A Dinâmica de Doenças Infecciosas

Projeto de Iniciação Científica - PIBIC

submetido para avaliação no

Edital Nº 04/2022

Título do projeto: A Dinâmica de Doenças Infecciosas

Palavras-chave: sistemas dinâmicos, doenças infecciosas, modelos epidêmicos compartimentais.

Área de conhecimento do projeto: Matemática - Sistemas Dinâmicos

Sumário

1 Resumo

Neste projeto, propomos um estudo introdutório de equações diferencias e sistemas dinâmicos com ênfase na Epidemiologia Matemática, tendo como foco o estudo de modelos epidemiológicos compartimentais clássicos e visando o entendimento da dinâmica de doenças infecciosas. Estudaremos conceitos relacionados a sistemas dinâmicos, modelos epidêmicos, como o SIS, SIR e etc., assim como, também buscaremos compreender o funcionamento dessas enfermidades, com o auxílio de ferramentas matemáticas. Tal estudo é de extrema importância, visto que através dessa compreensão é possível prever, planejar e saber quais serão as medidas que devem ser tomadas para o controle do aumento do número de casos e mortes pela doença, assim como, para sua prevenção.

2 Introdução e Contextualização

Doenças infecciosas assolam a humanidade desde os tempos antigos. Tais doenças são causadas por agentes externos como bactérias, fungos e vírus. Embora já existam inúmeras doenças infecciosas no mundo, sempre há a propensão para emergência de outras, que apresentarão novas características, assim como novas formas de contágio. Ao longo da história humana, epidemias decorrentes dessas várias doenças foram responsáveis por um número de mortes, embora impreciso, incomparavelmente maior que o número de mortes resultantes de todas as guerras já ocorridas.

A peste negra (durante os anos de 1347 a 1350) levou a morte de um quarto da população da Europa. Ainda na Europa, doenças infecciosas trazidas por estrangeiros tais como sarampo, varíola, gripe e peste bubônica foram responsáveis pela exterminação de grupos étnicos, os quais não haviam entrado em contato com essas doenças anteriormente e portanto, não possuíam imunidade. A gripe espanhola (causada pelo vírus influenza), por sua vez, espalhou-se, provocando a morte de cerca de 50 milhões de pessoas, embora algumas estatísticas falem em até 100 milhões.

Em tempos mais recentes, o vírus HIV, transmitido principalmente pelo contato sexual, teve bastante impacto nos índices de mortalidade mundial. Até o final de 2018, quase 75 milhões de pessoas haviam sido contaminadas com AIDS e cerca de 32 milhões faleceram vítimas dessa doença em todo planeta.

Além disso, a epidemia de dengue também caracteriza-se como sendo um problema mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 80 milhões de pessoas se infectem anualmente. Cerca de 550 mil doentes necessitam de hospitalização e 20 mil morrem em consequência da dengue.

Atualmente, um dos principais problemas de saúde pública no mundo é a Covid-19, uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Os dados oficiais até o momento são de 543,971,735 casos e 6,340,004 mortes. No entanto, pesquisas mostram que o número de óbitos devido à Covid-19 já ultrapassa a margem de 14,9 milhões de casos. Essa discrepância ocorre devido a subnotificação e dificuldade de atendimento.

Dessa maneira, é notória a necessidade de estudos para compreender a proliferação de doenças infecciosas. O desenvolvimento de modelos matemáticos podem auxiliar na busca por estratégias de prevenção e de controle de tais doenças, visto o impacto mundial e a urgência em melhoria na saúde pública.

A Epidemiologia Matemática propõe justamente modelos que possam auxiliar no controle dessas doenças. Os modelos matemáticos são baseados em dados disponíveis e no conhecimento técnico da área de modelagem. A Matemática ajuda a simular o comportamento futuro da proliferação da doença, levando em consideração os dados colhidos e possíveis ações de controle do crescimento da enfermidade. E, quanto mais preciso for o modelo, melhores serão as decisões que podem ser antecipadas.

