

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
INSTITUTO DE COMPUTAÇÃO  
MESTRADO EM COMPUTAÇÃO APLICADA E AUTOMAÇÃO

PATRICIA DIAS GOMES

**UM MODELO MATEMÁTICO PARA A EPIDEMIA DE  
TUBERCULOSE**

NITERÓI, 2004

PATRICIA DIAS GOMES

**UM MODELO MATEMÁTICO PARA A EPIDEMIA DE  
TUBERCULOSE**

Tese submetida ao corpo docente da Coordenação de Pós-graduação da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Computação Aplicada e Automação.

Prof<sup>a</sup> REGINA CÉLIA PAULA LEAL TOLEDO (orientadora)

Niterói, 2004

PATRICIA DIAS GOMES

## UM MODELO PARA A EPIDEMIA DE TUBERCULOSE

Proposta de tese submetida ao corpo docente da Coordenação de Pós-graduação da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Computação Aplicada e Automação.

Banca examinadora:

---

Prof. Regina Célia Paula Leal Toledo, D.Sc./ IC.UFF (Orientadora)

---

Prof. José Henrique Carneiro Araújo, D.Sc./ IC.UFF

---

Prof. Sandra Mara Cardoso Malta, D.Sc./ LNCC

Niterói, 2004

Aos meus pais  
*Carmem Lúcia e Paulo Roberto*  
e ao meu querido irmão  
*Christiano,*  
com amor ...

# Agradecimentos

Primeiramente agradeço à Deus pela vida.

À minha mãe e à minha família agradeço pelo apoio e cumplicidade.

À Joaquim por sua grande dedicação, carinho e apoio em todos os momentos.

Aos meus grandes amigos, representados por meu irmão Christiano e pelos amigos Carlos Eduardo e Carlos Alberto, agradeço o apoio e a atenção que foram um grande diferencial em minha vida.

Aos professores do Instituto de Matemática, agradeço a chance que me proporcionaram de chegar até aqui.

À minha orientadora Regina Célia, agradeço pelo aprimoramento pessoal e profissional e pelo apoio para a realização deste trabalho.

# Resumo

Apresenta-se nesse trabalho um modelo matemático expresso por um sistema de equações diferenciais que descreve a dinâmica de quatro categorias de indivíduos: susceptíveis, latentes, doentes com tuberculose pulmonar e doentes com tuberculose extra-pulmonar. O modelo como apresentado, torna possível avaliar a influência de: casos de reinfecção, conversão de doentes não infectantes em infectantes, diferentes possibilidades de tratamento e o sucesso ou falha dessas intervenções e casos de recidiva. Considera-se também que indivíduos curados permanecem com o bacilo, o que significa que esses retornam para a categoria dos infectados ou latentes. Dessa forma, analisa-se inicialmente a dinâmica da tuberculose na ausência de tratamento, considerando apenas cura natural. A influência do abandono do tratamento é analisada considerando-se que o paciente que não conclui o tratamento continua doente (infectante ou não). Resultados da análise de estabilidade são apresentados e usando parâmetros encontrados na literatura e em todos os casos analisados emprega-se o Método de Monte Carlo para fazer a análise de incerteza, a qual permite uma avaliação dos efeitos da incerteza nos valores dos parâmetros simulados nas variáveis epidemiológicas de saída ao longo do tempo para o modelo proposto.

# Abstract

In this work we present a model formed by a system of differential equations that describe the dynamic of 4 groups of individuals: susceptible, latent, infectious tuberculosis (pulmonary tuberculosis, to sputum-smear positive) and noninfectious (pulmonary but to sputum-smear negative or extrapulmonary). As considered here, the model makes possible to evaluate the influence of: reinfection cases, conversion of noninfectious for the infectious tuberculosis, different possibilities of treatments and the success or failure of these interventions. We also consider that cured individual remains infected, which means that they return to the category of the latent ones. In this way, we initially analyze the dynamics of the tuberculosis with treatment absence, considering only natural healing. Treatment's influence is also presented considering that patients that do not complete treatment continues with the illness (infectious or noninfectious). Results are presented using parameters found in the literature and in all analyzed cases we employ Monte Carlo's Method to make uncertainty analysis which allow us to evaluate the uncertainty effect on the simulated parameters values for the outcome variables over time of the epidemiological model.

# Glossário

- S : indivíduos suscetíveis
- L : indivíduos infectados
- $T_i$  : indivíduos doentes infectantes
- $T_n$  : indivíduos doentes não-infectantes
- N : população total ( $N = S + L + T_i + T_n$ )
- $\pi$  : número de indivíduos que migram ou nascem a cada unidade de tempo
- p : proporção de novos infectados que desenvolvem a doença em até um ano
- f : probabilidade de desenvolver a tuberculose infectante, em até um ano
- q : probabilidade de desenvolver tuberculose infectante, após um ano de infecção
- v : taxa de progressão para a tuberculose
- $\mu_t$  : taxa de mortalidade devida a tuberculose
- $\mu$  : taxa de mortalidade por outras causas
- $\beta$  : coeficiente de transmissão da tuberculose

# Sumário

Glossário	viii
<b>1 Introdução</b>	<b>2</b>
<b>2 Sobre a tuberculose</b>	<b>4</b>
2.1 A tuberculose no Brasil . . . . .	5
<b>3 Modelo proposto e taxa de reprodutibilidade</b>	<b>7</b>
3.1 Introdução . . . . .	7
3.1.1 Modelos . . . . .	7
3.2 Epidemia a modelar . . . . .	9
3.2.1 Sobre o modelo proposto . . . . .	9
3.2.2 Modelo matemático . . . . .	10
<b>4 Análise de estabilidade</b>	<b>12</b>
4.1 Introdução . . . . .	12
4.2 Pontos de equilíbrio . . . . .	12
4.2.1 Introdução . . . . .	12
4.2.2 Ponto de equilíbrio trivial . . . . .	13
4.2.3 Ponto de equilíbrio não trivial . . . . .	14
4.3 Taxa de reprodutibilidade . . . . .	15
4.3.1 Introdução . . . . .	15
4.3.2 $R_0^e$ . . . . .	15
4.3.3 Pontos de equilíbrio e $R_0^e$ . . . . .	17
4.4 Estabilidade . . . . .	18
4.4.1 Estabilidade do ponto de equilíbrio trivial . . . . .	18
4.4.2 Estabilidade do ponto de equilíbrio não-trivial . . . . .	24
<b>5 Algumas simulações</b>	<b>32</b>
5.1 Comprovação de resultados da análise . . . . .	34
5.1.1 Exemplo 1 . . . . .	34
5.1.2 Exemplo 2 . . . . .	36
5.2 Simulações . . . . .	37
5.2.1 Qualidade de vida . . . . .	37

---

5.2.2	Taxa crítica de tratamento . . . . .	40
5.2.3	Importância do tratamento com sucesso . . . . .	42
5.2.4	A importância da manutenção de políticas de tratamento . . .	44
<b>6</b>	<b>Análise de incerteza - uma aplicação</b>	<b>48</b>
6.1	Funções de distribuição de probabilidade . . . . .	48
6.2	A Técnica de Rejeição e o algoritmo utilizado . . . . .	51
6.3	Análise de incerteza . . . . .	52
6.4	Uma aplicação - estabilidade não-trivial . . . . .	54
6.5	Um exemplo quantitativo . . . . .	56
<b>7</b>	<b>Considerações finais</b>	<b>66</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>68</b>

# Capítulo 1

## Introdução

O ressurgimento de epidemias como a de tuberculose, considerada erradicada em alguns países, constitui um grande desafio na definição de políticas públicas para a saúde, exigindo o desenvolvimento e a implantação de estratégias de ação que tenham como principal objetivo a informação, o combate e a erradicação da doença.

A tuberculose, como no passado, volta a representar um sério problema social. É a doença que mais se apresenta como causa-mortis dos acometidos pelo HIV quando comparada a qualquer outra doença, é também a que mais mata mulheres mesmo se comparada com as doenças maternas e entre adultos e jovens, é a doença infecciosa que mais faz vítimas [19].

Os dados fornecidos pela OMS (Organização Mundial de Saúde) retratam que existem entre 12,1 e 22,5 milhões de indivíduos acometidos pela tuberculose em todo o mundo e que 1,9 bilhão de pessoas estejam infectadas pelo *Mycobacterium Tuberculosis* [31].

No Brasil estima-se que 43.600.000 pessoas estejam infectadas e que 130.000 novos casos sejam gerados a cada ano, caracterizando um quadro crítico e colocando o Brasil entre os países de maior incidência da doença no mundo, tais como, Índia, Indonésia, Paquistão e Bangladesh [22, 19].

Em recente artigo publicado no Jornal Folha de São Paulo em 28 de março de 2004, Christopher Dye, pesquisador e consultor da OMS sobre a tuberculose e que tem vários trabalhos publicados em modelagem matemática afirma que o Brasil é o país em desenvolvimento onde as políticas para combate a epidemia de tuberculose tem tido resultados mais lentos, piores que em outros países mais pobres, como Índia, Indonésia, Paquistão e até Bangladesh. Concordando com essa avaliação, o Ministro Humberto Costa acrescenta que os aumentos observados nos índices da tuberculose no Brasil estão relacionados tanto a falhas no diagnóstico como também na descontinuidade do tratamento. Pode-se citar o abandono do tratamento como um fator que atua fortemente nos números indicadores da doença pois gera grande efeito em nível de epidemia. Através desse abandono a tuberculose se dissemina,

---

uma vez que os indivíduos com tuberculose pulmonar continuam transmitindo a doença ou ainda adquirem um tipo de tuberculose resistente aos medicamentos.

Modelos matemáticos descritos por equações diferenciais podem ser de grande utilidade não só para o entendimento da dinâmica de transmissão e disseminação de uma epidemia de tuberculose como também pode contribuir na definição de melhores intervenções para o controle e potencial erradicação da doença.

A aplicação da modelagem matemática no estudo de doenças infecciosas tem início em 1906. Desde então vários trabalhos propuseram modelos matemáticos para diversos tipos de doença, como por exemplo, a malária [20, 27, 28].

Modelos matemáticos de caráter simples são propostos para a tuberculose a partir de 1960 [33], o que auxiliou tanto no entendimento da dinâmica dessa epidemia como também na avaliação dos efeitos de possíveis intervenções. A partir de 1993, tendo a OMS declarado a tuberculose uma emergência mundial em virtude do aumento do número de casos, principalmente aliado a epidemia de AIDS, o interesse pela tuberculose é renovado e um grande número de modelos matemáticos com a finalidade de auxiliar na definição de políticas públicas são propostos, tais como: [2, 3, 5, 15, 17, 24].

O presente trabalho apresenta no Capítulo 2 uma breve descrição da tuberculose. No Capítulo 3 descreve-se sucintamente as principais características dos modelos encontrados na literatura, as características da epidemia a ser modelada e o modelo proposto. A seguir, apresenta-se no Capítulo 4 os resultados da análise de estabilidade. Testes computacionais, presentes no Capítulo 5, validam os resultados da análise feita e apresenta-se simulações para avaliar a influência do sucesso do tratamento, as consequências do abandono do tratamento, entre outros. No Capítulo 6 apresenta-se a análise de incerteza que é utilizada para a obtenção de resultados quantitativos e no Capítulo 7, conclusões e sugestões para trabalhos futuros.

## Capítulo 2

### Sobre a tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa que tem como agente transmissor o *Mycobacterium Tuberculosis* ou bacilo de Koch, tendo como principal hospedeiro e transmissor o homem.

A expansão da tuberculose tem como sua aliada a falsa idéia de que a doença está erradicada, sendo freqüentemente confundida com outras doenças, o que faz com que os indivíduos acometidos pela moléstia freqüentemente não obtenham tratamento necessário. Isso promove não só um maior comprometimento da saúde do indivíduo, como também o disseminar da doença uma vez que o indivíduo com tuberculose pode ser uma possível fonte de disseminação.

O indivíduo com tuberculose pulmonar responsável pela disseminação da doença transmite o bacilo através do processo da fala e de expectorações, tais como: tosse, espirro, entre outras, pois libera no ar gotículas que contém em seu interior o agente causador da TB. Um indivíduo que entre em contato com esse ar contaminado pode inalar o bacilo e esse pode se instalar em seu organismo.

Estando o indivíduo infectado com esse bacilo ele pode se instalar nos pulmões ou através da corrente sanguínea atingir outros órgãos do corpo, tais como: os rins, os ossos, as meninges, entre outros.

Dos indivíduos que tiveram contato com o bacilo aproximadamente 10% são infectados pelo agente causador da tuberculose. Desses em torno de 5% desenvolvem a doença nos primeiros anos, isto é, por progressão direta e os outros 5% podem desenvolvê-la ao longo de sua vida de uma forma mais lenta, pela ativação dos bacilos já existentes no organismo, ou seja, por reativação endógena [22].

Uma vez tratada a tuberculose tem cura. Um dos maiores problemas no combate a doença está relacionado ao abandono do tratamento, que é uma das maiores preocupações em nível mundial. A quimioterapia tem duração mínima de 6 meses, e um mês após o início do tratamento o indivíduo tem a falsa sensação de estar curado e freqüentemente abandona esse tratamento, continuando a ser transmissor

---

da tuberculose, no caso da tuberculose pulmonar, ou adquirindo a tuberculose resistente aos medicamentos. Quanto maior for o índice de abandono maiores serão as possibilidades de que se tenham indivíduos acometidos pela tuberculose resistente aos medicamentos, dificultando ainda mais o tratamento e cura desses indivíduos e que passem a ser agentes transmissores desse tipo de tuberculose.

Segundo declaração da OMS a melhor intervenção no combate à tuberculose é o tratamento supervisionado ou Tratamento Diretamente Observado (DOT), que compreende a notificação de casos e o acompanhamento dos doentes na ingestão de medicamentos, garantindo a conclusão desse tratamento.

## 2.1 A tuberculose no Brasil

No dia 24 de março de 1882 Robert Koch relatou a descoberta do agente causador da tuberculose, dando início a uma série de pesquisas que tinham por finalidade a busca de medicamentos que pudessem ser utilizados para a erradicação da doença. Apesar de muitos estudos terem surgido só na metade do século XX é que se obteve medicamentos eficazes. Com a utilização desses medicamentos os índices da epidemia melhoraram e muitos países consideraram a tuberculose erradicada.

No Brasil o declínio observado nos índices da tuberculose ao final dos anos 90, o qual sinalizava não só um potencial controle, como também uma melhora no combate à doença, foi descontinuado com o aparecimento da epidemia de AIDS, sendo constatado um crescimento no número de casos, processo esse que atingiu a maioria dos países do mundo [18, 19].

Apesar da taxa de mortalidade devido a tuberculose ter entrado em declínio, a taxa de abandono do tratamento continuou aumentando, o que contribuiu para o caráter ascendente da incidência de casos [18, 19]. A situação que se observou nos anos 90 teve como fator atuante a extinção da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), que aconteceu em 1991 [19].

Segundo o Plano Nacional de Controle Contra a Tuberculose (PNCT), do Ministério da Saúde, esta situação mostrou-se agravada pela má utilização dos recursos públicos no campo da saúde, pela situação sócio-econômica precária da população brasileira e pela contribuição da epidemia de AIDS na disseminação da doença. Este cenário perdurou mesmo com esforços por parte de instituições que buscaram desenvolver, principalmente a partir de 1993, juntamente com a Fundação Nacional de Saúde, medidas que tinham por finalidade melhorar o combate à doença não só pela especialização de profissionais da área de saúde, como também das técnicas de tratamento [19].

Mesmo com todos esses esforços despendidos, a não priorização da campanha contra a tuberculose faz com que o plano vigente no país, o PCNT, tenha um número crescente de abandono e sua efetividade diminuída [19].

---

Em 1995 o Brasil encontrava-se em uma situação crítica quanto às políticas públicas, denotada pela falta de medicamentos para o tratamento dos doentes nos postos de saúde [25]. Essa situação pôde ser constatada pelos números da tuberculose no ano em questão, onde 52% das pessoas contaminadas com a doença era do tipo infectante e contava-se com elevada taxa de abandono, que atingia a ordem de 25% e com sub-notificações estimadas em torno de 30%, o que prejudicava o estabelecimento de dados de uma forma mais precisa [19].

No final dos anos 90, não só pacientes que estavam com tuberculose e com AIDS, como também os que obtiveram alguma forma de resistência aos medicamentos utilizados, têm a possibilidade de receber tratamentos específicos, onde o Brasil é o único país a oferecê-lo gratuitamente em sua totalidade [18].

Em recente artigo publicado no *Jornal Saúde Prev* [7] do dia 20 de maio de 2004, Fernando Fiuza de Melo, médico pneumologista do Instituto Clemente Ferreira, órgão da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, declara que o tratamento da doença foi negligenciado no Brasil nos últimos anos e ressalta que o país já teve melhores momentos. Declara ainda que o problema da tuberculose no país é de ordem social e que a política de tratamento multi-drogas pioneira no Brasil entre os países de terceiro mundo e a gratuidade do tratamento em sua totalidade já não se mostram suficientes para o controle da doença. O especialista segue afirmando que um dos graves problemas em relação ao tratamento no país é a falta de investimentos em modelos de tratamento próprios. Como o Brasil segue modelos americanos de tratamento, e a realidade norte-americana é bem diferente da brasileira, estes modelos podem ser inadequados, trazendo resultados contrários ao esperado. Outro problema grave é o abandono que gera grande número de casos resistentes aos medicamentos, o que prejudica o combate a doença, uma vez que há 40 anos nenhum novo medicamento foi criado especificamente para a tuberculose.

# Capítulo 3

## Modelo proposto e taxa de reprodutibilidade

### 3.1 Introdução

Ao utilizar um modelo matemático para descrever algum fenômeno, considera-se um conjunto de características e categorias que se deseja apresentar no modelo para que esse seja capaz de responder a questões de interesse. Muitas vezes, inclui-se grande número de categorias para tentar descrever complexidades naturais do fenômeno e para se obter maior realismo. Esses modelos além de não permitirem melhores conclusões, podem ter a análise matemática dificultada ou inviabilizada. Dessa forma, é de grande importância determinar inicialmente quais os fatores considerados indispensáveis para que o modelo seja capaz de responder as questões requeridas [32] e, se possível permitir a análise qualitativa desse modelo.

#### 3.1.1 Modelos

Vários trabalhos encontrados na literatura propõe modelos para a epidemia de tuberculose [3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15, 14, 23, 24, 30].

Esses modelos se diferenciam quanto a diversos fatores que podem influenciar no entendimento da evolução da doença, como por exemplo, a divisão da população que varia de 2 a 17 categorias, a utilização ou não de intervenções, como por exemplo: tratamento, vacinação e quimioprofilaxia. Exemplificando, os modelos propostos em [8, 9, 11, 12] não consideram a progressão direta como uma das formas de transmissão. Uma vez infectado o indivíduo permanece com o bacilo latente em seu organismo. Ao desenvolver a tuberculose pulmonar, o indivíduo pode receber tratamento e ser curado, migrando para a categoria dos indivíduos tratados. Nos modelos apresentados em [9, 11, 12], o indivíduo permanece nessa categoria até que

---

entre novamente em contato com indivíduos infectantes e siga para a categoria dos indivíduos infectados.

Trabalhos propostos em [2, 3, 4, 5] apresentam modelos que assumem a progressão direta como uma das formas que indivíduos infectantes podem transmitir o bacilo. Uma vez infectado, o indivíduo pode desenvolver a tuberculose rapidamente, em até um ano, ou pode desenvolvê-la de uma forma lenta, anos após a infecção. Em ambos os casos, o indivíduo pode ter a tuberculose pulmonar ou extra-pulmonar. Considera-se também que indivíduos doentes podem ter sua cura de forma natural [4, 5] ou por tratamento [3, 6]. No caso da cura natural, os indivíduos migram para a categoria dos recuperados, tendo probabilidade de voltar a desenvolver a doença por recidiva [4, 5]. Em [3, 6] considera-se o tratamento como forma de intervenção e os indivíduos curados seguem para uma categoria diferenciada, efetivamente tratados, não sendo considerada a possibilidade de recidiva. Em [6] considera-se, além do tratamento, a quimioprofilaxia como forma de intervenção.

Em [14, 15] propõe-se modelos para a epidemia de tuberculose que além de considerar a progressão direta como uma das formas de transmissão, têm como principal característica a utilização do tratamento de indivíduos doentes como forma de intervenção contra a expansão da tuberculose. Esses modelos incluem uma categoria diferenciada para os indivíduos que não obtêm sucesso no tratamento, ou seja, categoria de tratamento falho. Em [14], avalia-se os efeitos da resistência aos medicamentos, considerando diferentes categorias de indivíduos que tiveram falha no tratamento.

Através da análise dos modelos apresentados nos trabalhos descritos, optou-se por simplificar o modelo proposto por Dye et al [15], citado no Capítulo 1, que além de possibilitar a avaliação dos efeitos do tratamento com sucesso e as consequências do abandono desse tratamento, inclui complexidades da doença que dificultam a análise do sistema de equações diferenciais associado, bem como a obtenção da taxa de reprodutibilidade efetiva, que tem grande importância quando o objetivo é fazer uma análise qualitativa do modelo em questão.

