tais como bactérias, vírus, fungos, parasitas, etc. Têm sido responsáveis por enorme sofrimento e morte ao longo da história.

Novas doenças infecciosas têm surgido continuamente e continuarão a surgir no futuro. A fonte é frequentemente algum tipo de transmissão de doenças de

outras espécies.

As doenças infecciosas e a sua propagação podem ser vistas como subprodutos do progresso humano. A domesticação de animais e a penetração humana em todos os biomas globais têm ajudado as doenças a migrar de outras espécies para os seres humanos. O comércio global, que existe desde a antiguidade, tem ajudado a propagação de doenças.

Os progressos na compreensão científica, saneamento, medidas de prevenção e tratamentos levaram a um melhor controle de muitas doenças infecciosas na maioria das partes do mundo. O aumento dos nossos conhecimentos e experiência deu-nos ferramentas notáveis para fazer face à pandemia da Covid-19 e às doenças infecciosas que irão surgir no futuro.

Modos de transmissão

Vamos dar alguns exemplos de doenças infecciosas especialmente mortais e os seus modos de transmissão.

A peste é causada por uma bactéria que é tipicamente transmitida pela mordedura de uma pulga que anteriormente mordeu um animal infectado. Também pode ser transmitida de pessoa a pessoa através da tosse. As pandemias de peste têm estado entre os episódios mais devastadores da história humana (Frith 2012). A peste Justiniana teve origem na Etiópia e atingiu Constantinopla (agora Istambul) em 541 EC. Matou cerca de 5 000 a 10 000 pessoas por dia na cidade, e acabou por matar talvez 100 milhões de pessoas na África, Ásia e Europa durante os anos seguintes. Houve surtos repetidos ao longo dos 200 anos seguintes.

Na Europa, de acordo com (ibid.), “a disrupção social e econômica causada pela Peste Justiniana levou ao colapso do sistema romano tardio e à sua substituição pelas culturas mais locais que caracterizavam a Europa medieval”.

A peste reapareceu na Europa em 1347 (a Peste Negra), trazida da Ásia Menor para a Crimeia por um exército Tártaro. Matou um quarto da população da Europa, 25 milhões de pessoas, até 1350. Os surtos continuaram em África, Ásia e Europa durante mais de 300 anos. A Peste Negra levou ao colapso da sociedade medieval e ao crescimento de uma classe média.

A peste reapareceu na China em 1855 e não foi totalmente controlada durante cem anos, altura em que já tinha matado 15 milhões de pessoas, a maioria na Índia.

A varíola é causada por um vírus que se propaga pelo contato com feridas dos doentes, pelo contato com objetos contaminados como roupa de cama ou vestuário, e pela tosse e espirros. Já estava presente no século III AEC no Egito. Foi trazido

para as Américas pelos europeus a partir dos anos 1520, onde era desconhecida e não havia imunidade. Estima-se que as doenças do Velho Mundo, principalmente a varíola, mataram 90 a 95% da população indígena das Américas. Embora as campanhas de vacinação tenham começado no século 19, a varíola ainda matou de 300 milhões a 500 milhões de pessoas durante o século 20. A varíola foi declarada erradicada em 1979 (Wikipedia 2021e).

A malária é causada por um parasita que é transmitido pelas picadas de mosquitos. Houve 229 milhões de casos de paludismo em 2019, levando a 409 000 mortes. Cerca de 94% dos casos e das mortes ocorreram em África (CDC 2021).

A cólera é uma doença bacteriana que se propaga geralmente através da água contaminada. Houve sete pandemias de cólera desde o século XIX. A cólera mata atualmente pelo menos 21 000 pessoas por ano (WHO 2021). Uma epidemia de cólera no Haiti em 2010–2011, na sequência de um terremoto, fez adoecer quase 800 000 pessoas (Wikipedia 2021b).

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou AIDS) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). É transmitido sexualmente, através do contato com sangue infectado ou agulhas contaminadas, e de mãe para filho. A SIDA já matou cerca de 33 milhões de pessoas desde que foi identificado pela primeira vez nos anos 80 do século XX (Wikipedia 2021f). Provavelmente, saltou dos chimpanzés ou gorilas para os humanos na África Central na década de 1920 (Wikipedia 2021d).

Enquanto os epidemiologistas matemáticos tentam modelar todas estas doenças, neste curso preocupamo-nos com as doenças infecciosas que são principalmente transmitidas diretamente de uma pessoa para outra.

Influenza é o principal exemplo. É causada por uma família de vírus que se espalham pela tosse ou espirro. A primeira pandemia de gripe documentada começou na Ásia em 1510 e se espalhou ao longo das rotas comerciais (Wikipedia 2021a).