O estudo de modelagem matemática usa uma variedade de ferramentas matemáticas como a teoria de equações diferenciais ordinárias e a teoria espectral de matrizes.

Uma equação diferencial ordinária tem a forma

$$F\left(x, y, y', \ldots, y^{(n-1)}\right) = y^{(n)},$$

em que y é uma função de x e F é uma função que depende de x, y e das derivadas de y. Ou ainda:

$$F\left(x, y, y', \ldots, y^{(n)}\right) = 0.$$

Um número de equações diferenciais acopladas formam o que chamamos de um sistema de equações diferenciais ordinárias. Uma função $\gamma : I \subset \mathbb{R} \to \mathbb{R}$, em que I é um intervalo, é chamada uma solução ou uma curva integral para F, se γ é C^n-diferenciável em I e $F\left(x, \gamma, \gamma', \ldots, \gamma^{(n)}\right) = 0$.

Uma vez descrito o modelo matemático que rege o problema em questão, precisamos encontrar, se existir, uma solução da EDO ou do sistema de EDO's, que modela o problema. Há vários teoremas que estabelecem condições necessárias e suficientes para a existência e unicidade de soluções de EDO's (com condição inicial). Os dois teoremas principais são o Teorema da Existência de Peano e o Teorema de Picard–Lindelöf.

O comportamento de um sistema de EDO's pode ser visualizado através do uso de um retrato de fase, que consiste em uma representação geométrica das soluções do problema de valor inicial, cada curva no retrato de fase representa uma solução com condição inicial diferente. A configuração das curvas no espaço de fase detecta informações sobre a existências de pontos de equilíbrio, atratores, repulsores e ciclos limites, e sobre o comportamento assintótico das órbitas regulares. Para equilíbrios e soluções periódicas, estamos interessados em suas propriedades de estabilidade. Intuitivamente, um equilíbrio x_0 é estável se qualquer solução começando perto de x_0 permanece perto de x_0.

O modelo mais simples para explicar a propagação de uma doença infecciosa em uma população é o modelo SIS, um modelo que classifica os indivíduos em basicamente dois estados: suscetíveis (S) e infectados (I). Vale ressaltar que, embora em suma seja simples, é possível dificultá-lo através de modificações dentro desse modelo, como a análise sob o ponto de vista de nascimentos e mortes de indivíduos, previamente não consideradas; o acréscimo da existência de imunidade entre a população afetada, etc.

Além do modelo SIS, há também outros, como o modelo epidemilógico Susceptible-Infected-Recovered (SIR) proposto por Kermack e McKendrick em 1927, veja [7]. O modelo SIR considera uma população fixa N com apenas três compartimentos, i.e. classifica os indivíduos em três estados: suscetíveis (S), infectados (I) e recuperados (R). A transição entre esses três compartimentos pode ser representada pelo seguinte diagrama:

$$\boxed{\text{Suscetíveis}} \longrightarrow \boxed{\text{Infectados}} \longrightarrow \boxed{\text{Recuperados}}$$

A dinâmica desse modelo SIR é dada por meio de um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO):

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} &= -\dfrac{\beta I S}{N}, \\ \dfrac{dI}{dt} &= \dfrac{\beta I S}{N} - \gamma I,. \\ \dfrac{dR}{dt} &= \gamma I, \end{cases}$$

E como vimos antes,

$$S(t) + I(t) + R(t) = \text{constant} = N.$$

Várias hipóteses foram feitas na formulação destas equações, por exemplo uma população fixa, em que não se leva em consideração nascimento e morte (dinâmica vital). Para mais detalhes veja o trabalho original de Kermack e McKendrick em [7].

Existem muitas modificações do modelo SIR, algumas delas são:

- modelo SIR com dinâmica vital: considera-se nascimentos e óbitos;
- modelo SIRS: a imunidade dura apenas por um curto período de tempo;
- modelos SEIS e SEIR: há um período latente da doença onde a pessoa não é contagiosa;
- modelo MSIR: os bebês podem nascer com imunidade.