O modelo apresentado em [15], que é um modelo matemático mais detalhado para a epidemia de tuberculose, é composto por nove categorias de indivíduos: os suscetíveis, os infectados, os indivíduos que desenvolvem a tuberculose, a do tipo infectante e do tipo não-infectante, os indivíduos curados por cura natural ou por tratamento, os indivíduos imunizados e os que não concluíram o tratamento (tratamento falho). Considera-se nesse modelo que os indivíduos suscetíveis podem adquirir imunidade ao bacilo através da vacinação podendo ao longo dos anos perder essa imunidade e ficar novamente suscetível ao bacilo. Ao ser infectado o indivíduo pode desenvolver a tuberculose rapidamente ou desenvolvê-la anos após a infecção.

Assume-se no modelo proposto por Christopher Dye que indivíduos que desenvolvem a tuberculose podem ser curados naturalmente ou por tratamento. No caso do indivíduo ficar curado sem nenhuma intervenção por medicamentos, esse mi-

---

gra para a categoria dos indivíduos que têm cura natural. Os indivíduos que recebem tratamento, podem ter sucesso nesse tratamento e retornar à categoria dos indivíduos infectados, ou não obter sucesso, devido ao abandono, seguindo para a categoria dos que têm falha no tratamento. Em ambos os casos, tanto os indivíduos que se curam naturalmente quanto os que obtêm cura por tratamento, continuam infectados com o bacilo, podendo desenvolver novamente a doença.

## 3.2 Epidemia a modelar

Nesse trabalho propõe-se um modelo simplificado, com poucas categorias de indivíduos, que tem como objetivo principal a avaliação da política DOT de tratamento. Dessa forma, a importância do tratamento com sucesso e as consequências do abandono desse tratamento na evolução da doença devem ser avaliadas.

### 3.2.1 Sobre o modelo proposto

Para o objetivo descrito anteriormente, admite-se que parte dos indivíduos que entram em contato com bacilo da tuberculose podem ser infectados. Uma vez contaminado o indivíduo pode desenvolver a doença rapidamente ou ter o bacilo incubado em seu organismo, podendo desenvolver ou não a doença em algum momento de sua vida. Ao desenvolver a doença o indivíduo pode adquirir a tuberculose pulmonar, responsável pela expansão da epidemia, ou outras formas de tuberculose. Considera-se que o indivíduo possa ter sua doença detectada ou não, e caso tenha a doença notificada, pode receber tratamento e concluí-lo ou abandoná-lo. No caso de tratamento concluído admite-se que o indivíduo se cura, mas continua com o bacilo. Considera-se também que o indivíduo que abandona o tratamento continua doente e caso seja portador da tuberculose pulmonar, continua sendo um agente transmissor da doença. Além disso, considera-se casos de recidiva, onde parte dos portadores do bacilo, os que já tiveram tuberculose e se curaram, voltam a desenvolver a doença.

Em relação ao modelo proposto em [15], não se considera as categorias dos indivíduos vacinados e dos que se curam naturalmente, uma vez que tem-se como objetivo principal a avaliação da importância do tratamento na evolução da epidemia de tuberculose. Como proposto, reduzindo-se o número de categorias e o número de parâmetros e conseqüentemente das equações que descrevem o modelo, esse permite que se faça a análise de estabilidade dos pontos críticos do sistema de equações diferenciais associado e que se obtenha a taxa de reprodutibilidade efetiva.

### 3.2.2 Modelo matemático

O modelo matemático proposto no presente trabalho consiste de um sistema de quatro equações diferenciais ordinárias que descrevem a variação de quatro categorias de indivíduos ao longo do tempo ( $t$ ).

Dessa forma, a população total  $N(t)$  é subdividida nas seguintes categorias: indivíduos que nunca tiveram contato com o bacilo, como por exemplo, os nascidos e os que migraram, são denominados suscetíveis  $S(t)$ ;  $L(t)$  é a categoria dos indivíduos infectados, isto é, os que possuem o bacilo mas não desenvolvem a doença (latentes);  $T_i(t)$  a dos indivíduos que desenvolvem a tuberculose pulmonar, responsáveis pela transmissão da doença (infectantes) e  $T_n(t)$  os indivíduos que adquirem a tuberculose extra-pulmonar e que não são infectantes.

Como apresentado no diagrama de fluxo da Figura 3.1, ao adquirirem o agente causador da tuberculose, uma parcela  $p$  dos indivíduos suscetíveis desenvolve a doença rapidamente (em até um ano após a infecção), sendo que destes, uma proporção  $f$  desenvolve a tuberculose pulmonar enquanto  $(1 - f)$  a extra-pulmonar. Dos indivíduos que não desenvolvem a tuberculose no primeiro ano após a infecção,  $(1 - p)$  permanecem infectados, e só uma pequena fração  $v$  adquirem a doença. Neste caso, uma parcela  $q$  é associada a tuberculose pulmonar e  $(1 - q)$  a outros tipos de tuberculose. Inclui-se nesse modelo a possibilidade de se avaliar o efeito do tratamento em uma epidemia de tuberculose considerando que da parcela de indivíduos que foram diagnosticados e receberam tratamento ( $d$ ) somente uma proporção ( $\epsilon$ ) é considerada curada, sendo que a outra permanece doente. Dentre os indivíduos infectados estão aqueles que foram curados por tratamento, uma vez que esses indivíduos permanecem com o bacilo em seu organismo.

Com base nisso, o modelo proposto nesse trabalho é descrito pelo seguinte sistema não-linear de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = \pi - (\mu + \lambda)S(t) \\ \frac{dL(t)}{dt} = (1 - p)\lambda S(t) + \epsilon d(T_i(t) + T_n(t)) - (v + \mu)L(t) \\ \frac{dT_i(t)}{dt} = pf\lambda S(t) + qvL(t) - (\mu + \mu_t + \epsilon d)T_i(t) \\ \frac{dT_n(t)}{dt} = p(1 - f)\lambda S(t) + (1 - q)vL(t) - (\mu + \mu_t + \epsilon d)T_n(t) \end{cases} \quad (3.1)$$

onde  $\lambda = \beta T_i$  é a taxa de risco de infecção, sendo  $\beta$  o coeficiente de transmissão, dado por:

$$\beta = (ECR) \frac{\mu}{\pi} \quad (3.2)$$

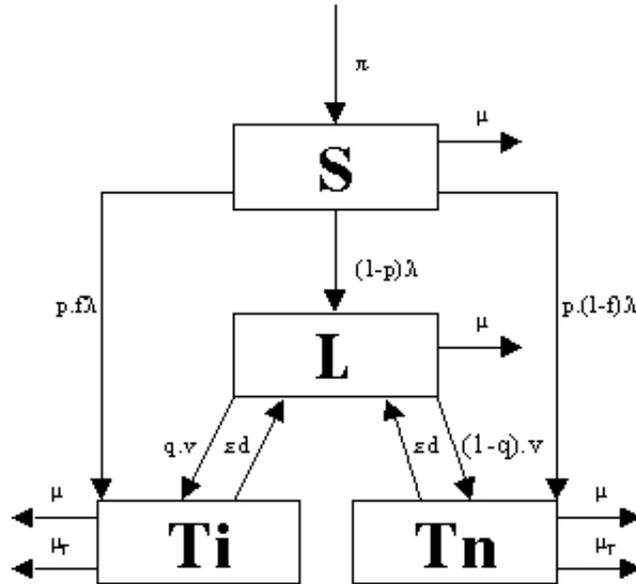


Figura 3.1: Modelo da Tuberculose

onde ECR é o número médio de infecções geradas por um caso de tuberculose por unidade de tempo,  $\pi$  é o número de indivíduos que migram ou nascem por unidade de tempo e  $\mu_t$  e  $\mu$  são as taxas de mortalidade por tuberculose e por outras causas, respectivamente. Para simplificar a notação, considera-se em todo o trabalho que  $S(t) = S$ ,  $L(t) = L$ ,  $T_i(t) = T_i$  e  $T_n(t) = T_n$ .

Na avaliação da evolução da doença, bem como das possíveis intervenções que possam ser administradas com o objetivo de controle e erradicação da tuberculose, uma das variáveis de grande importância é a taxa de reprodutibilidade, uma vez que através dela pode-se estimar a severidade de uma epidemia. A taxa de reprodutibilidade para o modelo proposto é apresentada no Capítulo 4.

# Capítulo 4

## Análise de estabilidade

### 4.1 Introdução

O estudo da estabilidade de um sistema tem por objetivo determinar se pequenas alterações em suas condições iniciais levam a pequenas ou grandes alterações em sua solução ao longo do tempo. Pequenas variações denotam casos de estabilidade e grandes variações, instabilidade [16, 29].

No caso do modelo representar uma doença infecciosa, como é o caso do presente trabalho, a análise de estabilidade pode permitir, por exemplo, definir em que condições uma epidemia pode ser erradicada ou se transformar em uma endemia. Pode também permitir, por exemplo, definir qual parcela de indivíduos infectantes devem ser tratados com sucesso para que uma epidemia não se instale.

Para se fazer uma análise de estabilidade do sistema de equações diferenciais associado ao modelo, primeiramente é necessário que se defina os pontos de equilíbrio desse sistema. Dessa forma, nesse capítulo apresenta-se na Seção 4.2 os pontos de equilíbrio, trivial e não-trivial. A seguir na Seção 4.3 faz-se a análise de estabilidade em torno desses pontos.

### 4.2 Pontos de equilíbrio

#### 4.2.1 Introdução

Um fator importante na análise qualitativa de um modelo matemático é a obtenção dos pontos críticos do sistema de equações diferenciais associado ao modelo. Pontos críticos, pontos estacionários ou pontos de equilíbrio são pontos obtidos quando se tornam nulas as derivadas que descrevem o comportamento das variáveis de estado ao longo do tempo. O ponto de equilíbrio é estável quando valores em sua vizinhança,

gradativamente se aproximam desse ponto e é instável, caso contrário. Logo, é de grande importância que se avalie o comportamento dos pontos localizados na vizinhança dos pontos de equilíbrio. Para um modelo epidemiológico, o ponto de equilíbrio trivial é o ponto obtido na ausência da doença e o não-trivial quando a doença se encontra em nível endêmico. Através da análise qualitativa desses pontos de equilíbrio, pode-se responder questões sobre a estabilidade do sistema de equações diferenciais associado ao modelo.

Para o modelo proposto no presente trabalho, cujo sistema de equações diferenciais associado é apresentado em (3.1), obtém-se os pontos de equilíbrio de forma usual, ou seja, tornando iguais a zero todas as variações das categorias de indivíduos que compõem o sistema, isto é:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dL}{dt} = \frac{dT_i}{dt} = \frac{dT_n}{dt} = 0$$

ou seja:

$$\frac{dS}{dt} = \pi - (\mu + \beta T_i)S = 0 \quad (4.1)$$

$$\frac{dL}{dt} = (1 - p)\beta S T_i + \epsilon d(T_i + T_n) - (v + \mu)L = 0 \quad (4.2)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = pf\beta S T_i + qvL - (\mu + \mu_t + \epsilon d)T_i = 0 \quad (4.3)$$

$$\frac{dT_n}{dt} = p(1 - f)\beta S T_i + (1 - q)vL - (\mu + \mu_t + \epsilon d)T_n = 0 \quad (4.4)$$

## 4.2.2 Ponto de equilíbrio trivial

Como o ponto de equilíbrio trivial é definido na ausência de doença, considera-se  $L = T_i = T_n = 0$  em (4.1), (4.2), (4.3), (4.4). Dessa forma esse ponto de equilíbrio pode ser dado por:

$$\begin{aligned} S^t &= \frac{\pi}{\mu} \\ L^t &= T_i^t = T_n^t = 0 \end{aligned} \quad (4.5)$$

Sendo  $S^t, L^t, T_i^t, T_n^t$  as coordenadas do ponto de equilíbrio trivial.

### 4.2.3 Ponto de equilíbrio não trivial

As coordenadas do ponto de equilíbrio não-trivial,  $S^{nt}$ ,  $L^{nt}$ ,  $T_i^{nt}$ ,  $T_n^{nt}$ , são obtidas diretamente das equações (4.1), (4.2), (4.3), (4.4) isolando-se  $S$ ,  $L$ ,  $T_i$  e  $T_n$ , respectivamente, fornecendo:

$$S^{nt} = \frac{\pi}{\mu + \beta T_i^{nt}} \quad (4.6)$$

$$L^{nt} = \frac{(1-p)\beta S^{nt} T_i^{nt} + \epsilon d(T_i^{nt} + T_n^{nt})}{v + \mu} \quad (4.7)$$

$$T_i^{nt} = \frac{qvL^{nt}}{\mu + \mu_t + \epsilon d - pf\beta S^{nt}} \quad (4.8)$$

$$T_n^{nt} = \frac{p(1-f)\beta S^{nt} T_i^{nt} + (1-q)vL^{nt}}{\mu + \mu_t + \epsilon d} \quad (4.9)$$

É usual ao descrever um ponto de equilíbrio colocar todas as variáveis de estado em função somente dos parâmetros do sistema. Dessa forma, através de substituições sucessivas obtém-se:

$$S^{nt} = \frac{\pi}{\mu + \beta T_i^{nt}} \quad (4.10)$$

$$L^{nt} = \left\{ \frac{\beta\pi}{(\mu + \beta T_i^{nt})} [(1-p)(\mu + \mu_t + \epsilon d) + p(1-f)\epsilon d] + \epsilon d(\mu + \mu_t + \epsilon d) \right\} \times \\ \times \left( \frac{T_i^{nt}}{(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d(1-q)v} \right) \quad (4.11)$$

$$T_i^{nt} = \left\{ \frac{qv[(1-p)(\mu + \mu_t + \epsilon d) + \epsilon dp]}{[(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon dv]} + pf \right\} \frac{\pi}{\mu + \mu_t + \epsilon d} - \frac{\mu}{\beta} \quad (4.12)$$

$$T_n^{nt} = T_i^{nt} \left\{ \frac{(1-q)v}{[(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d(1-q)v]} \left\{ \frac{\beta\pi}{\mu + \beta T_i^{nt}} \times \right. \right. \\ \left. \left. \times \left[ (1-p) + \frac{\epsilon dp(1-f)}{\mu + \mu_t + \epsilon d} \right] + \epsilon d \right\} + \frac{\beta\pi}{(\mu + \beta T_i^{nt})} \left[ \frac{p(1-f)}{\mu + \mu_t + \epsilon d} \right] \right\} \quad (4.13)$$

Observa-se nas expressões de  $L^{nt}$ ,  $T_i^{nt}$  e  $T_n^{nt}$ , em (4.11), (4.12), (4.13), respectivamente, que todas as categorias estão em função de  $T_i^{nt}$  e que  $T_i^{nt}$  está em função somente dos parâmetros do sistema, o que torna possível descrever todas as variáveis de estado somente em função desses parâmetros.

## 4.3 Taxa de reprodutibilidade

### 4.3.1 Introdução

Uma das medidas de grande importância utilizada para avaliar qualitativamente um modelo matemático que descreve uma doença é denominada taxa de reprodutibilidade efetiva ( $R_0^e$ ). Essa taxa é definida como o número de casos secundários da doença gerados a partir da introdução de um caso infectante numa população inteiramente suscetível que tenha um tratamento instituído [3]. A taxa de reprodutibilidade é obtida a partir dos parâmetros do modelo e, tem grande importância quando se deseja propor políticas de tratamento, pois através dessa taxa pode-se obter a taxa de tratamento necessária para que se controle ou erradique uma doença. Em estudos demográficos, obtém-se informações a respeito do crescimento populacional a partir da taxa de reprodutibilidade [34]. Da mesma forma, em estudos epidemiológicos pode-se obter conclusões sobre a evolução de uma doença a partir dessa taxa. A comparação do valor dessa taxa com a unidade pode responder questões relacionadas a severidade de uma epidemia, por exemplo: quando o valor dessa taxa é menor do que um, a doença é extinta; quando o valor é igual a um, a doença atinge um nível endêmico e quando o valor dessa taxa é maior do que um, a doença tende a uma epidemia.

### 4.3.2 $R_0^e$

Sabe-se que o ponto crítico não-trivial pode ser escrito em função de  $R_0^e$  e que a categoria dos indivíduos suscetíveis é inversamente proporcional a essa taxa [34], ou seja:

$$S^{nt} = \frac{\pi}{\mu R_0^e} \quad (4.14)$$

Com o objetivo de encontrar a expressão da taxa de reprodutibilidade efetiva ( $R_0^e$ ), substitui-se a expressão de  $T_i^{nt}$  na expressão de  $S^{nt}$  em (4.10), obtendo-se:

$$S^{nt} = \frac{\pi}{\mu} \left( \frac{\beta\pi}{\mu} \right)^{-1} \left[ \frac{pf}{\mu + \mu_t + \epsilon d} + \frac{qv}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)(v + \mu) - \epsilon dv} \right] \times$$

$$\times \left( (1-p) + \frac{\epsilon dp}{\mu + \mu_t + \epsilon d} \right)^{-1} \quad (4.15)$$

comparando-se (4.14) com (4.15), observa-se que  $R_0^e$  é dada por:

$$R_0^e = \left( \frac{\beta\pi}{\mu} \right) \left[ \frac{pf}{\mu + \mu_t + \epsilon d} + \frac{qv}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)(v + \mu) - \epsilon dv} \times \right. \\ \left. \times \left( (1-p) + \frac{\epsilon dp}{\mu + \mu_t + \epsilon d} \right) \right] \quad (4.16)$$

Pode-se observar que para o modelo proposto,  $R_0^e$  pode ser descrita pelo somatório de 3 sub-epidemias,  $R_0^{pd}$ ,  $R_0^{re}$ ,  $R_0^r$  ou seja:

$$R_0^e = \frac{\beta\pi}{\mu} (R_0^{pd} + R_0^{re} + R_0^r) \quad (4.17)$$

A primeira das sub-epidemias  $R_0^{pd}$ , está relacionada aos casos gerados por infecção por progressão direta, ou seja, indivíduos suscetíveis que ficaram doentes em até um ano após serem infectados, e é dada por:

$$R_0^{pd} = \frac{pf}{\mu + \mu_t + \epsilon d} \quad (4.18)$$

Os casos relacionados à sub-epidemia  $R_0^{re}$  são os gerados por reativação endógena, indivíduos que são infectados e não desenvolvem a tuberculose no primeiro ano após a infecção. Esses indivíduos podem desenvolver a doença em algum momento de sua vida, por reativação dos bacilos que se encontram latentes em seu organismo. Dessa forma, a sub-epidemia  $R_0^{re}$  é expressa por:

$$R_0^{re} = \frac{qv(1-p)}{(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon dv} \quad (4.19)$$

A sub-epidemia  $R_0^r$  é relacionada aos indivíduos que uma vez curados voltam a desenvolver a tuberculose, ou seja, casos de recidiva, onde:

$$R_0^r = \frac{qv(\epsilon dp)}{[(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon dv](\mu + \mu_t + \epsilon d)} \quad (4.20)$$

Pode-se observar, comparando as parcelas de  $R_0^e$  descritas em (4.18), (4.19) e (4.20) e o modelo apresentado na Figura 3.1 a relação existente entre essas parcelas e as diferentes possibilidades de um indivíduo suscetível desenvolver a tuberculose pulmonar.

### 4.3.3 Pontos de equilíbrio e $R_0^e$

Da mesma forma, que em (4.14)  $S^{nt}$  é apresentada em função de  $R_0^e$ , as categorias  $L^{nt}$ ,  $T_i^{nt}$  e  $T_n^{nt}$ , também podem ser colocadas em função dessa taxa de reprodutibilidade efetiva. Para isto, observa-se que a equação de  $T_i^{nt}$  dada por:

$$T_i^{nt} = \pi \left[ \frac{qv [(1-p)(\mu + \mu_t + \epsilon d) + \epsilon dp]}{(\mu + \mu_t + \epsilon d) [(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon dv]} + \frac{pf}{\mu + \mu_t + \epsilon d} \right] - \frac{\mu}{\beta} \quad (4.21)$$

também está em função da taxa de reprodutibilidade efetiva e pode ser escrita como:

$$T_i^{nt} = \frac{\mu}{\beta} (R_0^e - 1) \quad (4.22)$$

Substituindo-se (4.21) nas expressões de  $L^{nt}$  e de  $T_n^{nt}$  em (4.11) e (4.13), obtém-se essas coordenadas também em função da taxa de reprodutibilidade efetiva:

$$L^{nt} = \left( \frac{\mu + \mu_t + \epsilon d}{(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d(1-q)v} \right) \left[ \epsilon d \left( \frac{p(1-f)\pi}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)R_0^e} + \frac{\mu}{\beta} \right) + \frac{(1-p)\pi}{R_0^e} \right] (R_0^e - 1) \quad (4.23)$$

$$T_n^{nt} = \left\{ \frac{p(1-f)\pi}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)R_0^e} + \frac{(1-q)v}{(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d(1-q)v} \times \left[ \frac{(1-p)\pi}{R_0^e} + \epsilon d \left( \frac{p(1-f)\pi}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)R_0^e} + \frac{\mu}{\beta} \right) \right] \right\} (R_0^e - 1) \quad (4.24)$$

A seguir analisa-se a estabilidade em torno dos pontos de equilíbrio trivial (4.5) e não-trivial (4.6), (4.7), (4.8) e (4.9).