A chamada pandemia de gripe espanhola de 1918-1920 matou cerca de 100 milhões de pessoas em todo o mundo. Foi observado pela primeira vez no estado do Kansas, nos Estados Unidos, em janeiro de 1918, (Wikipedia 2021h). Ela se espalhou rapidamente para outras partes dos Estados Unidos e da Europa, e depois ao redor do mundo, chegando ao Brasil em agosto de 1918. No Rio de Janeiro, a gripe espanhola matou cerca de 15 000 pessoas e adoeceu outras 600 000 — cerca de 66 % da população da cidade. “A cidade logo se viu à beira do colapso. Não havia comida suficiente, nem remédio suficiente, nem médicos suficientes e nem hospitais suficientes para receber mais doentes. (...) As ruas da cidade foram se transformando gradualmente em um mar de corpos insepultos, pois não havia

coveiros suficientes para enterrar os corpos ou caixões para colocá-los.” (Goulart 2005).

Mutações do vírus de 1918 são responsáveis pela maioria dos casos de influenza desde então (Taubenberger e Morens 2006). As pandemias de gripe em 1957-58 e 1967-68 mataram 1 a 4 milhões de pessoas em todo o mundo (Wikipedia 2021g).

Os coronavírus são disseminados como os vírus da gripe. O vírus SARS-CoV foi notificado pela primeira vez na China em fevereiro de 2003 e provavelmente teve origem em morcegos. Espalhou-se pelas Américas, Europa e Ásia matando quase 800 pessoas. O MERS-CoV foi noticiado pela primeira vez na Arábia Saudita em 2012. Emergiu de morcegos via camelos como hospedeiros intermediários, e matou mais de 800 pessoas. O SARS-CoV-2, reportado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019, causa a síndrome conhecida como Covid-19, que é atualmente uma pandemia global. Acredita-se que tenha surgido de morcegos. Ele causou quase 3 milhões de mortes até meados de abril de 2021 (Wikipedia 2021c).

Modelos usados em epidemiologia matemática

O nosso curso irá descrever o uso de EDO para modelar a propagação de doenças como a gripe e as doenças do coronavírus. Os modelos de EDO são os mais utilizados para antecipar a propagação destas doenças e para explorar o efeito provável das contramedidas. Os modelos de EDO dividem uma população em categorias, chamadas compartimentos, e descrevem a evolução das frações de população nos compartimentos ao longo do tempo. Pode haver apenas dois compartimentos, infectados e não infectados, ou um grande número de compartimentos que dividem a população de qualquer forma que se pense importante.

Seguem outros tipos de modelos utilizados na epidemiologia matemática, que não iremos discutir.

Modelos estocásticos

Especialmente no início de uma epidemia, quando apenas algumas pessoas estão infectadas, o elemento do acaso é importante para que a epidemia se propague ou morra. Os modelos de EDO são deterministas. Os modelos estocásticos têm em conta o aspecto probabilístico das epidemias. Uma referência introdutória é Allen (2008).

Modelos de rede

Tanto modelos de EDO como modelos estocásticos dividem a população em compartimentos e assumem que os membros dos compartimentos se encontram uns com os outros a determinadas taxas. Os modelos de rede, pelo contrário, representam indivíduos como nós numa rede e representam os seus contatos uns com os outros por arestas que ligam os nós. Semelhante aos modelos estocásticos, a doença é transmitida probabilisticamente, através de bordas. Tais modelos alcançam um elevado grau de realismo, mas são difíceis de analisar, a menos que sejam feitas fortes suposições restritivas. Uma boa referência é Kiss, Miller e Simon (2017).

Outro tipo de modelo de rede utiliza dois tipos de nós, um para indivíduos e outro para misturar locais como locais de trabalho, lojas, e escolas. Os bordos ligam os indivíduos aos locais de mistura. Estes modelos tornaram-se importantes durante a pandemia de Covid-19 devido à disponibilidade de dados agregados de celulares que registam o movimento de pessoas de casas para locais de mistura (Chang et al. 2021).

Modelos baseados em agentes

Os modelos baseados em agentes são programas informáticos que simulam as interações dos indivíduos (agentes) numa dada sociedade durante um período de tempo. Podem ser notavelmente realistas.

Em 2006, um grupo do Imperial College (Londres) criou modelos baseados em agentes para simular epidemias de gripe no Reino Unido e nos Estados Unidos, com base em dados sobre a densidade populacional, tamanho do agregado familiar e estrutura etária, escolas, locais de trabalho, e deslocamento, veja Ferguson, Cummings et al. (2006). Os modelos foram reaproveitados em um relatório de Ferguson, Laydon et al. (2020) para prever o possível curso da pandemia Covid-19 no Reino Unido e nos EUA. Este relatório influenciou muito a resposta dos governos Reino Unido e EUA à pandemia (Booth 2020).

COMORBUSS é um modelo baseado em agentes desenvolvido no Brasil, destina-se a modelar cuidadosamente uma única cidade a fim de aconselhar quais esforços de mitigação de doenças seriam mais eficazes lá (<https://comorbuss.org>, <http://www.cemeai.icmc.usp.br/ModCovid19/comorbuss>).

Entre os problemas com os modelos baseados em agentes, incluem-se o tempo necessário para os construir, o tempo necessário para os executar, e o fato de as suas interações serem probabilísticas, pelo que muitas simulações podem ser necessárias para se obterem boas previsões.