O modelo SIR também pode ser modificado para modelar a vacinação por meio da introdução de um compartimento adicional ao modelo SIR, para indivíduos vacinados. Veja [4].

É importante evidenciar que essa ampla gama de modelos é capaz de nos fornecer uma base sólida, fazendo com que a dinâmica de muitas doenças possam ser compreendidas sob a óptica matemática, sendo vital para a tomada de medidas dentro da área de saúde pública. Cada modelo é mais eficaz para determinado grupo de enfermidades, como, por exemplo, o modelo SIS que é aplicado corretamente para o entendimento de um resfriado comum.

À luz da pandemia da Covid-19 e do enorme interesse na modelagem de doenças infecciosas em todo o mundo, propomos estudar modelos epidêmicos compartimentais com ênfase na dinâmica desses modelos, visando, além disso, um entendimento matemático sobre variadas doenças e compreendendo qual modelo melhor se aplica a elas, tendo, assim, ao final do trabalho um escopo suficiente para analisar também a Covid-19, a qual pode ser aplicada o modelo SIR.

As principais referências bibliográficas utilizadas para a fundamentação teórica em modelagem epidemiológica serão [6, 8, 9]. A referência básica para noções gerais de equações diferenciais ordinárias e sistemas dinâmicos serão [3, 13]. Veja a seção de referências para a bibliografia complementar.

3 Objetivos

Compreender a dinâmica das doenças infecciosas através do estudo de alguns modelos epidêmicos compartimentais clássicos.

3.1 Objetivos Específicos

- Estudar conceitos básicos da teoria de equações diferenciais ordinárias: terminologia, análise qualitativa.
- Estudar conceitos básicos de sistemas dinâmicos.
- Familiarização com os conceitos e linguagem utilizados em Epidemiologia Matemática.
- Estudar modelos epidemiológicos clássicos, usando os modelos SIS e SIR, bem como os modelos aprimorados a partir deles, por exemplo: SIR incorporando vacinação, SIRS, MSIR, etc.
- Estudar o comportamento de algumas doenças específicas e compreendê-las dentro de um padrão geral, com a modelagem matemática.
- Correlacionar os modelos epidemiológicos, com o uso de ferramentas matemáticas, sendo o(a) candidato(a) capaz de entender qual modelo melhor se aplica a qual doença.
- Aplicar um modelo epidemiológico clássico para uma doença infecciosa específica.

3.2 Objetivos Gerais

- Proporcionar uma iniciação à pesquisa com perspectiva de continuidade na graduação.
- Estimular o desenvolvimento do pensar cientificamente e da criatividade.
- Aprender a isolar um problema em sua essência matemática para então poder associar problemas vindos de diferentes áreas e encontrar soluções mais simples e mais gerais para os mesmos.

- Estimular o uso da interdisciplinaridade, usando equações diferenciais ordinárias para a compreensão da dinâmica de doenças infecciosas.
- Estimular o rigor matemático como uma forma natural de formular e pensar sobre problemas matemáticos.
- Aprender a elaborar relatórios das atividades, os quais serão escritos em LaTeX.
- Aprender a elaborar apresentações e pôster em LaTeX.

4 Metodologia

A metodologia a ser empregada é a usual na área de Matemática: pesquisa da literatura, estudo individual (leitura e resolução de exercícios), discussões semanais com o(a) orientador(a) e apresentações de seminários periodicamente sobre o conteúdo estudado.

5 Viabilidade da Execução do Projeto

Este projeto é teórico e pode ser executado mesmo que remotamente.

O(A) candidato(a) demonstrou excelente desempenho nas disciplinas que cursou até o momento e, com o acompanhamento do(a) orientador(a), terá plenas condições de executar o projeto proposto.