## 4.4 Estabilidade

Para se fazer a análise de estabilidade utiliza-se, a matriz Jacobiana  $J$  definida como:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial S^*}{\partial S} & \frac{\partial S^*}{\partial L} & \frac{\partial S^*}{\partial T_i} & \frac{\partial S^*}{\partial T_n} \\ \frac{\partial L^*}{\partial S} & \frac{\partial L^*}{\partial L} & \frac{\partial L^*}{\partial T_i} & \frac{\partial L^*}{\partial T_n} \\ \frac{\partial T_i^*}{\partial S} & \frac{\partial T_i^*}{\partial L} & \frac{\partial T_i^*}{\partial T_i} & \frac{\partial T_i^*}{\partial T_n} \\ \frac{\partial T_n^*}{\partial S} & \frac{\partial T_n^*}{\partial L} & \frac{\partial T_n^*}{\partial T_i} & \frac{\partial T_n^*}{\partial T_n} \end{pmatrix} \quad (4.25)$$

onde:  $S^* = \frac{dS}{dt}$ ,  $L^* = \frac{dL}{dt}$ ,  $T_i^* = \frac{dT_i}{dt}$ ,  $T_n^* = \frac{dT_n}{dt}$  são definidos no sistema de equações (3.1) para o modelo proposto. Substituindo-se (3.1) em (4.25) obtém-se a matriz Jacobiana  $\mathbf{J}$  associada ao modelo:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -(\mu + \beta T_i) & 0 & -\beta S & 0 \\ (1-p)\beta T_i & -(v + \mu) & \epsilon d + (1-p)\beta S & \epsilon d \\ pf\beta T_i & qv & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) + pf\beta S & 0 \\ p(1-f)\beta T_i & (1-q)v & p(1-f)\beta S & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) \end{pmatrix}$$

### 4.4.1 Estabilidade do ponto de equilíbrio trivial

Avaliando-se a matriz Jacobiana  $\mathbf{J}$  no ponto de equilíbrio trivial definido em (4.5), obtém-se a matriz  $\mathbf{J}_t$ :

$$\mathbf{J}_t = \begin{pmatrix} -\mu & | & 0 & -\frac{\beta\pi}{\mu} & | & 0 \\ \hline 0 & | & -(v + \mu) & \epsilon d + (1-p)\frac{\beta\pi}{\mu} & | & \epsilon d \\ 0 & | & qv & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) + pf\frac{\beta\pi}{\mu} & | & 0 \\ 0 & | & (1-q)v & p(1-f)\frac{\beta\pi}{\mu} & | & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) \end{pmatrix}$$

Observa-se que a matriz  $\mathbf{J}_t$  é da forma bloco triangular superior e que nesse caso os autovalores associados podem ser dados pelos autovalores das sub-matrizes definidas em cada um dos blocos que contém a diagonal principal. Dessa forma tem-se na diagonal principal uma matriz de ordem 1 cujo autovalor é  $\lambda_1 = -\mu$ , e uma matriz

$\mathbf{J}^*$  de ordem três, dada por:

$$\mathbf{J}^* = \begin{pmatrix} -(v + \mu) & \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta\pi}{\mu} & \epsilon d \\ qv & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) + pf \frac{\beta\pi}{\mu} & 0 \\ (1 - q)v & p(1 - f) \frac{\beta\pi}{\mu} & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) \end{pmatrix}$$

Para que haja estabilidade no ponto de equilíbrio trivial do sistema de equações (3.1) é necessário que os autovalores associados à matriz Jacobiana avaliada nesse ponto tenham partes reais negativas.

No caso da matriz  $\mathbf{J}_t$ , o autovalor  $\lambda_1 < 0$ , uma vez que  $\mu > 0$ . Resta verificar os outros três autovalores associados a matriz  $\mathbf{J}^*$ . Para verificar o sinal desses autovalores utiliza-se os seguintes teoremas [1]:

**Teorema 4.1** *Seja  $\mathbf{C}$  uma  $M$ -matriz não-singular então todos os autovalores de  $\mathbf{C}$  têm parte real positiva.*

**Teorema 4.2** *Seja  $\mathbf{C}$  uma matriz não-singular com elementos fora da diagonal não-positivos. A matriz  $\mathbf{C}$  é uma  $M$ -matriz se e somente se:*

- a)  $\mathbf{C}$  é uma matriz inversa positiva;
- b)  $\mathbf{C}$  tem todos os elementos da diagonal positivos e existe uma matriz diagonal positiva  $\mathbf{D}$ , tal que a matriz produto  $\mathbf{CD}$  é estritamente diagonal dominante.

Para se aplicar o Teorema 4.2, define-se inicialmente a matriz  $\mathbf{A} = -\mathbf{J}^*$ , com todos os elementos fora da diagonal não-positivos e assume-se a seguinte restrição:

$$\mu + \mu_t + \epsilon d > pf \frac{\beta\pi}{\mu} \quad (4.26)$$

ficando a matriz  $\mathbf{A}$  com todos os elementos da diagonal positivos, isto é:

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} (v + \mu) & -\left(\epsilon d + (1 - p) \frac{\beta\pi}{\mu}\right) & -\epsilon d \\ -qv & (\mu + \mu_t + \epsilon d) - pf \frac{\beta\pi}{\mu} & 0 \\ -(1 - q)v & -p(1 - f) \frac{\beta\pi}{\mu} & \mu + \mu_t + \epsilon d \end{pmatrix}$$

Para demonstrar que a matriz  $\mathbf{A}$  satisfaz o item (a) do Teorema 4.2 é necessário provar que a matriz  $\mathbf{A}^{-1} = \frac{\mathbf{P}}{\det \mathbf{A}}$  seja positiva, ou seja, que cada um de seus elementos seja positivo, onde a matriz  $\mathbf{P}$ , matriz adjunta de  $\mathbf{A}$ , para simplificar a notação, é definida como:

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \mathbf{P}_{11} & \mathbf{P}_{12} \\ \mathbf{P}_{21} & \mathbf{P}_{22} \end{pmatrix}$$

onde  $\mathbf{P}_{11}$  é uma submatriz de ordem 1,  $\mathbf{P}_{12}$  e  $\mathbf{P}_{21}^t$  submatrizes  $2 \times 1$  e  $\mathbf{P}_{22}$ , uma submatriz  $2 \times 2$ , dadas por:

$$\mathbf{P}_{11} = (\mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu})(\mu + \mu_t + \epsilon d) \quad (4.27)$$

$$\mathbf{P}_{12} = \begin{pmatrix} p_{12}^1 & p_{12}^2 \end{pmatrix} \quad (4.28)$$

onde:

$$p_{12}^1 = \left( \epsilon d + (1-p) \frac{\beta\pi}{\mu} \right) (\mu + \mu_t + \epsilon d) + \epsilon d p(1-f) \frac{\beta\pi}{\mu} \quad (4.29)$$

$$p_{12}^2 = \epsilon d \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu} \right) \quad (4.30)$$

Da mesma forma tem-se:

$$\mathbf{P}_{21}^t = \begin{pmatrix} p_{21}^1 & p_{21}^2 \end{pmatrix} \quad (4.31)$$

com:

$$p_{21}^1 = (\mu + \mu_t + \epsilon d)qv \quad (4.32)$$

$$p_{21}^2 = p(1-f) \frac{\beta\pi}{\mu} qv + \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu} \right) (1-q)v \quad (4.33)$$

e,  $P_{22}$ , matriz  $2 \times 2$  dada por:

$$\mathbf{P}_{22} = \begin{pmatrix} p_{22}^{1,1} & p_{22}^{1,2} \\ p_{22}^{2,1} & p_{22}^{2,2} \end{pmatrix} \quad (4.34)$$

com:

$$p_{22}^{1,1} = (v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d(1-q)v \quad (4.35)$$

$$p_{22}^{1,2} = \epsilon dqv \quad (4.36)$$

$$p_{22}^{2,1} = (v + \mu)p(1-f) \frac{\beta\pi}{\mu} + \left( \epsilon d + (1-p) \frac{\beta\pi}{\mu} \right) (1-q)v \quad (4.37)$$

$$p_{22}^{2,2} = (v + \mu) \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu} \right) - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta\pi}{\mu} \right) qv \quad (4.38)$$

Como todos os parâmetros do sistema são positivos, pode-se observar que todos os elementos das submatrizes  $\mathbf{P}_{11}$ ,  $\mathbf{P}_{12}$ ,  $\mathbf{P}_{21}$  são positivos, como também o são os elementos da diagonal secundária da matriz  $\mathbf{P}_{22}$ , dados por  $p_{22}^{1,2}$ ,  $p_{22}^{2,1}$ , restando verificar o sinal dos termos da diagonal principal e o sinal do determinante da matriz  $\mathbf{A}$ , que devem ser todos positivos para que a matriz  $\mathbf{A}^{-1}$  seja positiva.

Calculando-se o determinante da matriz  $\mathbf{A}$ ,  $\det \mathbf{A}$ , através da expansão em cofatores pela última coluna, tem-se:

$$\det \mathbf{A} = (\mu + \mu_t + \epsilon d) \det \mathbf{A}_1 - \epsilon d \det \mathbf{A}_2 \quad (4.39)$$

onde  $\mathbf{A}_1$  e  $\mathbf{A}_2$  são matrizes de cofatores de  $\mathbf{A}$  de 2ª ordem dadas por:

$$\mathbf{A}_1 = \begin{pmatrix} v + \mu & - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta\pi}{\mu} \right) \\ -qv & \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{A}_2 = \begin{pmatrix} -qv & \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu} \\ -(1 - q)v & -p(1 - f) \frac{\beta\pi}{\mu} \end{pmatrix}$$

O determinante de  $\mathbf{A}_1$  é dado por:

$$\det \mathbf{A}_1 = A_1^1 - \frac{\beta\pi}{\mu} A_1^2 \quad (4.40)$$

com:

$$A_1^1 = (v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d qv \quad (4.41)$$

$$A_1^2 = pf(v + \mu) + (1 - p)qv \quad (4.42)$$

e o determinante de  $\mathbf{A}_2$  é dado por:

$$\det \mathbf{A}_2 = A_2^1 - \frac{\beta\pi}{\mu} A_2^2 \quad (4.43)$$

com:

$$A_2^1 = (1 - q)v(\mu + \mu_t + \epsilon d) \quad (4.44)$$

$$A_2^2 = pfv - pqv \quad (4.45)$$

Substituindo-se (4.40) e (4.43) em (4.39) e utilizando-se o fato de que :

$$v + \mu = (1 - q)v + qv + \mu \quad (4.46)$$

obtém-se:

$$\det \mathbf{A} = (\mu + \mu_t + \epsilon d)[(\mu + \mu_t)(v + \mu) + \mu \epsilon d] \times \left\{ 1 - \frac{\beta \pi}{\mu} \times \left[ \frac{pf}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)} - \frac{qv}{[(\mu + \mu_t + \epsilon d)(v + \mu) - \epsilon dv]} \times \left( (1 - p) + \frac{\epsilon d}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)} \right) \right] \right\}$$

Pode-se colocar a expressão de  $\det \mathbf{A}$  em função da taxa de reprodutibilidade efetiva. Dessa forma,  $\det \mathbf{A}$  pode ser escrito como:

$$\det \mathbf{A} = (\mu + \mu_t + \epsilon d)[(\mu + \mu_t)(v + \mu) + \mu \epsilon d](1 - R_0^e) \quad (4.47)$$

onde o sinal de  $\det \mathbf{A}$  é dado pelo valor de  $R_0^e$ . Se  $R_0^e < 1$  então  $\det \mathbf{A} > 0$ . Se  $R_0^e > 1$  então  $\det \mathbf{A} < 0$ . Como visto anteriormente, a condição para que a matriz  $\mathbf{A}$  seja inversa positiva é a de que tanto os elementos da matriz adjunta  $\mathbf{P}$  como o  $\det \mathbf{A}$  sejam estritamente positivos. Dessa forma, passa-se a analisar os elementos da diagonal principal da matriz  $\mathbf{P}$  adjunta de  $\mathbf{A}$ .

Como o elemento  $p_{22}^{1,1}$  é positivo observa-se na expressão (4.39) que o elemento  $p_{22}^{2,2}$  depende de  $\det \mathbf{A}$  e será positivo se e somente se a condição  $R_0^e < 1$  for verificada.

Logo, conclui-se que a condição para que a  $\det \mathbf{A}$  e a matriz adjunta  $\mathbf{P}$  sejam positivos é a de que  $R_0^e < 1$ .

Para se provar que a matriz  $\mathbf{A}$  satisfaz o item (b) do Teorema 4.2 assume-se a existência de uma matriz diagonal  $\mathbf{D}$  de ordem 3, dada por :  $\mathbf{D} = \begin{pmatrix} d_{11} & d_{22} & d_{33} \end{pmatrix}$ , e de uma matriz  $\mathbf{AD}$  definida pelo produto da matriz  $\mathbf{A}$  pela matriz  $\mathbf{D}$ , expressa por:

$\mathbf{AD} =$

$$\begin{pmatrix} (v + \mu) d_{11} & - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta \pi}{\mu} \right) d_{22} & -(\epsilon d) d_{33} \\ -qv d_{11} & \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta \pi}{\mu} \right) d_{22} & 0 \\ -(1 - q)v d_{11} & - \left( p(1 - f) \frac{\beta \pi}{\mu} \right) d_{22} & (\mu + \mu_t + \epsilon d) d_{33} \end{pmatrix}$$

Para que a matriz  $\mathbf{AD}$  seja estritamente diagonal dominante é necessário que as

seguintes relações sejam verificadas :

$$(v + \mu) d_{11} > \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta \pi}{\mu} \right) d_{22} + \epsilon d d_{33} \quad (4.48)$$

$$\left( \mu + \mu_t + \epsilon d - p f \frac{\beta \pi}{\mu} \right) d_{22} > q v d_{11} \quad (4.49)$$

$$(\mu + \mu_t + \epsilon d) d_{33} > (1 - q) v d_{11} + p(1 - f) \frac{\beta \pi}{\mu} d_{22} \quad (4.50)$$

Substituindo (4.48) em (4.49), obtém-se:

$$d_{11} > \left( \frac{\epsilon d \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - p f \frac{\beta \pi}{\mu} \right)}{(v + \mu) \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - p f \frac{\beta \pi}{\mu} \right) - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta \pi}{\mu} \right) q v} \right) d_{33} \quad (4.51)$$

$$d_{22} > \left( \frac{q v \epsilon d}{(v + \mu) \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - p f \frac{\beta \pi}{\mu} \right) - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta \pi}{\mu} \right) q v} \right) d_{33} \quad (4.52)$$

Substituindo-se (4.51) e (4.52) em (4.50), obtém-se:

$$\left( \frac{(\mu + \mu_t + \epsilon d) \det \mathbf{A}_1 - \epsilon d \det \mathbf{A}_2}{\det \mathbf{A}_1} \right) d_{33} > 0 \quad (4.53)$$

ou, utilizando (4.39) tem-se que:

$$\left( \frac{\det \mathbf{A}}{\det \mathbf{A}_1} \right) d_{33} > 0 \quad (4.54)$$

Como  $\det \mathbf{A}$  e  $\det \mathbf{A}_1$  são positivos quando a condição  $R_0^e < 1$  é verificada, tem-se:  $d_{33} > 0$  se e somente se  $R_0^e < 1$ .

Dessa forma, existe  $\mathbf{D}$  matriz diagonal positiva, tal que  $\mathbf{AD}$  é estritamente diagonal dominante, o que verifica o item (b) do Teorema 4.2.

Conclui-se então que, para que as condições necessárias e suficientes do Teorema 4.2 sejam verdadeiras, ou seja, para que  $\mathbf{A}$  seja uma M-matriz, a condição  $R_0^e < 1$  deve ser verificada. Logo, a respeito da estabilidade trivial do sistema, conclui-se:

Se  $R_0^e < 1$  então  $\det \mathbf{A} > 0$ . Nesse caso,  $\mathbf{A}$  é uma M-matriz e assim pode-se afirmar pelo Teorema 4.1 que todos os seus autovalores têm partes reais positivas. Dessa forma, todos os autovalores da matriz  $\mathbf{J}^* = -\mathbf{A}$  têm partes reais negativas, o que torna o ponto de equilíbrio do sistema de equações (3.1) localmente e assintoticamente estável (LAS) e a doença, se introduzida, não se estabelece.

Se  $R_0^e > 1$  então  $\det \mathbf{A} < 0$ . Nesse caso, também pelo Teorema 4.1, pode-se afirmar que a matriz  $\mathbf{J}^*$  não tem todos os seus autovalores com partes reais negativas logo a doença poderá se estabelecer se introduzida.

#### 4.4.2 Estabilidade do ponto de equilíbrio não-trivial

Para se verificar a estabilidade do ponto de equilíbrio não-trivial do sistema (3.1) substitui-se as coordenadas desse ponto definidas em (4.14) e (4.22) na matriz Jacobiana associada ao modelo, que fica dada por:

$\mathbf{J} =$

$$\begin{pmatrix} -\mu R_0^e & 0 & -\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} & 0 \\ (1-p)\mu(R_0^e - 1) & -(v + \mu) & \epsilon d + (1-p)\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} & \epsilon d \\ pf\mu(R_0^e - 1) & qv & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) + pf\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} & 0 \\ p(1-f)\mu(R_0^e - 1) & (1-q)v & p(1-f)\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} & -(\mu + \mu_t + \epsilon d) \end{pmatrix}$$

Os autovalores da matriz avaliada no ponto de equilíbrio não trivial são determinados a partir das raízes do polinômio característico definido pelo determinante da matriz  $(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I})$ , onde  $(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I})$  é dada por:

$\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I} =$

$$\begin{pmatrix} -(\mu R_0^e + \lambda) & 0 & -\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} & 0 \\ (1-p)\mu(R_0^e - 1) & -(v + \mu + \lambda) & \epsilon d + (1-p)\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} & \epsilon d \\ pf\mu(R_0^e - 1) & qv & -(\mu + \mu_t + \epsilon d - pf\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} + \lambda) & 0 \\ p(1-f)\mu(R_0^e - 1) & (1-q)v & p(1-f)\frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} & -(\mu + \mu_t + \epsilon d + \lambda) \end{pmatrix}$$

onde  $\mathbf{I}$  é a matriz identidade de mesma ordem que a matriz  $\mathbf{J}$ .

Calculando-se o determinante da matriz  $(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I})$  através da expansão em cofatores pela última coluna, tem-se:

$$\det(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}) = -(\mu R_0^e + \lambda) \det \mathbf{J}_1 - \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \det \mathbf{J}_2 \quad (4.55)$$

onde:

$$\mathbf{J}_1 = \begin{pmatrix} -(v + \mu + \lambda) & \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} & \epsilon d \\ qv & -\left(\mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} + \lambda\right) & 0 \\ (1 - q)v & p(1 - f) \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} & -(\mu + \mu_t + \epsilon d + \lambda) \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{J}_2 = \begin{pmatrix} (1 - p)\mu(R_0^e - 1) & -(v + \mu + \lambda) & \epsilon d \\ pf\mu(R_0^e - 1) & qv & 0 \\ p(1 - f)(R_0^e - 1) & (1 - q)v & -(\mu + \mu_t + \epsilon d + \lambda) \end{pmatrix}$$

Da mesma forma o  $\det \mathbf{J}_1$  pode ser calculado pela expansão em cofatores pela última coluna da matriz, ou seja:

$$\det \mathbf{J}_1 = (\epsilon d) \det \mathbf{J}_1^1 - (\mu + \mu_t + \epsilon d + \lambda) \det \mathbf{J}_2^1 \quad (4.56)$$

onde:

$$\mathbf{J}_1^1 = \begin{pmatrix} qv & -(\mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} + \lambda) \\ (1 - q)v & p(1 - f) \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} \end{pmatrix} \quad (4.57)$$

$$\mathbf{J}_2^1 = \begin{pmatrix} -(v + \mu + \lambda) & \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} \\ qv & -(\mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} + \lambda) \end{pmatrix} \quad (4.58)$$

Calculando-se os determinantes das matrizes  $\mathbf{J}_1^1$  e  $\mathbf{J}_2^1$  e substituindo-se em (4.56) tem-se:

$$\det \mathbf{J}_1 = -\lambda^3 - \lambda^2 k_2 - \lambda k_1 - k_0 \quad (4.59)$$

onde:

$$k_2 = v + \mu + 2(\mu + \mu_t + \epsilon d) - pf \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} \quad (4.60)$$

$$\begin{aligned} k_1 = & [(v + \mu) + (\mu + \mu_t + \epsilon d)] \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} \right) - \\ & - \epsilon d(1 - q)v + (v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \\ & - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta \pi}{\mu R_0^e} \right) qv \end{aligned} \quad (4.61)$$

$$\begin{aligned}
k_0 = & -\epsilon d \left[ \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) (1-q)v + qvp(1-f) \times \right. \\
& \times \left. \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right] + (\mu + \mu_t + \epsilon d) \left[ (v + \mu) \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) - \right. \\
& \left. - \left( \epsilon d + (1-p) \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) qv \right] \tag{4.62}
\end{aligned}$$