Modelos de EDP

Nos modelos de EDO, as variáveis são apenas funções do tempo. Nos modelos de equações diferenciais parciais (EDP) as variáveis são funções do tempo e do espaço. Assim, os modelos de EDP podem ser utilizados para estudar a propagação de uma epidemia no espaço. Por exemplo, um modelo EDP foi utilizado para estudar a propagação precoce da Covid-19 por redes rodoviárias na Itália (Berestycki, Roquejoffre e Rossi 2021).

Modelos de EDO em epidemiologia matemática

O modelo fundamental de EDO da epidemiologia matemática é o modelo SIR, cujo nome representa os seus compartimentos, suscetível, infeccioso e recuperado. Foi introduzido num artigo de 1927 por A. G. McKendrick, um médico escocês com experiência em malária na Serra Leoa e disenteria e raiva na Índia, e W. O. Kermack, um químico escocês cego (Kermack e McKendrick 1927). Discutiremos o seu modelo no Capítulo 2. O modelo SIS (suscetível, infeccioso, suscetível) é ainda mais simples; discutiremos o seu modelo no Capítulo 1.

Um resultado básico subjacente a uma grande parte da matemática aplicada é o Teorema de Perron–Frobenius, que diz, grosso modo, que o valor próprio principal de uma matriz positiva é positivo e corresponde a um vetor próprio positivo. Está por detrás de dois importantes resultados da epidemiologia matemática. Um explica porquê, em muitos modelos epidemiológicos, se a população suscetível é renovada por um mecanismo tal como perda de imunidade ou nascimentos, uma doença pode tornar-se endêmica, veja Hethcote (1978). Outro, o método de matriz da próxima geração, mostra como calcular o número básico de reprodução em um modelo complicado.

O Teorema de Perron–Frobenius está para além do âmbito deste curso. Contudo, no Capítulo 3, utilizamos argumentos mais simples para mostrar como a renovação da população suscetível num modelo SIR simples pode levar a que uma doença se torne endêmica. E no Capítulo 4 explicamos a matriz da próxima geração e como utilizá-la, sem entrar em provas. O nosso principal exemplo nesse capítulo é uma extensão do modelo SIR que representa as principais características da Covid-19.

O Capítulo 5 introduz a mudança espontânea de comportamento humano. Sabe-se — até por experiência própria — que, quando os níveis de infecção aumentam, muitas pessoas que podem ficar em casa optam por o fazer; e que muitas vão ter uma higiene mais rigorosa e vão praticar distanciamento social. Por outro lado,

Títulos Publicados — 33º Colóquio Brasileiro de Matemática

- Geometria Lipschitz das singularidades** – *Lev Birbrair e Edvalter Sena*
- Combinatória** – *Fábio Botler, Maurício Collares, Taísa Martins, Walner Mendonça, Rob Morris e Guilherme Mota*
- Códigos Geométricos** – *Gilberto Brito de Almeida Filho e Saeed Tafazolian*
- Topologia e geometria de 3-variedades** – *André Salles de Carvalho e Rafał Marian Siejakowski*
- Ciência de Dados: Algoritmos e Aplicações** – *Luerbio Faria, Fabiano de Souza Oliveira, Paulo Eustáquio Duarte Pinto e Jayme Luiz Szwarcfiter*
- Discovering Euclidean Phenomena in Poncelet Families** – *Ronaldo A. Garcia e Dan S. Reznik*
- Introdução à geometria e topologia dos sistemas dinâmicos em superfícies e além** – *Victor León e Bruno Scárdua*
- Equações diferenciais e modelos epidemiológicos** – *Marlon M. López-Flores, Dan Marchesin, Vítor Matos e Stephen Schecter*
- Differential Equation Models in Epidemiology** – *Marlon M. López-Flores, Dan Marchesin, Vítor Matos e Stephen Schecter*
- A friendly invitation to Fourier analysis on polytopes** – *Sinai Robins*
- PI-álgebras: uma introdução à PI-teoria** – *Rafael Bezerra dos Santos e Ana Cristina Vieira*
- First steps into Model Order Reduction** – *Alessandro Alla*
- The Einstein Constraint Equations** – *Rodrigo Avalos e Jorge H. Lira*
- Dynamics of Circle Mappings** – *Edson de Faria e Pablo Guarino*
- Statistical model selection for stochastic systems** – *Antonio Galves, Florencia Leonardi e Guilherme Ost*
- Transfer Operators in Hyperbolic Dynamics** – *Mark F. Demers, Niloofar Kiamari e Carlangelo Liverani*
- A Course in Hodge Theory Periods of Algebraic Cycles** – *Hossein Movasati e Roberto Villaflor Loyola*
- A dynamical system approach for Lane–Emden type problems** – *Liliane Maia, Gabrielle Nornberg e Filomena Pacella*
- Visualizing Thurston’s Geometries** – *Tiago Novello, Vinícius da Silva e Luiz Velho*
- Scaling Problems, Algorithms and Applications to Computer Science and Statistics** – *Rafael Oliveira e Akshay Ramachandran*
- An Introduction to Characteristic Classes** – *Jean-Paul Brasselet*



Instituto de
Matemática
Pura e Aplicada

ISBN 978-65-89124-42-9



9 786589 124429