Vale ressaltar que o(a) orientador(a) possui experiência na área de Sistemas Dinâmicos e também que o(a) candidato(a) irá cursar a disciplina de IEDO (Introdução às Equações Diferenciais e Ordinárias) no terceiro quadrimestre de 2022.

6 Cronograma de Atividades

O projeto está previsto para ser realizado em 3 períodos:

Etapa I

1. Breve revisão bibliográfica.
2. Breve história cronológica das doenças infecciosas e seu impacto na população mundial.

3. Estudo do material bibliográfico focando em conceitos e resultados relevantes para a modelagem matemática de doenças infecciosas, proposto nesse projeto.

4. Introdução às equações diferenciais: estudo de sua terminologia e conceitos.

Etapa II

1. Estudo de conceitos básicos de Sistemas Dinâmicos.

2. Estudo genérico acerca das doenças infecciosas.

3. Estudar o comportamento de algumas doenças específicas e compreendê-las dentro de um padrão geral, com a modelagem matemática.

4. Propor modelos que possam simular a proliferação de uma doença, contribuindo para uma melhor compreensão acerca da doença.

Etapa III

1. Aplicar um modelo epidemiológico clássico para uma doença infecciosa específica.

2. Relatório final sobre as atividades desenvolvidas no âmbito do projeto.

3. Apresentação da pesquisa desenvolvida no Simpósio de Iniciação Científica da UFABC.

Na Tabela 1 é apresentada a atribuição de cada atividade para o ano de estudo.

Tabela 1: *Cronograma de atividades do projeto.*

Etapas	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago
Etapa I	•	•	•	•	•	•						
Etapa II				•	•	•	•	•	•			
Relatório Parcial					•	•	•					
Etapa III									•	•	•	•
Relatório Final										•	•	•

Referências

[1] Beckley R, Weatherspoon C, Alexander M, Chandler M, Johnson A, Bhatt GS (2013). *Modeling epidemics with differential equations.* Tennessee State University Internal Report. Retrieved July 19, 2020.

[2] Brand, Sam; Keeling, Matt J.; Moir, Jo; and Rock, Kat.. *Dynamics of infectious diseases.* Reports on Progress in Physics 77, no. 2 (2014): 026602.

[3] Boyce, William E.; and DiPrima, Richard C. *Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno.* Guanabara Dois, 1985.

[4] Gao S, Teng Z, Nieto JJ, Torres A (2007). *Analysis of an SIR epidemic model with pulse vaccination and distributed time delay.* Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2007: 64870.

[5] HAYS, J.N. Epidemics and pandemics. Their impacts on Human History. Austin, Texas: Fundação Kahle, 2005.

[6] Hillen, Thomas; and Mark A. Lewis. *Dynamical Systems in Biology: A Short Introduction.* In The Dynamics of Biological Systems, pp. 1-34. Springer, Cham, 2019.

[7] Kermack, William Ogilvy; and Anderson G. McKendrick. *A contribution to the mathematical theory of epidemics.* Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character 115.772 (1927): 700-721.

[8] Li, Michael Y. *An introduction to mathematical modeling of infectious diseases.* Vol. 2. Cham: Springer, 2018.

[9] López-Flores, Marlon M.; Dan Marchesin, Vítor Matos; and Stephen Schecter. *Equações diferenciais e modelos epidemiológicos.* 33 Colóquio Brasileiro de Matemática, IMPA (2021).

[10] Murray, James Dickson. *Mathematical biology: I. An introduction.* 2002.

[11] Perko, L. *Differential Equations and Dynamical Systems.* Vol. 7. Texts in Applied Mathematics. Springer, 2001.

[12] de Resende Alvarenga, Lucymara. *Modelagem de epidemias através de modelos baseados em indivíduos.* Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, (2008)

[13] Sotomayor, J.. *Lições de Equações Diferenciais Ordinárias.* Vol. 11. Projeto Euclides. Instituto de Matemática Pura e Aplicada, Rio de Janeiro, 1979.