Substituindo-se o  $\det \mathbf{J}_1$  na expressão do determinante da matriz característica ( $\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}$ ) em (4.55), obtém-se:

$$\det(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}) = [\lambda^4 + \lambda^3 K_3 + \lambda^2 K_2 + \lambda K_1 + K_0] - \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \det \mathbf{J}_2 \tag{4.63}$$

com:

$$K_3 = k_2 + \mu R_0^e \tag{4.64}$$

$$K_2 = k_1 + \mu R_0^e k_2 \tag{4.65}$$

$$K_1 = k_0 + \mu R_0^e k_1 \tag{4.66}$$

$$K_0 = \mu R_0^e k_0 \tag{4.67}$$

Calculando-se o determinante de  $\mathbf{J}_2$  através da expansão em cofatores pela última coluna dessa matriz, tem-se:

$$\det \mathbf{J}_2 = (\epsilon d) \det J_1^2 - (\mu + \mu_t + \epsilon d + \lambda) \det J_2^2 \tag{4.68}$$

onde:

$$\mathbf{J}_1^2 = \begin{pmatrix} pf\mu(R_0^e - 1) & qv \\ p(1-f)\mu(R_0^e - 1) & (1-q)v \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{J}_2^2 = \begin{pmatrix} (1-p)\mu(R_0^e - 1) & -(v + \mu + \lambda) \\ pf\mu(R_0^e - 1) & qv \end{pmatrix}$$

Calculando-se os determinantes das matrizes  $\mathbf{J}_1^2$  e  $\mathbf{J}_2^2$  e substituindo-se em (4.68), obtém-se:

$$\det \mathbf{J}_2 = -\lambda^2 z_2 - \lambda z_1 - z_0 \tag{4.69}$$

com:

$$z_2 = \mu(R_0^e - 1)pf \quad (4.70)$$

$$z_1 = \mu(R_0^e - 1) [pf(\mu + \mu_t + \epsilon d) + (1 - p)qv + pf(v + \mu)] \quad (4.71)$$

$$z_0 = \mu(R_0^e - 1) \{ \epsilon d [p(1 - f)qv - pf(1 - q)v] + (\mu + \mu_t + \epsilon d) \times [(1 - p)qv + pf(v + \mu)] \} \quad (4.72)$$

Substituindo-se o  $\det \mathbf{J}_2$  na expressão (4.63), obtém-se:

$$\det(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}) = [\lambda^4 + \lambda^3 K_3 + \lambda^2 K_2 + \lambda K_1 + K_0] + [\lambda^2 Z_2 + \lambda Z_1 + Z_0] \quad (4.73)$$

com:

$$Z_2 = \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} z_2 \quad (4.74)$$

$$Z_1 = \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} z_1 \quad (4.75)$$

$$Z_0 = \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} z_0 \quad (4.76)$$

Logo, o determinante de  $(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I})$  dado em (4.73), pode ser reescrito como:

$$\det(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}) = \lambda^4 + \lambda^3 a_3 + \lambda^2 a_2 + \lambda a_1 + a_0 \quad (4.77)$$

onde:

$$a_3 = 2(\mu + \mu_t + \epsilon d) + \mu R_0^e + v + \mu - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \quad (4.78)$$

$$a_2 = (\mu R_0^e) a_2^1 + \mu(R_0^e - 1) a_2^2 + a_2^3 \quad (4.79)$$

com:

$$a_2^1 = \left\{ (\mu + \mu_t + \epsilon d) + (v + \mu) + \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) \right\} \quad (4.80)$$

$$a_2^2 = pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \quad (4.81)$$

$$a_2^3 = \left\{ (\mu + \mu_t + \epsilon d) \left[ (v + \mu) + \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) \right] - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) qv - \epsilon d(1 - q)v + \left[ (v + \mu) \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) \right] \right\} \quad (4.82)$$

e com  $a_1$  e  $a_0$  dados por:

$$a_1 = (R_0^e - 1) a_1^1 + (R_0^e) a_1^2 + k_0 \quad (4.83)$$

com:

$$a_1^1 = \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \mu \{ pf[(\mu + \mu_t + \epsilon d) + (v + \mu)] + (1 - p)qv \} \quad (4.84)$$

$$a_1^2 = \mu R_0^e \left\{ (\mu + \mu_t + \epsilon d) \left[ (v + \mu) + \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) \right] - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) qv - \epsilon d(1 - q)v + \left[ (v + \mu) \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) \right] \right\} \quad (4.85)$$

$$a_0 = Z_0 + K_0 \quad (4.86)$$

Para se verificar em que condições a estabilidade do ponto de equilíbrio não trivial pode ser assegurada utiliza-se o Teorema de Routh-Hurwitz.

**Teorema 4.3** *Uma condição necessária e suficiente para que todas as raízes do polinômio característico de grau 4 com coeficientes reais:*

$$a_4\lambda^4 + a_3\lambda^3 + \dots + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 = 0 \quad (4.87)$$

tenha partes reais negativas é a de que todos os determinantes dados por:

$$M_1 = [ a_1 ] \quad (4.88)$$

$$M_2 = \begin{bmatrix} a_1 & a_0 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix} \quad (4.89)$$

$$M_3 = \begin{bmatrix} a_1 & a_0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 1 & a_3 \end{bmatrix} \quad (4.90)$$

$$M_4 = \begin{bmatrix} a_1 & a_0 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & a_0 \\ 0 & 1 & a_3 & a_2 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.91)$$

sejam estritamente positivos.

Para se verificar o Teorema 4.3 utiliza-se o seguinte resultado:

**Lema 1** : *Se o termo independente do polinômio característico em (4.87) for positivo tem-se que todos os outros coeficientes  $a_i$   $i = 1, \dots, n - 1$ , são também positivos.*

Prova. Inicialmente, verifica-se em que condições o termo independente ( $a_0$ ) do polinômio característico definido em (4.77) é estritamente positivo. Substituindo-se as expressões de  $K_0$  e  $Z_0$  dadas em (4.67) e (4.76) na expressão (4.86), tem-se:

$$a_0 = \mu R_0^e k_0 + \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} z_0 \quad (4.92)$$

Observa-se que  $a_0$  pode ser descrito em função de  $(R_0^e - 1)$  e de  $R_0^e$ , ou seja:

$$a_0 = \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} z_0 + \mu(R_0^e - 1)k_0 + \mu k_0 \quad (4.93)$$

ou, reescrevendo em função de  $(R_0^e - 1)$ , obtém-se:

$$a_0 = \mu(R_0^e - 1) a_0^1 + \mu a_0^2 \quad (4.94)$$

com:

$$a_0^1 = \{(\mu + \mu_t + \epsilon d) [\mu\epsilon d + (\mu + \mu_t)(v + \mu)]\} \quad (4.95)$$

$$\begin{aligned} a_0^2 = -\epsilon d \left[ \left( \mu + \mu_t + \epsilon d - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) (1 - q)v + p(1 - f) \times \right. \\ \left. \times \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} qv \right] + (\mu + \mu_t + \epsilon d) [(v + \mu) (\mu + \mu_t + \epsilon d - \\ - pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e}) - \left( \epsilon d + (1 - p) \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e} \right) qv] \end{aligned} \quad (4.96)$$

Expandindo-se e simplificando-se as expressões de  $a_0^1$  e  $a_0^2$  pode-se observar que o termo dependente de  $(R_0^e - 1)$  é maior do que o termo independente dessa parcela. Logo, se

$$R_0^e > 1 \quad (4.97)$$

pode-se garantir que  $a_0$  é estritamente positivo.

Resta provar que todos os outros coeficientes  $a_1$ ,  $a_2$  e  $a_3$  são positivos. Para isso, utiliza-se o fato de que  $a_0 > 0$  e que a restrição (4.26) é verificada. Ainda utiliza-se o fato de que a expressão (4.38) é positiva e que as parcelas subtrativas  $pf \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e}$  e  $(1-p) \frac{\beta\pi}{\mu R_0^e}$  são menores do que  $pf \frac{\beta\pi}{\mu}$  e  $(1-p) \frac{\beta\pi}{\mu}$  respectivamente, quando  $R_0^e > 1$ .

Pode-se observar que devido a restrição (4.26) o coeficiente  $a_3$  é positivo. O coeficiente  $a_2$  é composto por 3 parcelas positivas, como visto na equação (4.79):

- i)*  $a_2^1$  é positivo devido a verificação da relação (4.26);
- ii)*  $a_2^2$  é positivo pela definição dos parâmetros do modelo, que são todos positivos;
- iii)*  $a_2^3$  é positivo em consequência da expressão (4.38) e da restrição (4.26).

Logo,  $a_2 > 0$ . O coeficiente  $a_1$  também é composto por 3 parcelas:

*i)* o termo  $a_1^1$  é positivo, uma vez que todos os parâmetros do modelo são positivos e  $p < 1$ ;

*ii)* expandindo-se e simplificando-se os termos  $a_1^2$  e  $k_0$  tem-se que ambos são positivos devido a expressão (4.38) e a restrição (4.26).

Dessa forma, conclui-se que todos os coeficientes do polinômio característico (4.77) são estritamente positivos caso  $a_0$  o seja, o que prova o lema.

Para que o Teorema 4.3, de Routh Hurwitz seja verificado as seguintes condições devem ser satisfeitas:

$$a_1 > 0 \quad (4.98)$$

$$a_1 a_2 - a_0 a_3 > 0 \quad (4.99)$$

$$a_3 [a_1 a_2 - a_0 a_3] - a_1^2 > 0 \quad (4.100)$$

Como  $a_1 > 0$ , para que  $a_1 a_2 - a_0 a_3$  seja positivo, resta provar que:

$$a_3 [a_1 a_2 - a_0 a_3] - a_1^2 > 0 \quad (4.101)$$

Caso esta desigualdade seja verificada, todos os determinantes são positivos e pelo Teorema de Routh-Hurwitz, todas as raízes do polinômio característico tem partes reais negativas. Logo, existe estabilidade no ponto de equilíbrio não-trivial.

Utilizando as técnicas descritas no Capítulo 6, Seção 6.3, para se fazer a análise de incerteza, faz-se um estudo sobre o sinal dessa desigualdade, onde se mostra que  $a_3 [a_1 a_2 - a_0 a_3] - a_1^2 > 0$  para as faixas de parâmetros utilizadas para uma epidemia de tuberculose.

# Capítulo 5

## Algumas simulações

Neste capítulo apresentam-se testes computacionais que têm por finalidade:

- a) validar os resultados matemáticos obtidos através da análise de estabilidade;
- b) analisar os efeitos do sucesso do tratamento e as conseqüências do abandono;
- c) avaliar o efeito da condição de vida da população em uma epidemia;
- d) verificar a influência da instituição tardia de políticas públicas de saúde em uma epidemia de tuberculose.

Para se fazer a análise dos resultados utilizam-se as variáveis epidemiológicas de saída usuais: incidência da infecção, incidência da doença, prevalência da infecção e prevalência da doença. Através dessas variáveis, pode-se obter informações importantes para a avaliação da dinâmica da epidemia, bem como para a definição de melhores intervenções a serem implementadas. Essas variáveis são definidas como:

- incidência da infecção: número de indivíduos que são infectados a cada unidade de tempo;
- incidência da doença: número de novos casos da doença a cada unidade de tempo;
- prevalência da infecção: proporção de indivíduos infectados em uma população;
- prevalência da doença: proporção de indivíduos doentes em uma população.

Dessa forma, as expressões desses indicadores são definidas para cada modelo. Para o modelo proposto esses indicadores são dados por:

- incidência da infecção ou novos infectados ( $II$ ):

$$II = \beta ST_i \tag{5.1}$$

- incidência da doença ou novos casos da doença ( $ID$ ):

$$ID = p\beta ST_i + vL \tag{5.2}$$

- prevalência da infecção ou proporção de infectados ( $PI$ ):

$$PI = \frac{L + T_i + T_n}{N} \quad (5.3)$$

- prevalência da doença ou proporção de doentes ( $PD$ ):

$$PD = \frac{T_i + T_n}{N} \quad (5.4)$$

Em todos os exemplos apresentados utilizou-se o método de Runge- Kutta de 4ª ordem dado por:

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + \frac{1}{6}(\mathbf{k}_1 + 2\mathbf{k}_2 + 2\mathbf{k}_3 + \mathbf{k}_4)\Delta t$$

onde  $\Delta t$  é o intervalo de tempo e:

$$\mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i)$$

$$\mathbf{k}_2 = \mathbf{f}\left(t_i + \frac{1}{2}\Delta t, \mathbf{y}_i + \frac{1}{2}\Delta t\mathbf{k}_1\right)$$

$$\mathbf{k}_3 = \mathbf{f}\left(t_i + \frac{1}{2}\Delta t, \mathbf{y}_i + \frac{1}{2}\Delta t\mathbf{k}_2\right)$$

$$\mathbf{k}_4 = \mathbf{f}(t_i + \Delta t, \mathbf{y}_i + \Delta t\mathbf{k}_3)$$

sendo

$$\mathbf{y}(t) = [S \ L \ T_i \ T_n]^t$$

e

$$\mathbf{f} = \left\{ \begin{array}{l} \pi - (\mu + \lambda)S(t) \\ (1 - p)\lambda S(t) + \epsilon d(T_i(t) + T_n(t)) - (v + \mu)L(t) \\ pf\lambda S(t) + qvL(t) - (\mu + \mu_t + \epsilon d)T_i(t) \\ p(1 - f)\lambda S(t) + (1 - q)vL(t) - (\mu + \mu_t + \epsilon d)T_n(t) \end{array} \right\} \quad (5.5)$$

Em todo o trabalho utilizou-se um incremento de tempo fixo. Para se escolher o valor desse incremento de tempo, várias epidemias foram resolvidas pelo método

de Runge-Kutta, variando-se o valor de  $\Delta t$ . Em todos os testes observou-se que a precisão não se alterava significativamente para valores de  $\Delta t$  menores ou iguais a 0.5. Dessa forma, optou-se por utilizar nesse trabalho o valor de  $\Delta t = 0.5$ .

Todos os exemplos apresentados são obtidos para uma população inicial de 75000 indivíduos, proposta em [5], onde apenas um já teve contato com o bacilo e ficou doente, ou seja, as seguintes condições iniciais:  $N = 75000$  com  $S = 74999$ ,  $L = 0$ ,  $T_I = 1$  e  $T_n = 0$ .

## 5.1 Comprovação de resultados da análise

Nesta Seção apresenta-se dois exemplos para validar resultados da análise. O primeiro deles descreve o comportamento de uma epidemia para valores próximos da unidade, sendo um deles maior do que um e outro menor. A seguir, como no Capítulo 4 toda a análise só foi possível quando a desigualdade:

$$\mu + \mu_t + \epsilon d > \frac{pf\beta\pi}{\mu}$$

é verificada, avalia-se o comportamento de uma epidemia quando essa desigualdade não se verifica.

### 5.1.1 Exemplo 1

Como primeiro exemplo avalia-se o comportamento de uma epidemia para diversos valores de  $R_0^e$  maior, igual e menor do que a unidade. Considera-se o número de pessoas que migram ou nascem  $\pi = 1500$  e um coeficiente de transmissão  $\beta = 0.000155$  e que após a infecção, uma parcela  $p = 0.0515$  dos indivíduos infectados adquire a doença rapidamente (em até um ano após a infecção), sendo que uma parcela  $f = 0.79925$  desenvolve a tuberculose pulmonar e os outros desenvolvem algum tipo de tuberculose extra-pulmonar. Dos indivíduos que não desenvolvem a tuberculose rapidamente  $(1 - p)$ , a fração  $v = 0.00288$  adquire a doença, sendo  $q = 0.504$  associada a tuberculose pulmonar e  $(1 - q)$  a outros tipos de tuberculose,  $\mu_t = 0.248216$  e  $\mu = 0.03472$ , as taxas relacionadas a mortalidade por tuberculose e por outras causas respectivamente, ou seja:

$$\pi = 1500$$

$$\beta = 0.000155$$

$$p = 0.515$$

$$f = 0.79925$$

$$\mu = 0.03472$$

$$\mu_t = 0.248216$$

$$q = 0.504$$

$$v = 0.0028$$

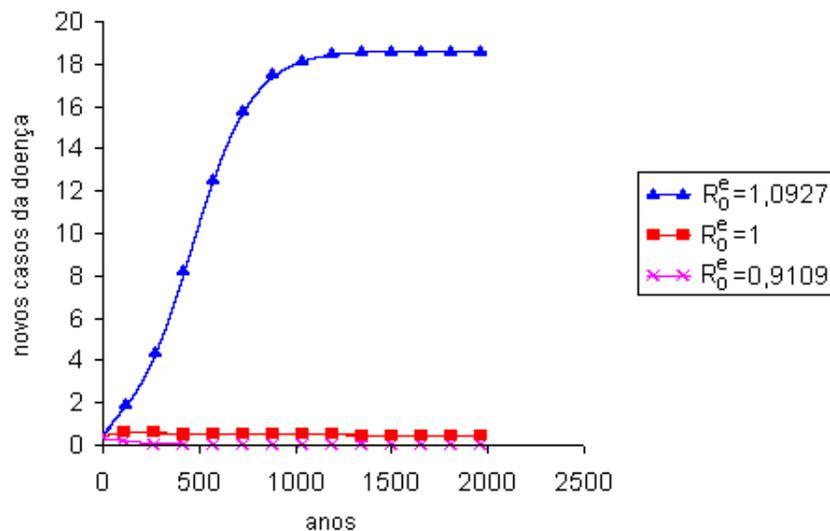


Figura 5.1: Incidência da doença

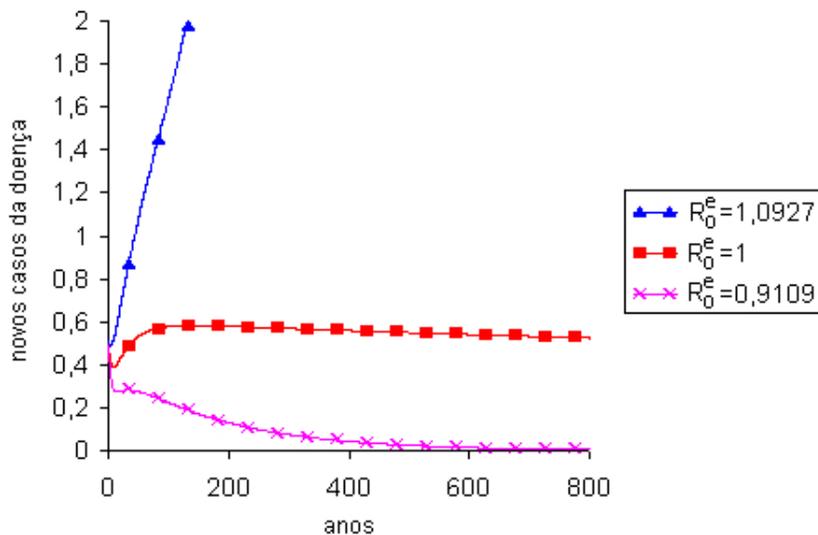


Figura 5.2: Incidência da doença

A Figura 5.1 compara os gráficos da incidência da doença ( $ID$ ) quando a taxa de reprodutibilidade efetiva  $R_0^e$  é menor, igual ou maior do que um, ou seja,  $R_0^e =$

1.0927,  $R_0^e = 1$ ,  $R_0^e = 0.9109$ . Para melhor visualização do comportamento da epidemia apresenta-se na Figura 5.2 o mesmo resultado destacando os primeiros 800 anos da epidemia.

Observa-se que, como na análise, para  $R_0^e < 1$  a epidemia é erradicada. Pode-se também constatar na Figura 5.1 que um outro ponto de equilíbrio é obtido para  $R_0^e > 1$  com os valores do equilíbrio endêmico descritos pelas expressões de (4.6) a (4.9).

### 5.1.2 Exemplo 2

Todas as análises apresentadas no Capítulo 4 foram feitas quando a seguinte restrição é verificada:

$$\mu + \mu_t + \epsilon d > \frac{pf\beta\pi}{\mu}$$

Pelos exemplos analisados observou-se que uma epidemia que não obedece a essa restrição também apresenta estabilidade em seu ponto de equilíbrio não trivial e que para o ponto de equilíbrio trivial essa relação é satisfeita. Para exemplificar o caso onde a desigualdade não é verificada, apresenta-se uma epidemia onde a taxa de cura  $c$  é dada por  $c = \epsilon d$  e considera-se os seguintes parâmetros:

$$\pi = 1500$$

$$\beta = 0.00018$$

$$p = 0.15$$

$$f = 0.66$$

$$\mu = 0.04$$

$$\mu_t = 0.461$$

$$q = 0.87$$

$$v = 0.005$$

e a taxa de cura  $c$  é alterada para encontrar diferentes valores de  $R_0^e$ .

Para  $c = 0.1659$  e  $c = 0.70$  obtém-se taxas de reprodutibilidade efetiva maiores do que 1,  $R_0^e = 1.8948$ ,  $R_0^e = 1.1009$  respectivamente e nesses casos  $\mu + \mu_t + \epsilon d < \frac{pf\beta\pi}{\mu}$ . Para  $c = 0.90$  obtém-se  $R_0^e = 0.9516 < 1$  e como descrito, a desigualdade (4.26) se verifica e a epidemia é erradicada, como pode ser visto na Figura 5.3.

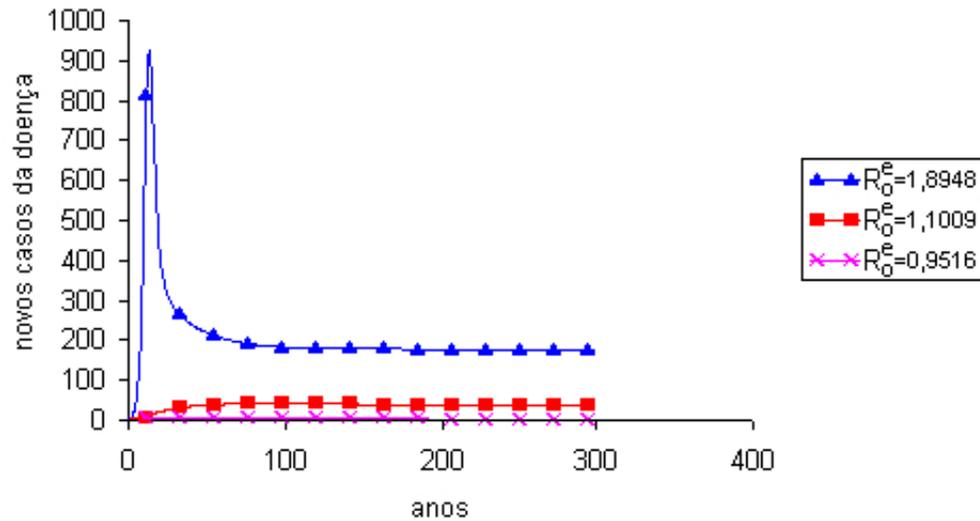


Figura 5.3: Incidência da doença

## 5.2 Simulações

### 5.2.1 Qualidade de vida

Sabe-se que a qualidade de vida dos indivíduos é determinante no processo de disseminação da doença. Por essa razão, pessoas que vivem de forma aglomerada ou em situação precária de moradia e higiene tendem a aumentar o risco de disseminação da infecção. Nessa simulação procura-se avaliar os efeitos do aumento ou da diminuição do número de pessoas que um indivíduo doente infecta a cada ano. Como a OMS considera que uma pessoa doente infecta de 3 a 13 outros indivíduos, considerou-se nessa simulação que cada doente contamina 7, 8 ou 9 indivíduos. Para cada uma dessas taxas tem-se o valor de  $R_0^e$  dado por:

$$ECR = 7 \rightarrow R_0^e = 0.875$$

$$ECR = 8 \rightarrow R_0^e = 1$$

$$ECR = 9 \rightarrow R_0^e = 1.125$$

Considerou-se também os seguintes parâmetros:

$$\pi = 1500$$

$$\beta = 0.0002133333$$

$$p = 0.12$$

$$f = 0.64$$

$$\mu = 0.04$$

$$\mu_t = 0.46$$

$$c = 0.65397975918$$

$$q = 0.60$$

$$v = 0.005$$

Pode-se verificar nas Figuras 5.4 a 5.7 que todas as variáveis epidemiológicas de saída definidas em (5.1) a (5.4) apresentam o mesmo comportamento. Com ECR igual a 7 ou 8, adotando a mesma taxa de cura, a epidemia não se instala e se instalada é erradicada.

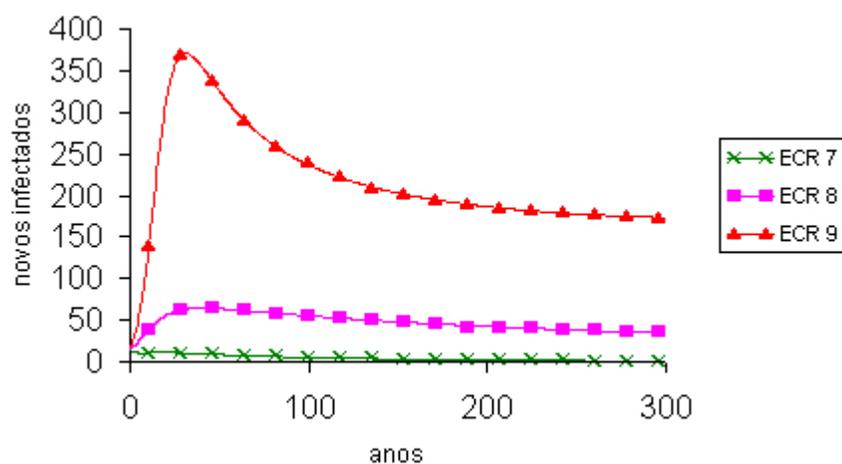


Figura 5.4: Incidência da infecção

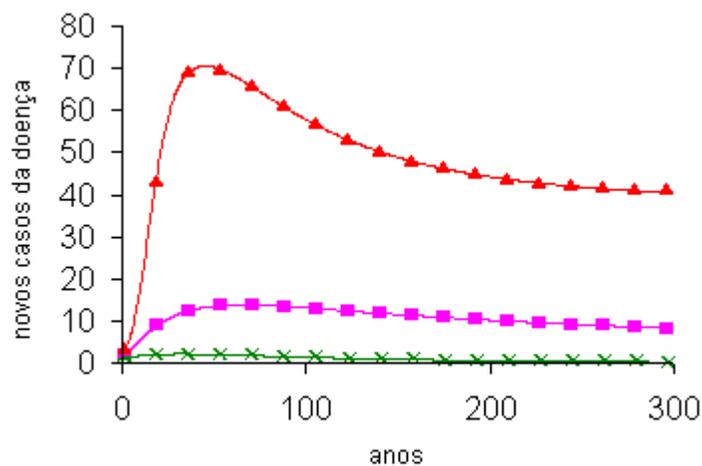


Figura 5.5: Incidência da doença

Se cada doente infectar apenas mais um indivíduo, ou seja, ECR igual a 9, a taxa de tratamento responsável pela erradicação da epidemia com ECR igual a 8, não mais consegue controlar a doença. Dessa forma, pode-se observar a importância da condição de vida para controle da epidemia, dada pelo número de pessoas infectadas para cada indivíduo com tuberculose pulmonar.

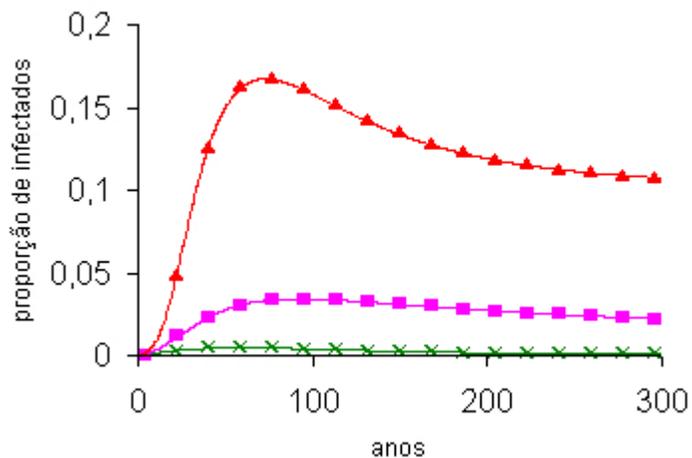


Figura 5.6: Prevalência da infecção

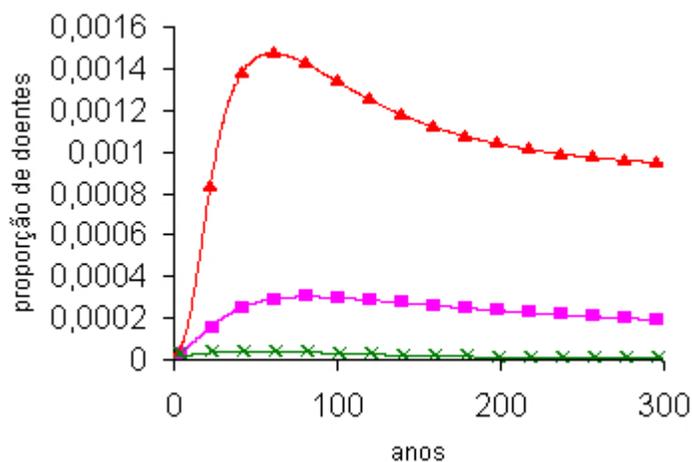


Figura 5.7: Prevalência da doença

## 5.2.2 Taxa crítica de tratamento

Para se encontrar a taxa mínima de tratamento necessária para a erradicação da epidemia, utiliza-se a expressão de  $R_0^e$ . Substituindo-se os parâmetros da epidemia na expressão de  $R_0^e$ , obtém-se uma expressão que tem como única incógnita a taxa de tratamento. Igualando-se essa expressão a um, ou seja,  $R_0^e = 1$ , encontra-se a taxa crítica de tratamento. Dessa forma, para os parâmetros:

$$\pi = 1500$$

$$\beta = 0.000155$$

$$p = 0.0515$$

$$f = 0.79925$$

$$\mu = 0.03472$$

$$\mu_t = 0.248216$$

$$q = 0.504$$

$$v = 0.0028$$

pode-se encontrar a taxa crítica dada por  $c_{crit} = 0.2464$ . As Figuras 5.8 a 5.11 apresentam resultados para variáveis epidemiológicas para diferentes taxas de cura.

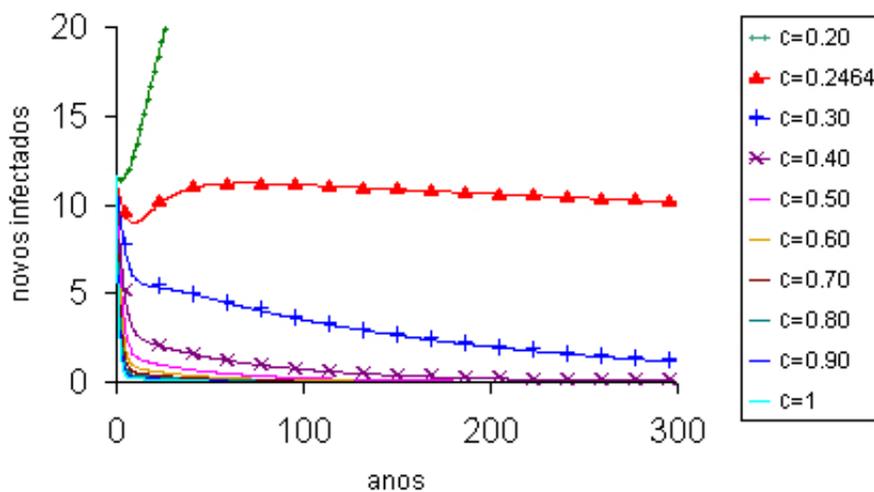


Figura 5.8: Incidência da infecção

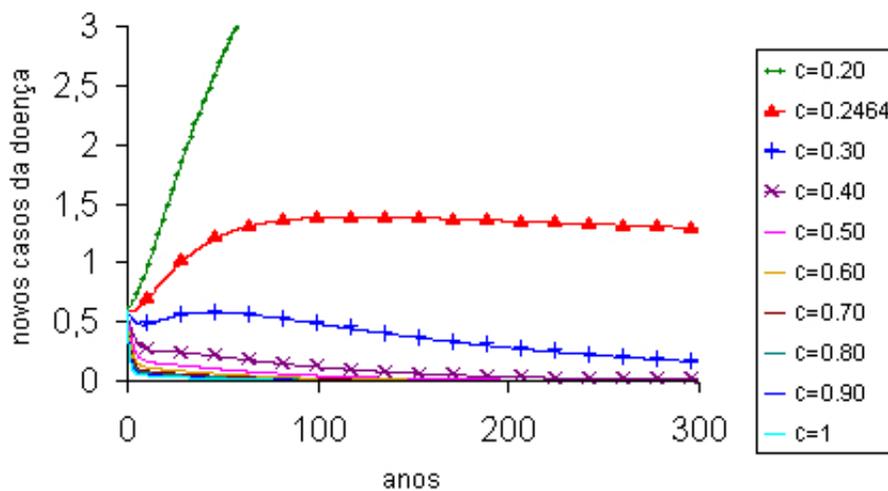


Figura 5.9: Incidência da doença

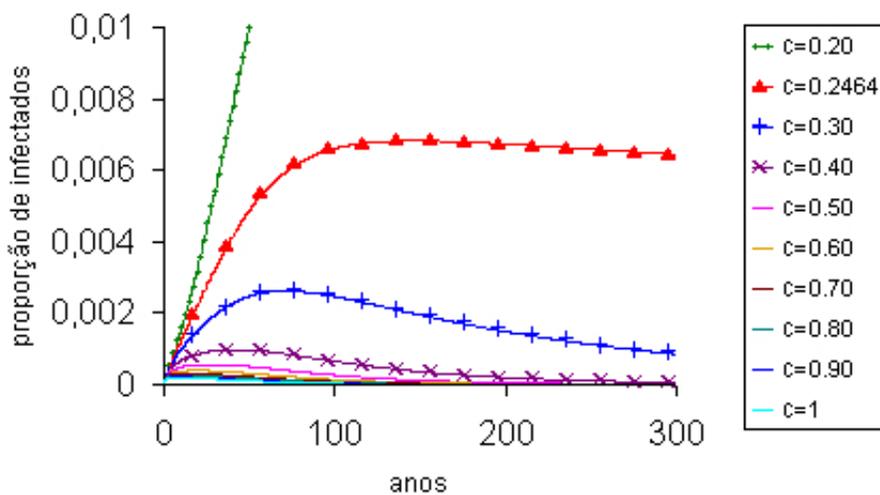


Figura 5.10: Prevalência da infecção

Pode-se observar nas Figuras 5.8 a 5.11 que com taxas de cura de valor menor do que o valor da taxa crítica de tratamento ( $c < c_{crit}$ ) a epidemia não é erradicada, e para valores de  $c$  maiores do que essa taxa ( $c > c_{crit}$ ) a epidemia pode ser debelada sendo que a partir de  $c = 0.4$  os índices de melhora da epidemia de tuberculose são menos expressivos.

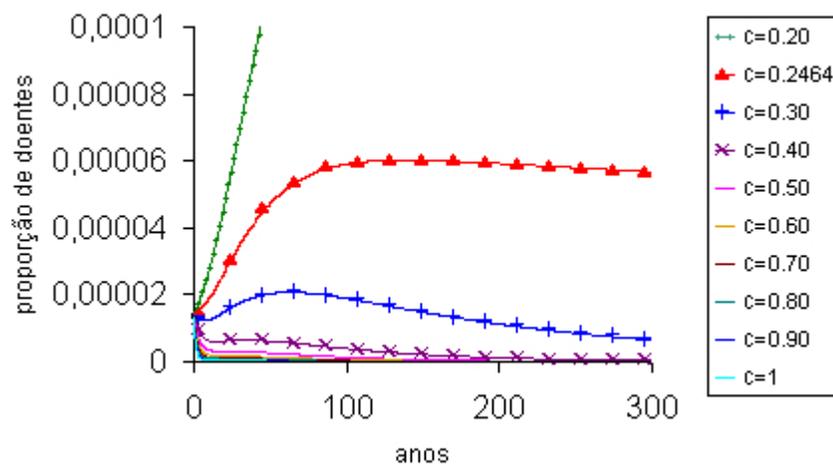


Figura 5.11: Prevalência da doença

### 5.2.3 Importância do tratamento com sucesso

Como dito no Capítulo 1 um dos maiores problemas para a erradicação da epidemia é o abandono do tratamento, onde o indivíduo continua sendo uma fonte de transmissão da doença. Para se avaliar a influência do sucesso do tratamento, a taxa de cura  $c$  é substituída pelo produto  $\epsilon d$ , onde  $d$  é a taxa de detecção com tratamento e  $\epsilon$  a efetividade desse tratamento. Variando-se  $\epsilon$  pode-se avaliar o efeito do sucesso do tratamento em uma epidemia. Nessa simulação, para a epidemia:

$$\begin{aligned}\pi &= 1500 \\ \beta &= 0,00018 \\ p &= 0,1 \\ f &= 0,66 \\ \mu &= 0,04 \\ \mu_t &= 0,461 \\ q &= 0,87 \\ v &= 0,005\end{aligned}$$

tem-se que se 80% dos casos forem detectados e tratados, a epidemia não se instala ou seja, se  $d = 0.8$  e 100% dos casos tratados obtiverem sucesso no tratamento ( $\epsilon = 1$ ). Para avaliar a influência do sucesso do tratamento,  $\epsilon$  assume os valores de 0.30, 0.50, 0.7, 0.76, 0.8 e 1.

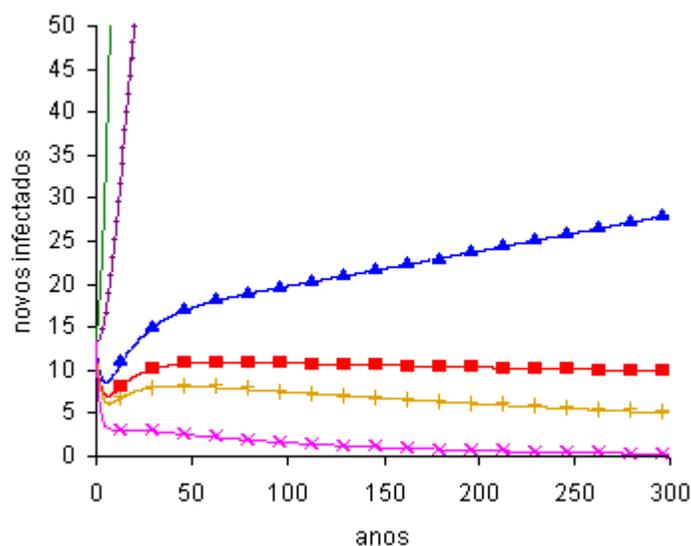


Figura 5.12: Incidência da infecção

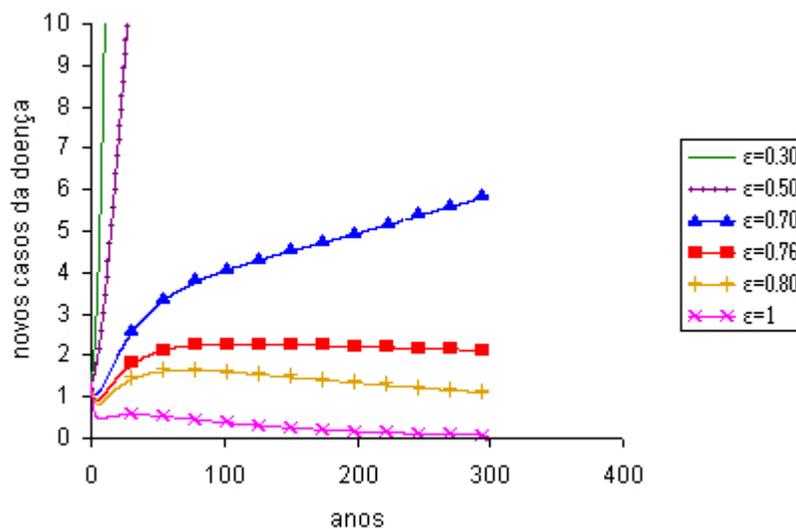


Figura 5.13: Incidência da doença

Pode-se observar pelas Figuras 5.12 a 5.15, a importância da conclusão do tratamento com sucesso, ou seja, quando o indivíduo deixa de ser um transmissor da doença. Por essa razão, a OMS considera o DOT, que compreende a notificação de casos e o acompanhamento dos doentes na ingestão de medicamentos, a política mais eficiente de tratamento.

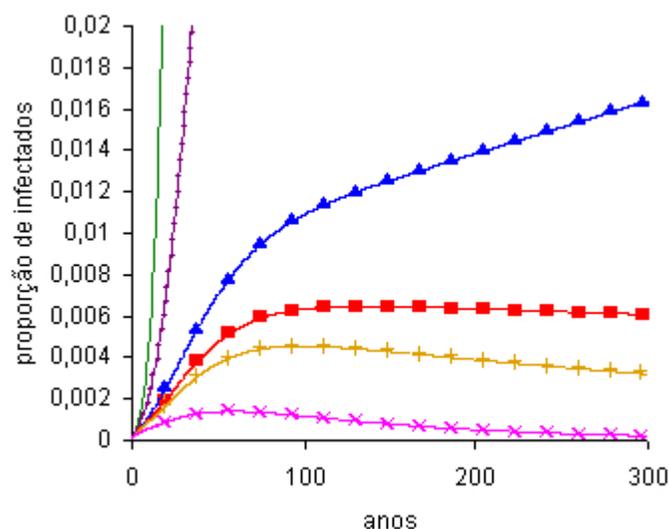


Figura 5.14: Prevalência da infecção

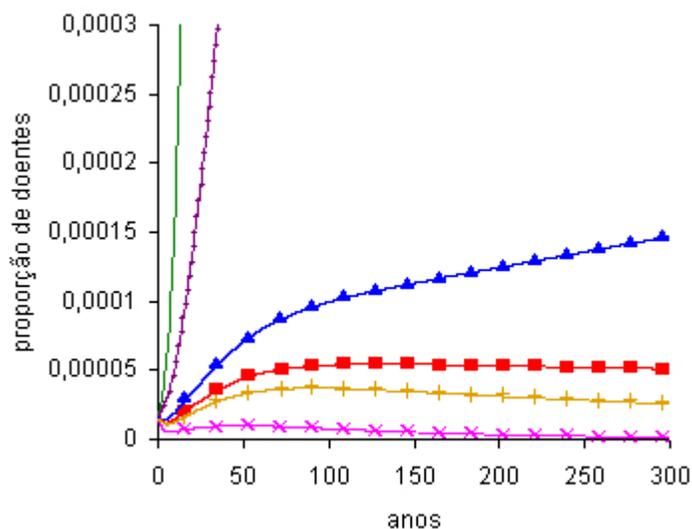


Figura 5.15: Prevalência da doença

#### 5.2.4 A importância da manutenção de políticas de tratamento

Para avaliar a importância de que políticas públicas de saúde sejam colocadas em prática e mantidas ao longo do tempo foram geradas comparações entre os com-

portamentos assumidos pela mesma população quando uma política de controle é instituída 11 anos após um indivíduo infectante ter contato com uma população suscetível e comparada com a situação onde a política de controle é instituída 4 anos depois, ou seja, 15 anos depois desse indivíduo entrar em contato com a população de indivíduos suscetíveis. Para isso, adotou-se os seguintes parâmetros:

$$\begin{aligned}\pi &= 1500 \\ \beta &= 0,00002 \\ p &= 0,12 \\ f &= 0,64 \\ \mu &= 0,04 \\ \mu_t &= 0,46 \\ c &= 0.578087 \\ q &= 0,60 \\ v &= 0,005\end{aligned}$$

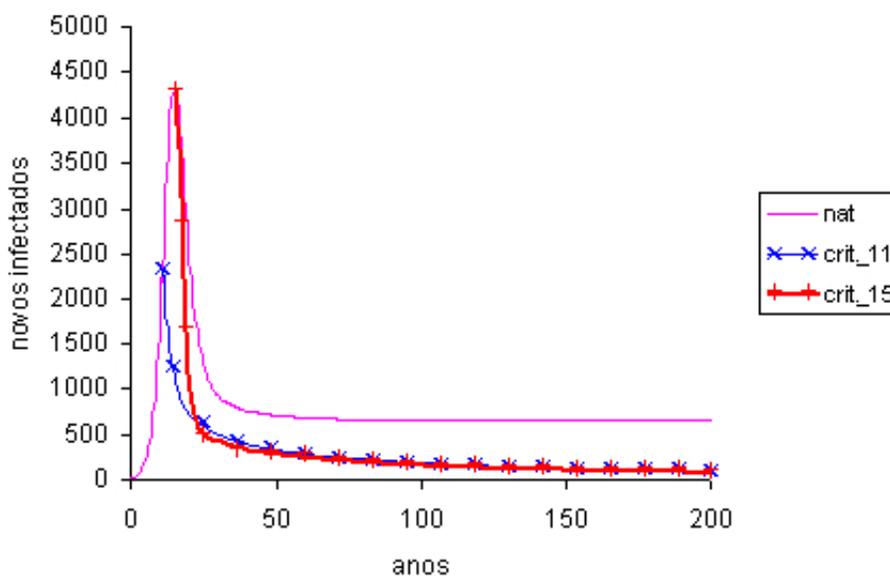


Figura 5.16: Incidência da infecção

As Figuras 5.16 a 5.19 apresentam resultados para as variáveis epidemiológicas para cura natural e taxa crítica de tratamento, nesse caso  $c_{crit} = 0.57808703$ , quando ela é instituída 11 anos após o primeiro contato da população com o bacilo ( $crit_{11}$ ) e quando a mesma política é instituída 4 anos depois ( $crit_{15}$ ).

Verifica-se que nesse caso, a incidência da doença tem o seu valor máximo aumentado em 100%.

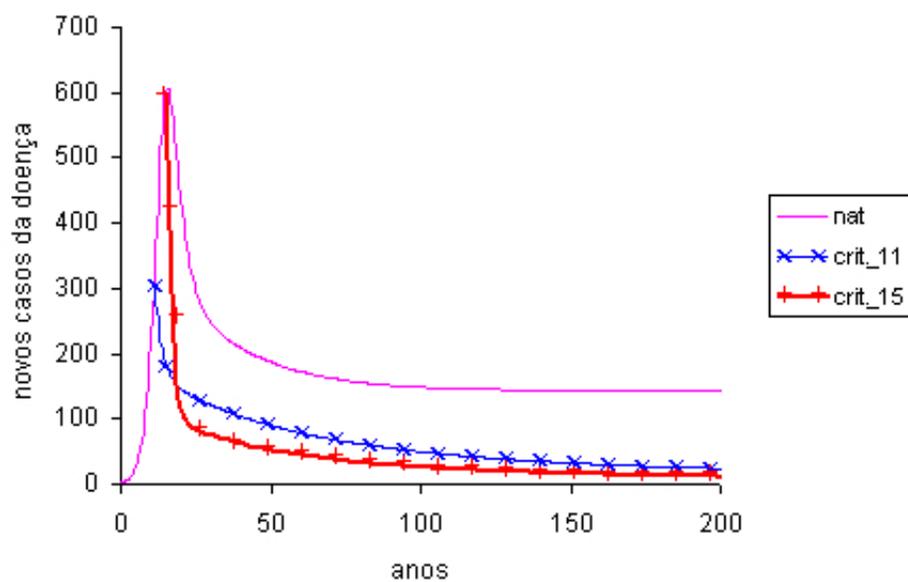


Figura 5.17: Incidência da doença

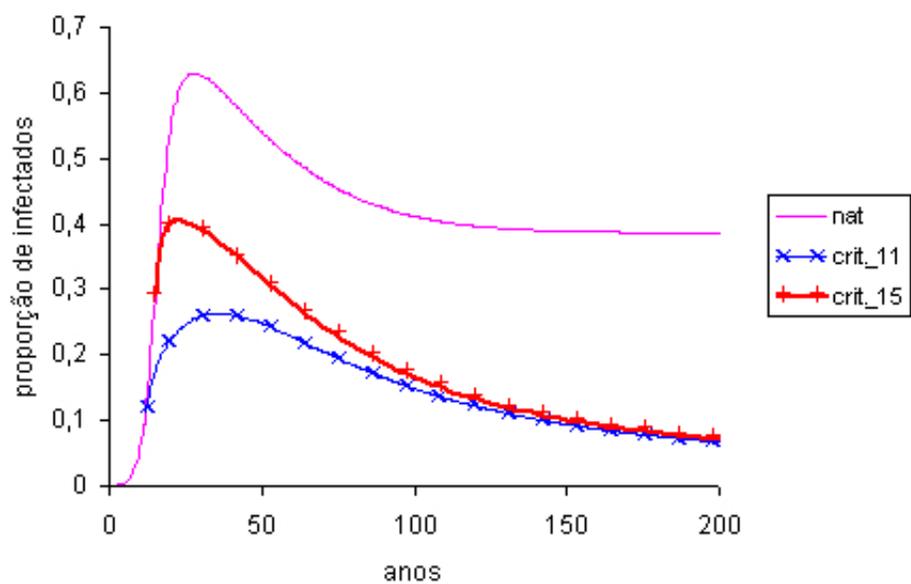


Figura 5.18: Prevalência da infecção

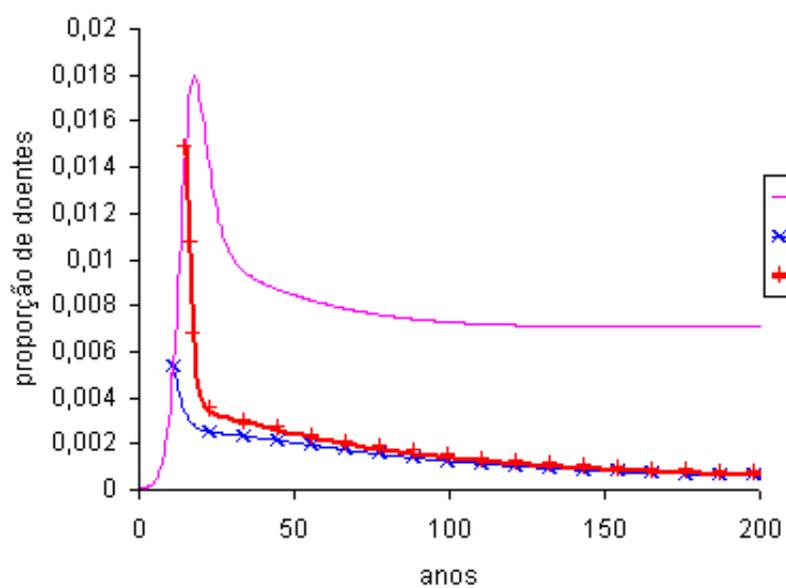


Figura 5.19: Prevalência da doença

# Capítulo 6

## Análise de incerteza - uma aplicação

Nos capítulos anteriores analisou-se qualitativamente o comportamento de uma epidemia de tuberculose considerando-se que cada um dos parâmetros pode ser unicamente determinado. Quando se deseja fazer uma análise quantitativa do comportamento da epidemia, que possa considerar a incerteza dos dados de entrada, há a necessidade de se fazer uma análise de incerteza. Essa análise permite que se avalie o efeito da incerteza dos valores dos parâmetros de entrada nas variáveis epidemiológicas de saída. Para representar a incerteza na estimativa de cada dado de entrada utiliza-se as funções de distribuição de probabilidade (FDP), que relacionam o valor de cada parâmetro com a sua respectiva probabilidade de ocorrência.

Com isso, pode-se simular várias epidemias utilizando para cada parâmetro faixas de valores. No presente trabalho utiliza-se faixas e suas respectivas FDPs como sugerido em [5]. Como saída tem-se medidas de posição [26], como por exemplo a mediana que é um valor que separa para cada intervalo de tempo os valores em duas partes: os 50% valores maiores e os outros 50% menores.

Neste trabalho utilizou-se a Técnica de Rejeição do Método de Monte Carlo, para se fazer esta análise. Antes de descrever esta técnica apresenta-se a seguir as FDP's utilizadas para definir a probabilidade de ocorrência dos parâmetros associados a uma epidemia de tuberculose [5, 13].

### 6.1 Funções de distribuição de probabilidade

Cada FDP descreve a faixa de valores que o parâmetro pode assumir e sua probabilidade de ocorrência.

<b>Interpretação</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Moda</b>	<b>Máximo</b>
Média de novos infectados causados por um doente	<b>ECR</b>	<b>ano<sup>-1</sup></b>	<b>3.0</b>	<b>7.0</b>	<b>13.0</b>
Expectativa de vida	<b>1/μ</b>	<b>ano</b>	<b>25.0</b>	<b>—</b>	<b>75.0</b>
Proporção dos novos infectados que ficam doentes em 1 ano	<b>p</b>	<b>—</b>	<b>0.0</b>	<b>0.05</b>	<b>0.30</b>
Taxa de infectados latentes que adoecem	<b>v</b>	<b>ano<sup>-1</sup></b>	<b>0.00256</b>	<b>—</b>	<b>0.00527</b>
Probabilidade de ter tuberculose infecciosa para os que adoecem 1 ano após a infecção	<b>f</b>	<b>—</b>	<b>0.50</b>	<b>0.70</b>	<b>0.85</b>
Probabilidade de ter tuberculose infecciosa para os infectados latentes	<b>q</b>	<b>—</b>	<b>0.50</b>	<b>0.85</b>	<b>1.0</b>
Taxa de mortalidade devido a tuberculose	<b>μ<sub>T</sub></b>	<b>ano<sup>-1</sup></b>	<b>0.058</b>	<b>0.139</b>	<b>0.461</b>

Tabela 6.1: Parâmetros

Dessa forma, baseado na biologia da história natural da tuberculose, as FDP's podem ser uniformes ou não-uniformes. Nesse último caso utiliza-se nesse trabalho a distribuição triangular como sugerido em [5].

A função de distribuição de probabilidade uniforme associa a mesma probabilidade de ocorrência para qualquer valor do parâmetro considerado. Seu gráfico é expresso por um retângulo com área 1 e tem sua base definida como a diferença entre o valor máximo e o valor mínimo que o parâmetro pode assumir e a altura sendo determinada para que a área do retângulo seja a unidade, como pode ser observado na Figura 6.1 para a distribuição da taxa de mortalidade ( $\mu$ ) mostrada na Tabela 6.1.

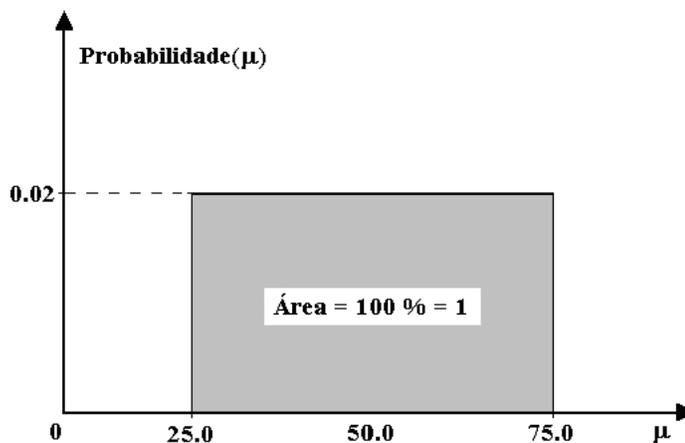


Figura 6.1: Distribuição de probabilidade uniforme

A FDP triangular tem a probabilidade diferenciada de ocorrência, onde a maior probabilidade de ocorrência (moda) está no vértice do triângulo de área 1 e a base é a diferença entre os valores máximo e mínimo que o parâmetro normalmente assume. Como exemplo apresenta-se na Figura 6.2 a FDP da taxa de mortalidade devido a tuberculose ( $\mu_t$ ).

Observando a Tabela 6.1, nota-se que os parâmetros  $\mu$ ,  $v$  têm distribuição uniforme e os parâmetros  $p$ ,  $f$ ,  $q$ ,  $\mu_t$ ,  $ECR$ , a distribuição triangular.

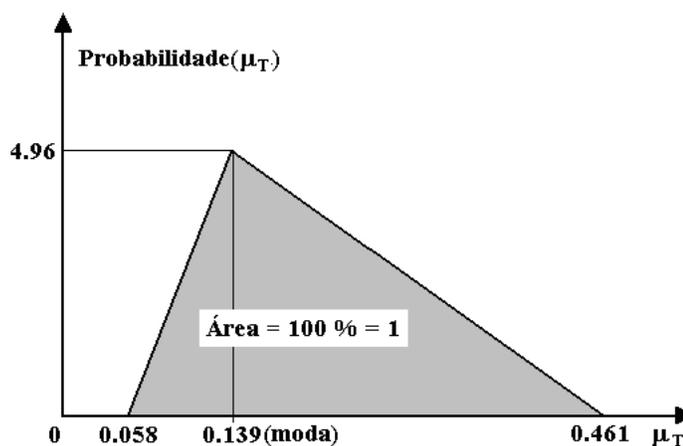


Figura 6.2: Distribuição de probabilidade triangular

## 6.2 A Técnica de Rejeição e o algoritmo utilizado

Com o objetivo de se sortear um valor para cada um dos parâmetros utiliza-se um Método de Monte Carlo, denominado Técnica de Rejeição [21], definida pelos seguintes passos:

- cria-se o gráfico da função densidade de probabilidade (FDP) do parâmetro;
- Cria-se um retângulo cuja largura é definida pelos valores limites do parâmetro (do valor mínimo até o valor máximo) e a altura desse retângulo é o valor máximo assumido para a FDP em questão;
- a área do retângulo é dividida em pontos discretos, definindo uma malha uniforme. Estes pontos possuem duas coordenadas  $(x, y)$  onde  $x$  representa um valor numérico do parâmetro;
- sorteia-se de maneira aleatória, um valor para  $x$  e, depois (independente do valor de  $x$ ), um valor  $y$ . Assim se obtém um ponto  $(x, y)$  onde  $x$  é um possível valor para o parâmetro considerado;
- calcula-se o valor da FDP no ponto  $x$  sorteado ( $FDP(x)$ );
- caso  $y$  seja menor ou igual a  $FDP(x)$  o valor do parâmetro  $x$  será aceito e  $y$  representa a probabilidade de  $x$  acontecer se estiver sobre ou abaixo da curva da FDP. Se  $y$  é maior que a  $FDP(x)$ ,  $x$  será rejeitado e um novo ponto  $(x, y)$  do retângulo será sorteado e testado;
- o processo se repete até se obter um valor  $x$  aceitável para o parâmetro considerado.

Utilizando uma FDP triangular, como a do parâmetro de mortalidade devida a tuberculose, exemplifica-se a Técnica de Rejeição que é aplicada a todos os parâmetros definidos no modelo. A figura 6.3 ilustra a malha discreta bidimensional de pontos  $(x, y)$  sorteados independentemente. Um ponto discreto é aceito caso esteja dentro da área da função de probabilidade. Quando um ponto sorteado está fora da área, este é desprezado e outro ponto é sorteado. No momento que um ponto está contido na região de aceitação o valor discreto da abcissa ( $x$  do ponto sorteado) é o valor numérico do parâmetro que será utilizado na epidemia atual.

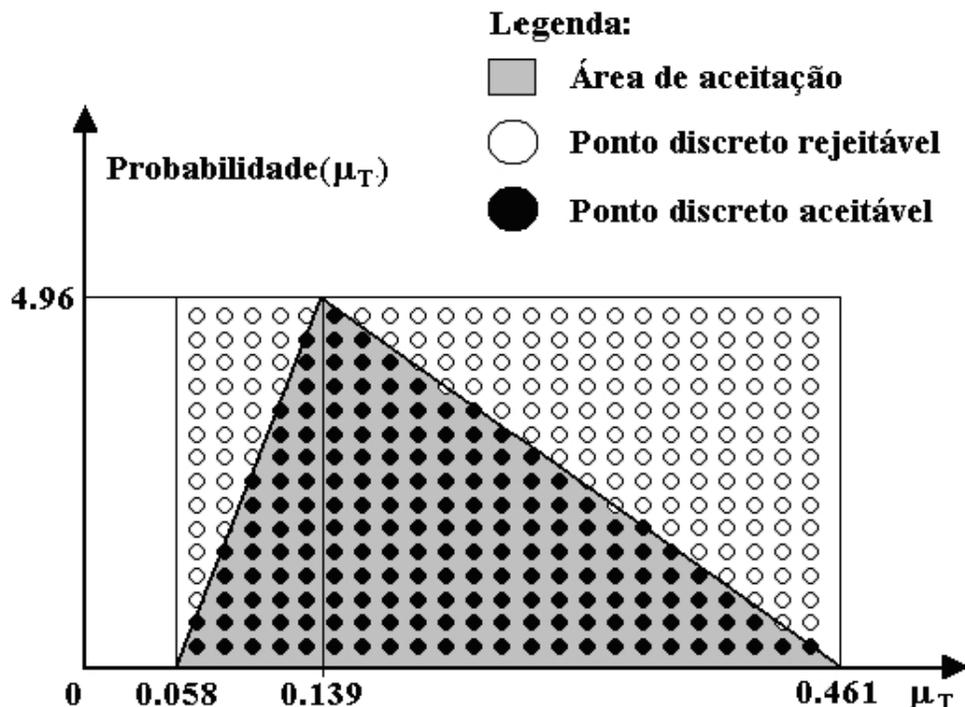


Figura 6.3: Técnica de Rejeição

### 6.3 Análise de incerteza

Uma única simulação não fornece um bom resultado quantitativo para o comportamento de uma epidemia, pois esse pode variar muito dependendo dos parâmetros adotados. Dessa forma, para se fazer a análise de incerteza, resolve-se  $n$  epidemias com os parâmetros gerados pela Técnica de Rejeição.

Gerando-se esses resultados é possível tirar conclusões estatísticas como a mediana dentre outros. Estas estatísticas fornecem faixas de resultados quantitativos que são mais precisos quanto maior for o número de simulações.

O simulador implementado para se fazer a análise de incerteza calcula para as variáveis epidemiológicas de saída - incidência da infecção e da doença e prevalência da infecção e da doença - a mediana e o 1º e o 3º quartil [26] como sugerido em [5]. Com esses resultados obtêm-se faixas prováveis para essas variáveis eliminando os 25% menores resultados e os 25% maiores a cada incremento de tempo. Utilizando o método de Runge-Kutta de 4ª ordem para resolver cada epidemia, o simulador pode ser descrito como:

**Escolha dos parâmetros: Técnica de Rejeição**

---

→ Lê-se um arquivo com os intervalos dos parâmetros, os valores iniciais das variáveis de estado e os número de simulações a serem efetuadas para a análise de incerteza.

### **Epidemias**(de 1 ao número de epidemias)

→ Para cada parâmetro do sistema:

→ Sorteia-se um valor para esse parâmetro e verifica-se, pela Técnica de Rejeição, se esse valor é aceito ou rejeitado. Se a valor foi rejeitado um outro será sorteado e assim sucessivamente até que um valor seja aceito.

### **Resolvendo uma epidemia**

→ Abre-se 4 arquivos onde serão armazenados os resultados epidemiológicos da epidemia em questão

#### **Percorrendo os anos**(de 1 ao número de anos)

→ Calcula-se um passo pelo método de Runge - Kutta

→ Calcula-se os valores: incidência de infectados, incidência de doentes, prevalência de infectados, prevalência de doentes e armazena-se cada uma dessas saídas e o ano equivalente em um dos arquivos abertos

→ Fecha-se os arquivos com os resultados da epidemia corrente.

### **Estatísticas**

→ Cria-se os arquivos: 4 arquivos de mediana, 4 arquivos de 1º quartil e 4 arquivos de 3º quartil

→ Cria-se 4 vetores. Cada vetor armazenará os valores de cada uma das quatro variáveis epidemiológicas de saída de todas as epidemias em um determinado ano. Ex: posição 1 do vetor 1 - os valores de incidência de infectados de todas epidemias no 1º ano.

#### **Percorrendo os anos** (de 1 ao número de anos)

#### **Percorrendo as epidemias** (de 1 ao número de epidemias)

→ Abre-se os 4 arquivos de saída com os dados epidemiológicos calculados e lê-se os valores correspondentes, para cada ano, dos 4 arquivos e armazena-se cada um dos 4 valores em seu respectivo vetor.

- Ordena-se os valores dos 4 vetores.
- Determina-se a mediana de cada um dos vetores e armazena-se em seu respectivo arquivo de mediana, o ano corrente e o valor encontrado.
- Determina-se os quartis de cada um dos vetores e armazena-se os valores em seus respectivos arquivos de quartis, juntamente com o ano correspondente.
- Fecha-se os 4 arquivos da epidemia

**Finaliza-se o programa**

## 6.4 Uma aplicação - estabilidade não-trivial

No Capítulo 4, na demonstração de estabilidade não trivial, não está demonstrado que a desigualdade (4.101) é maior do que zero, ou seja:

$$A = a_3(a_1a_2 - a_0a_3) - (a_1)^2 > 0 \quad (6.1)$$

com  $a_0$ ,  $a_1$ ,  $a_2$  e  $a_3$  descritos em (4.86), (4.83), (4.79) e (4.78), respectivamente.

Para se mostrar que a desigualdade  $A$  é verificada para possíveis combinações de valores dos parâmetros descritos na Tabela 6.1, utiliza-se a Técnica de Rejeição apresentada anteriormente. Para facilitar essa análise, reescreve-se o sistema (3.1) dividindo-se cada variável de estado pela população total ( $N$ ) dada por  $N = S + L + T_i + T_n$ , obtendo-se:

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{S}}{dt} &= \frac{\pi}{N} - (\mu + \lambda)\bar{S} \\ \frac{d\bar{L}}{dt} &= (1 - p)\lambda\bar{S} + \epsilon d(\bar{T}_i + \bar{T}_n) - (v + \mu)\bar{L} \\ \frac{d\bar{T}_i}{dt} &= pf\lambda\bar{S} + qv\bar{L} - (\mu + \mu_t + \epsilon d)\bar{T}_i \\ \frac{d\bar{T}_n}{dt} &= p(1 - f)\lambda\bar{S} + (1 - q)v\bar{L} - (\mu + \mu_t + \epsilon d)\bar{T}_n \end{aligned} \quad (6.2)$$

onde:

$$\bar{S} = \frac{S}{N}, \quad \bar{L} = \frac{L}{N}, \quad \bar{T}_i = \frac{T_i}{N}, \quad \bar{T}_n = \frac{T_n}{N}$$

com  $\lambda = \beta\bar{T}_iN$  e nesse caso o ponto de equilíbrio não-trivial se relaciona com aquele definido no Capítulo 4 pelas expressões (4.14), (4.22), (4.23), (4.24) da seguinte forma:

$$\bar{S}^{nt} = \frac{S^{nt}}{N} = \frac{\pi}{N\mu R_0^e} \quad (6.3)$$

$$\overline{L^{nt}} = \frac{L^{nt}}{N} = \left( \frac{\mu + \mu_t + \epsilon d}{(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d(1 - q)v} \right) \left[ \epsilon d \left( \frac{p(1 - f)\pi}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)R_0^e} + \frac{\mu}{\beta} \right) + \frac{(1 - p)\pi}{R_0^e} \right] \frac{(R_0^e - 1)}{N} \quad (6.4)$$

$$\overline{T_i^{nt}} = \frac{T_i^{nt}}{N} = \frac{\mu}{N\beta}(R_0^e - 1) \quad (6.5)$$

$$\overline{T_n^{nt}} = \frac{T_n^{nt}}{N} = \left\{ \frac{p(1 - f)\pi}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)R_0^e} + \frac{(1 - q)v}{(v + \mu)(\mu + \mu_t + \epsilon d) - \epsilon d(1 - q)v} \times \left[ \frac{(1 - p)\pi}{R_0^e} + \epsilon d \left( \frac{p(1 - f)\pi}{(\mu + \mu_t + \epsilon d)R_0^e} + \frac{\mu}{\beta} \right) \right] \right\} \frac{(R_0^e - 1)}{N} \quad (6.6)$$

com  $R_0^e$  já definido em (4.17), como:

$$R_0^e = \frac{\beta\pi}{\mu}(R_0^{pd} + R_0^{re} + R_0^r) \quad (6.7)$$

Para esse problema utiliza-se a Técnica de Rejeição apresentada anteriormente da seguinte forma:

→ Para o sistema (6.2), assume-se que a população pode permanecer constante ou crescer até 100%, ou seja, a taxa de crescimento populacional  $\frac{\pi}{N}$  varia entre 0 e 1, considerando-se que os valores nesse intervalo podem ocorrer com igual probabilidade de ocorrência;

→ Sorteia-se todos os parâmetros e a taxa de crescimento populacional para 5000 epidemias;

→ Para cada uma delas calcula-se a desigualdade  $A$  e a taxa de reprodutibilidade efetiva  $R_0^e$ .

Observa-se na Figura 6.4, que para as 5000 epidemias geradas, o valor da desigualdade  $A$  em (4.101) é verificada para todos os eventos onde  $R_0^e > 1$ . Este resultado complementa a análise de estabilidade do ponto de equilíbrio não-trivial do Capítulo 4 e ratifica os resultados das simulações do Capítulo 5. Exemplos 5.1.1 e 5.1.2, onde o equilíbrio endêmico acontece no ponto de equilíbrio não-trivial.

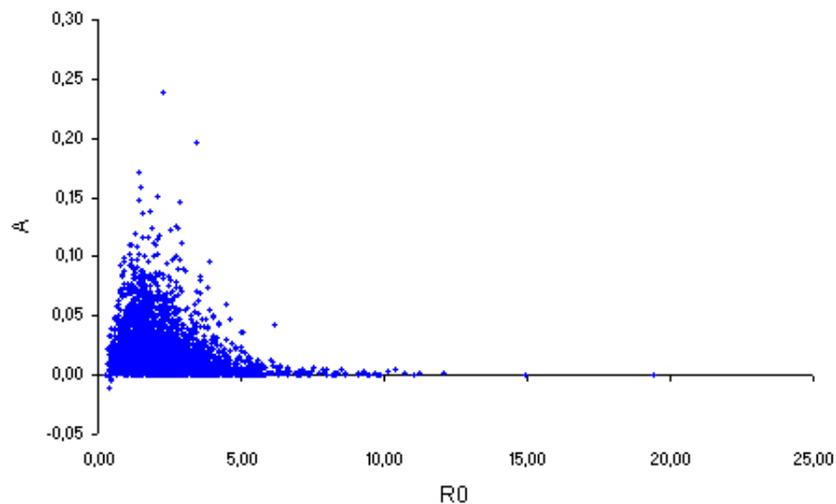


Figura 6.4:  $R_0^e$  x  $A$

## 6.5 Um exemplo quantitativo

Para esse exemplo foram geradas 3000 epidemias e calculadas as medianas e os valores para o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> quartil utilizando 3000 pontos discretos para  $x$  e 3000 para  $y$ . Utilizou-se os valores dos parâmetros fornecidos na Tabela 6.1 e as mesmas condições iniciais utilizadas no capítulo anterior, ou seja:

Indivíduos suscetíveis:  $S = 74999$

Indivíduos infectados ou latentes:  $L = 0$

Indivíduos infectantes:  $T_i = 1$

Indivíduos não infectantes:  $T_n = 0$

População total:  $N = 75000$

Para avaliar o efeito de uma política de tratamento supõe-se que 100% dos casos são detectados e calcula-se as variáveis epidemiológicas de saída definidas em (5.1) a (5.4) - incidência da infecção, incidência da doença, prevalência da infecção, prevalência da doença - para as seguintes situações:

(i) - se apesar da detecção de casos nenhum tratamento for instituído, por exemplo, por falta de medicamentos. Nesse caso é utilizado para  $\epsilon$  efetividade do tratamento, os índices sugeridos em [4, 5] para cura natural, ou seja,  $\epsilon$  variando de 0.021 a 0.086. Resultados para as variáveis epidemiológicas descritas anteriormente são apresentados nas Figuras 6.5 a 6.8.

(ii) - política de tratamento precária, com índice de efetividade  $\epsilon$  variando de

0.086 a 0.40 é apresentado. Da mesma forma que a situação anterior, apresenta-se resultados para as variáveis epidemiológicas nas Figuras 6.9 a 6.12.

(iii) - política de tratamento com efetividade  $\epsilon$  variando de 0.40 a 0.70. Pode-se observar nas Figuras 6.13 a 6.16 por exemplo que a mediana se mostra incapaz de erradicar a epidemia nessa população.

(iv) - política de tratamento com efetividade  $\epsilon$  variando de 0.70 a 1. As Figuras 6.17 a 6.20 mostram os resultados obtidos quando a efetividade do tratamento atinge valores acima de 70%.

Em todos os gráficos  $q_1$ ,  $q_3$ ,  $med$  representam o 1º e 3º quartil e  $med$  a mediana, respectivamente.

Observa-se que como recomendado pela OMS, a taxa de detecção de casos deve ser mantida em valores acima de 70% e a taxa de efetividade do tratamento acima de 85% para que se obtenha melhores resultados no combate a epidemia de tuberculose [15].

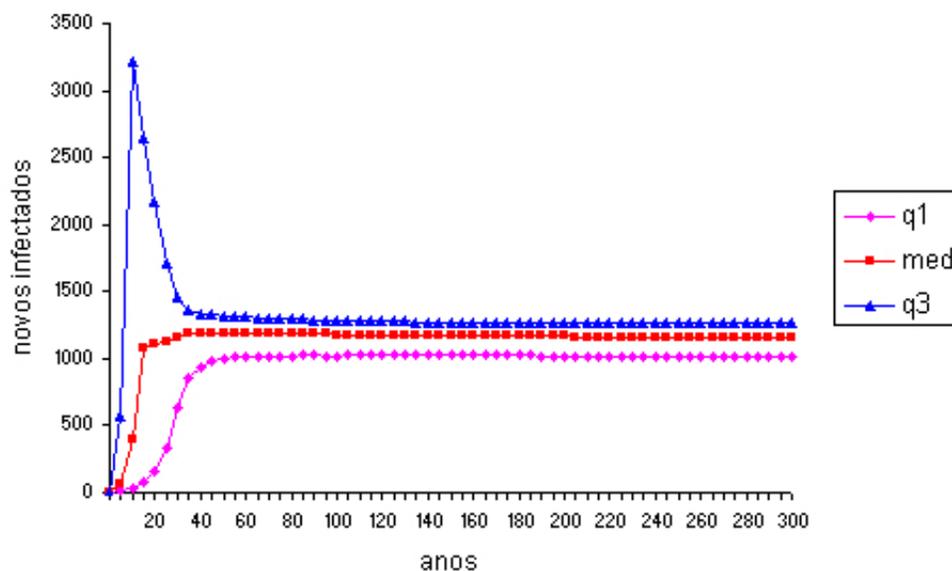


Figura 6.5: Incidência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.021 a 0.086)

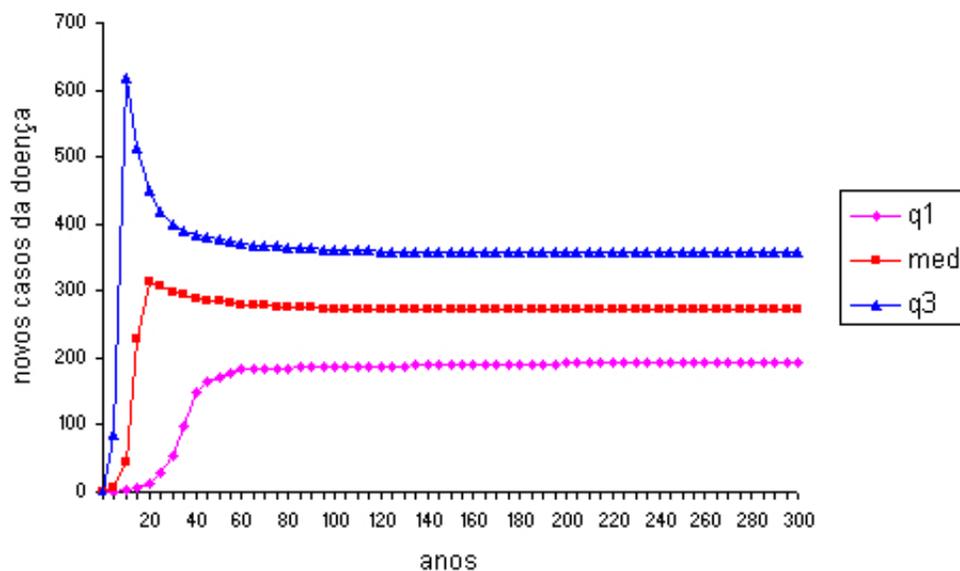


Figura 6.6: Incidência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.021 a 0.086)

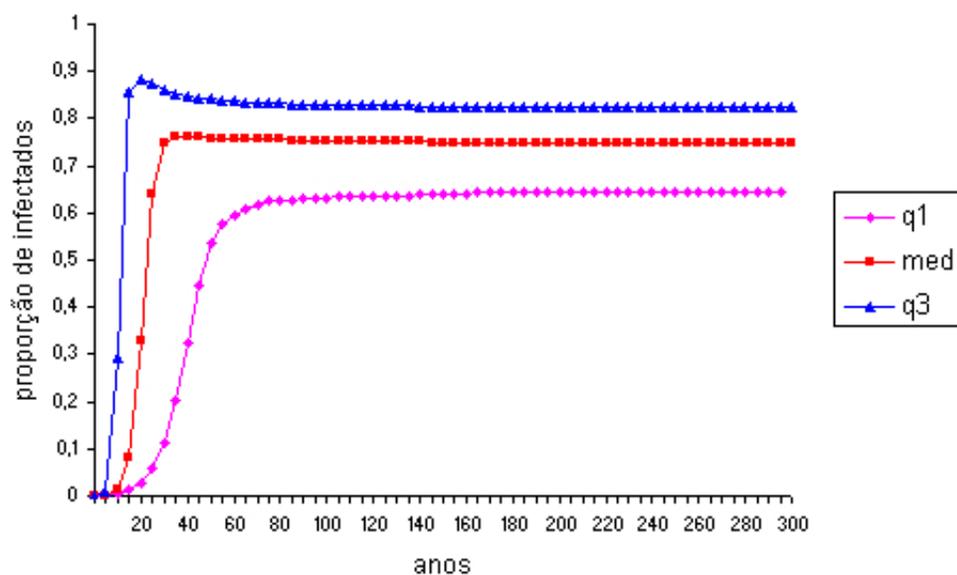
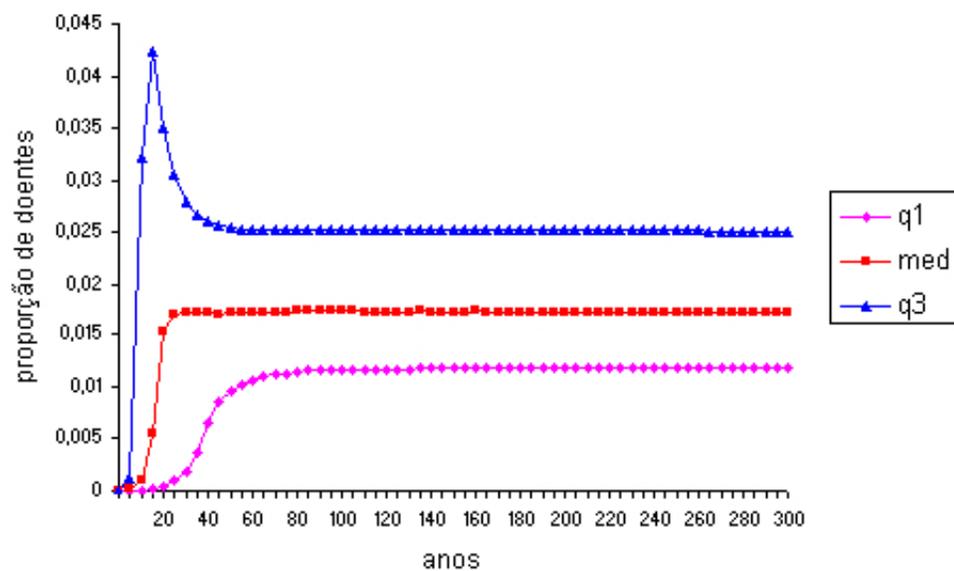
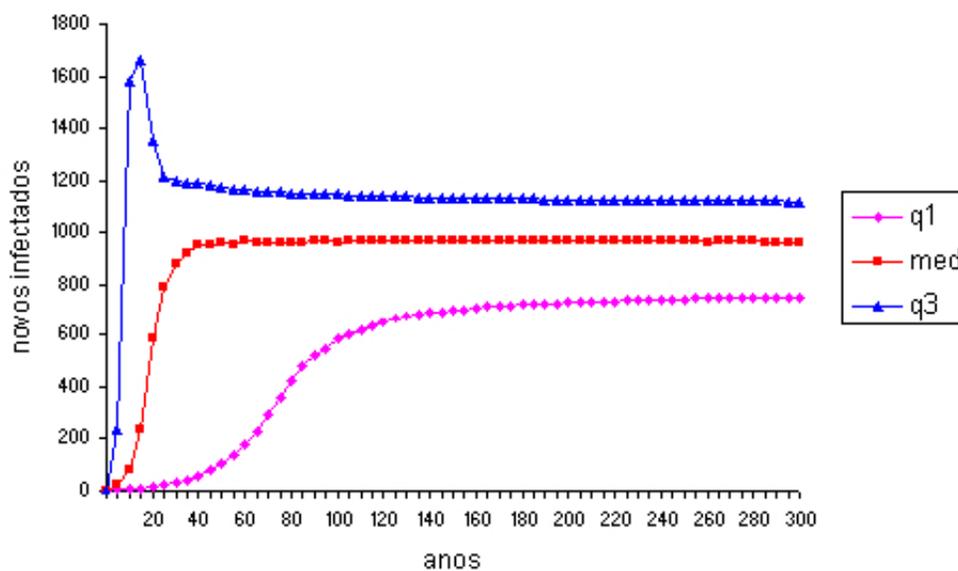


Figura 6.7: Prevalência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.021 a 0.086)

Figura 6.8: Prevalência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.021 a 0.086)Figura 6.9: Incidência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.086 a 0.40)

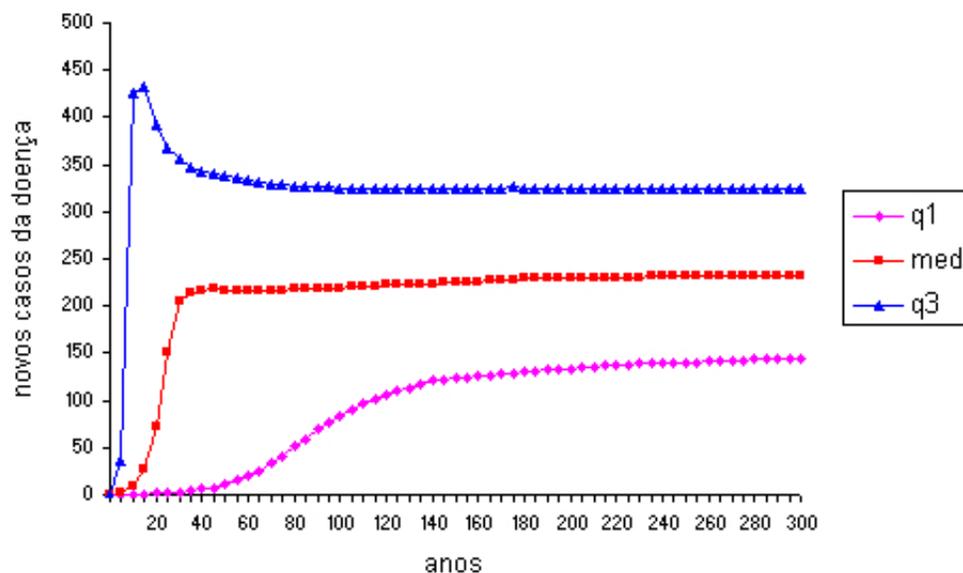


Figura 6.10: Incidência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.086 a 0.40)

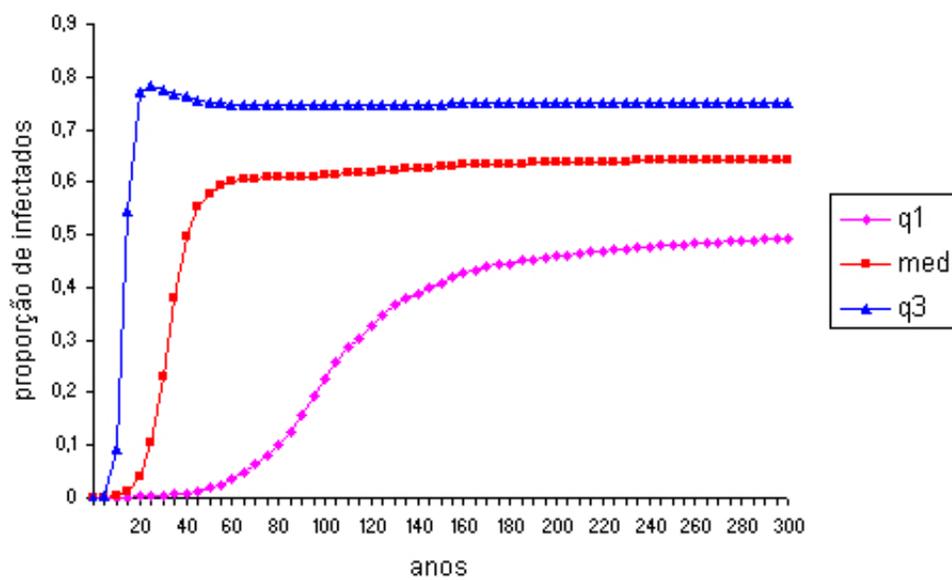
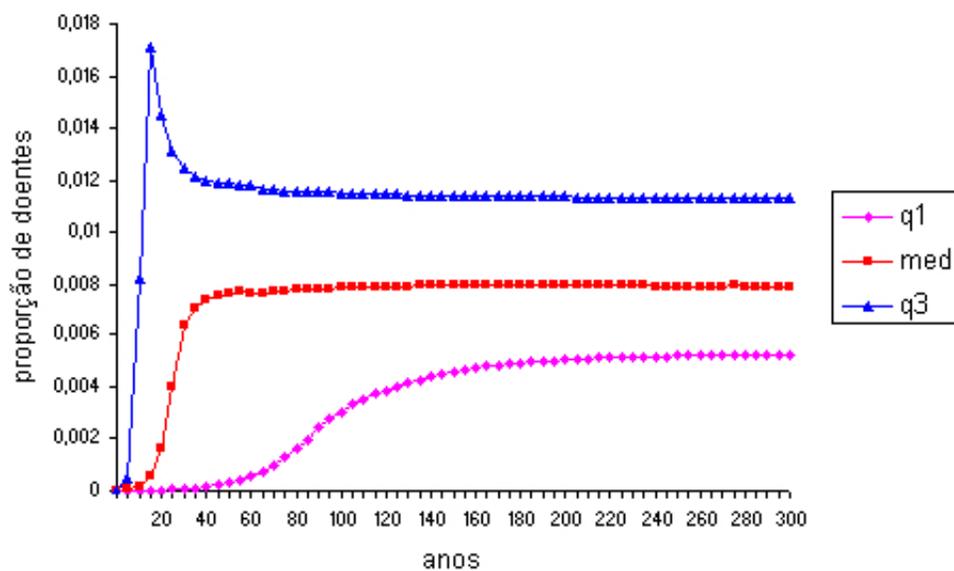
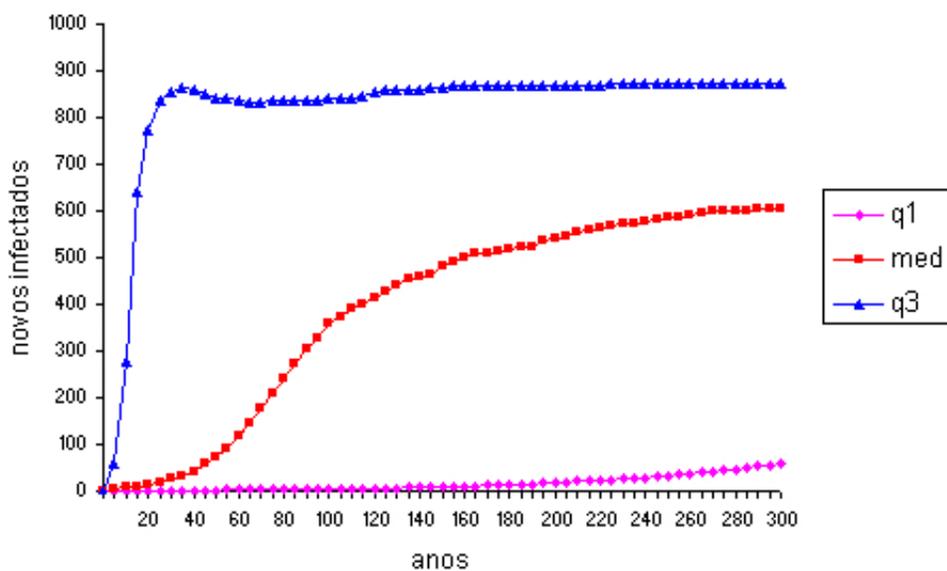


Figura 6.11: Prevalência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.086 a 0.40)

Figura 6.12: Prevalência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.086 a 0.40)Figura 6.13: Incidência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.40 a 0.70)

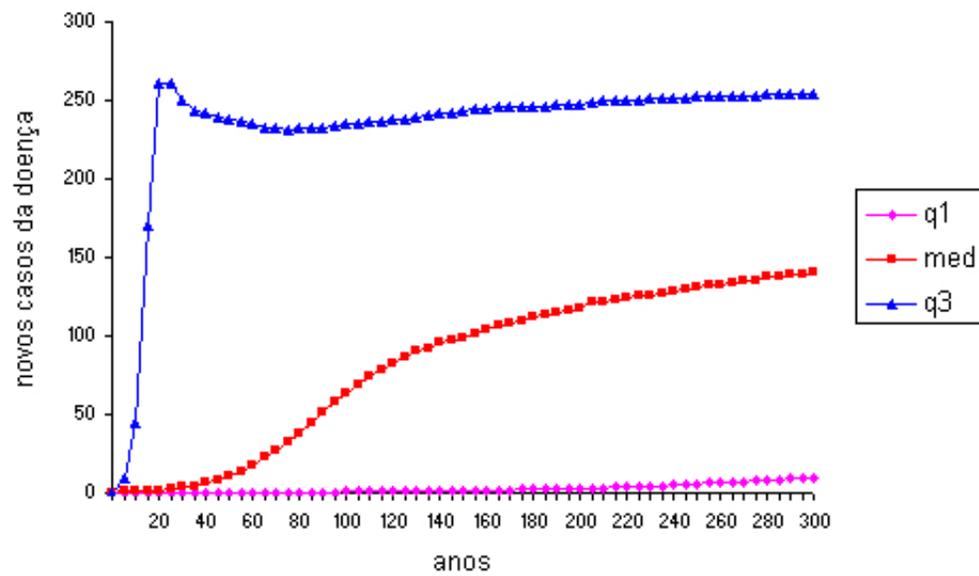


Figura 6.14: Incidência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.40 a 0.70)

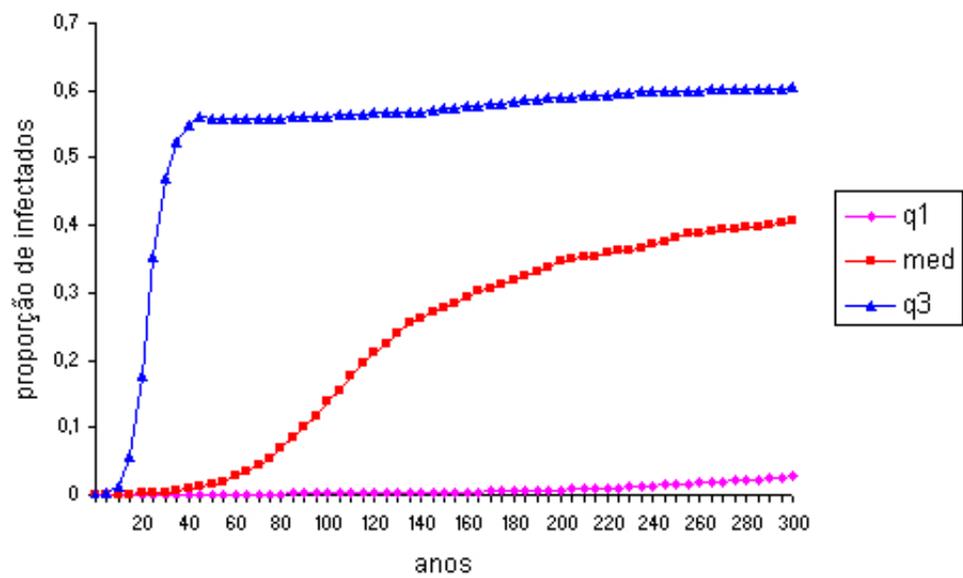


Figura 6.15: Prevalência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.40 a 0.70)

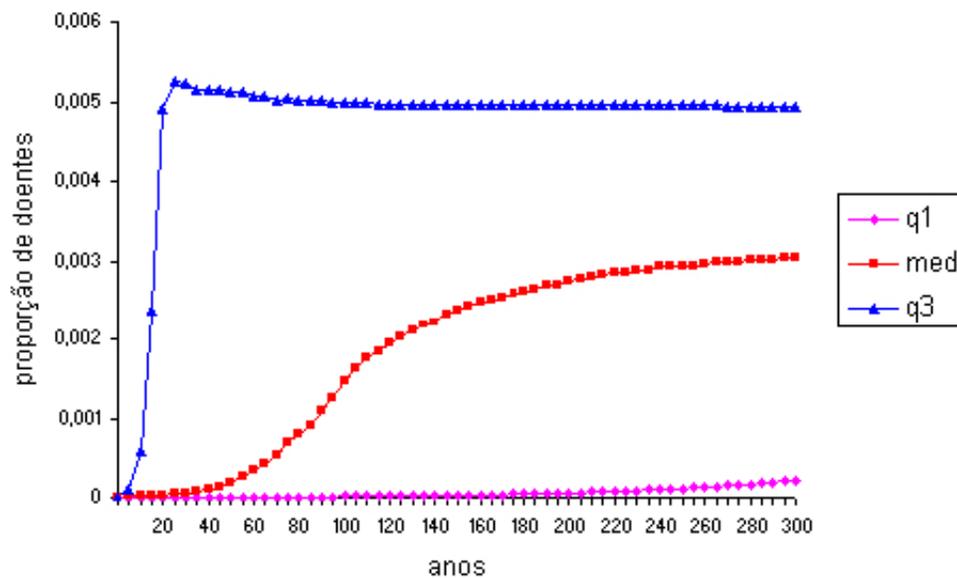


Figura 6.16: Prevalência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.40 a 0.70)

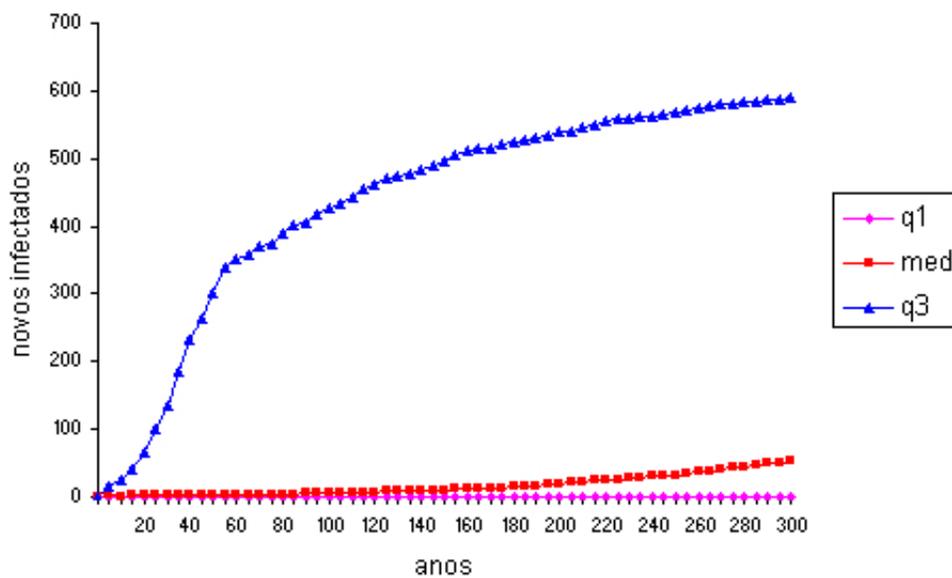


Figura 6.17: Incidência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.70 a 1)

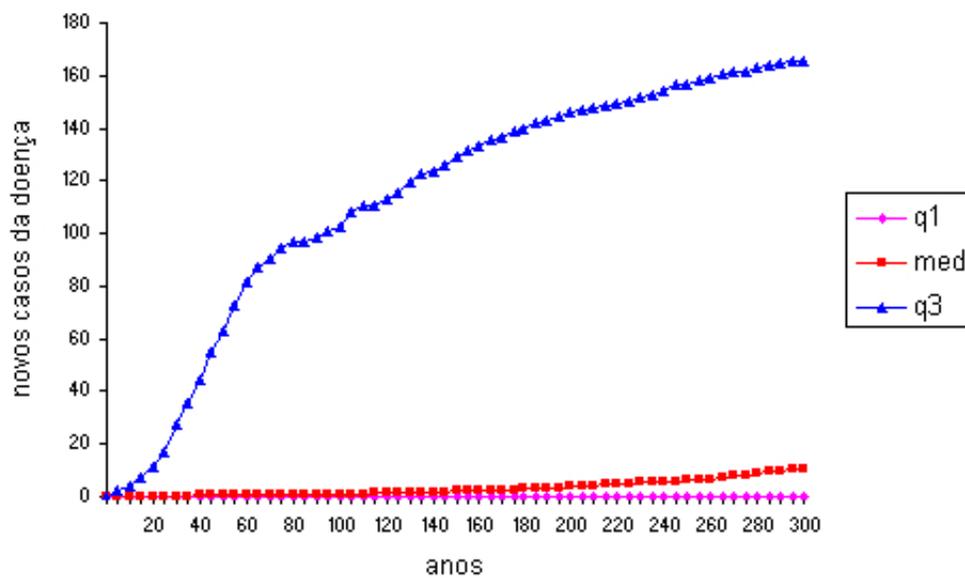


Figura 6.18: Incidência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.70 a 1)

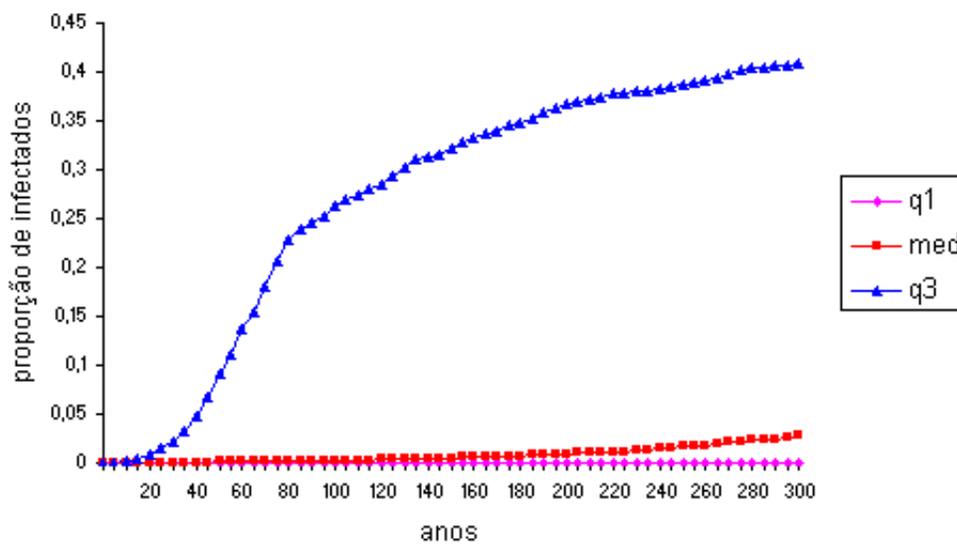


Figura 6.19: Prevalência da infecção ( $\epsilon$  variando de 0.70 a 1)

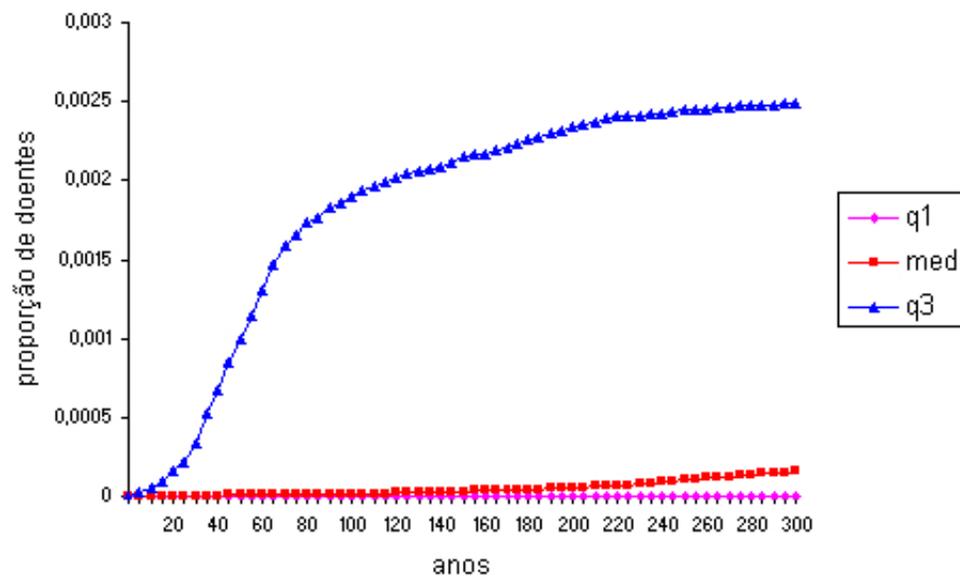


Figura 6.20: Prevalência da doença ( $\epsilon$  variando de 0.70 a 1)

# Capítulo 7

## Considerações finais

Como descrito neste trabalho a tuberculose, considerada até pouco tempo erradicada em alguns países do mundo, ressurgiu com uma preocupação adicional: a resistência aos medicamentos existentes. Em vários países em desenvolvimento ela permanece em nível endêmico ou até mesmo epidêmico, tornando-se um sério problema de saúde pública.

No Brasil, em algumas cidades como o Rio de Janeiro, o número de casos notificados é de 180 casos por 100.000 habitantes, sendo que a OMS considera epidemia acima de 50 casos por 100.000 habitantes !

Neste contexto, novos desafios são colocados para definição de políticas de controle e erradicação da doença e a modelagem matemática pode se apresentar como uma ferramenta adicional no entendimento qualitativo e quantitativo dos fenômenos e na definição dessas políticas.

Neste trabalho apresentamos um modelo simples que permite avaliar qualitativamente e quantitativamente a dinâmica da tuberculose e o efeito de seus mecanismos de transmissão sobre uma epidemia. A importância das condições sócio-econômicas, a influência da detecção e tratamento com sucesso, parte da política chamada de DOT pela Organização Mundial da Saúde também podem ser avaliadas. Além disso, a análise de incerteza permite quantificar o que a variabilidade dos dados pode acarretar na dinâmica da epidemia.

Esse modelo pode ser utilizado para avaliar outros eventos, como por exemplo, a importância da reinfeção. Sugere-se, para continuidade do trabalho, que se incorpore ao modelo um método alternativo ao Método de Monte Carlo, como por exemplo, o LHS (Latin Hypercube Sample) [5] que deve ser implementado para se fazer a análise de incerteza, uma vez que o método utilizado necessita de um grande número de simulações para que se obtenha os mesmos resultados.

Sugere-se também que se inclua heterogeneidades no modelo através do acoplamento de 2 desses modelos com taxa de contaminação diferenciadas. Isso permitiria

avaliar a influência do sucesso no tratamento em regiões com diferentes condições de vida.

# Referências Bibliográficas

- [1] BERMAN, ABRAHAM; PLEMMONS, ROBERT. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*. SIAM, 1994.
- [2] BLOWER, SALLY; DOWLATABADI, HADI. Sensivity and uncertainty analysis of complex disease models: an HIV, as an example. *International Statistical Review* 62 (1994), 229–243.
- [3] BLOWER, SALLY; HOPEWELL, PHILIP. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science* 273 (1996), 497–500.
- [4] BLOWER, SALLY; MCLEAN, ANGELA; PORCO, TRAVIS; SMALL, PETER; HOPEWELL, PHILIP; SANCHEZ, MELISSA; MOSS, ANDREW. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nature Medicine* 8 (1995), 815–821.
- [5] BLOWER, SALLY; PORCO, TRAVIS. Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theoretical Population Biology* 54 (1998), 117–132.
- [6] BLOWER, SALLY; ZIV, ELAD; DALEY, CHARLES. Early therapy for latent tuberculosis infection. *American Journal of Epidemiology* 153 (2001), 381–385.
- [7] CENTRO DE ESTUDOS E PESQUISAS DR. JOÃO AMORIM. Disponível em: <http://www.saudeprev.com.br>. Acessado em 20 de maio de 2004.
- [8] CHAVEZ, CARLOS CASTILLO; CAPURRO, ANGEL; APARÍCIO, JUAN PABLO. Transmission and dynamics of tuberculosis on generalized households. *Journal of Theoretical Biology* 206 (2000), 327–341.
- [9] CHAVEZ, CARLOS CASTILLO; CAPURRO, ANGEL; FENG, ZHILAN. A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theoretical Population Biology* 57 (2000), 235–247.
- [10] CHAVEZ, CARLOS CASTILLO; FENG, ZHILAN. To treat or not to treat: the case of tuberculosis. *Journal of Mathematical Biology* 35 (1997), 629–656.

- 
- [11] CHAVEZ, CARLOS CASTILLO; FENG, ZHILAN. Global stability of an age-structure model for TB and its applications to optimal vaccination strategies. *Mathematical Biosciences* 151 (1998), 135–154.
- [12] CHAVEZ, CARLOS CASTILLO; SONG, BAOJUN; APARÍCIO, JUAN PABLO. Tuberculosis models with fast and slow dynamics: the role of close and casual contacts. *Mathematical Biosciences* 180 (2002), 187–205.
- [13] CUNHA, CARLOS EDUARDO CABRAL. *Simulação Numérica de Epidemias de Tuberculose - Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciência da Computação)- Curso de Ciência da Computação*. Universidade Federal Fluminense, 2002.
- [14] DYE, CHRISTOPHER ; WILLIAMS, BRIAN. Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS2002)* (2000), vol. 97, pp. 8180–8185.
- [15] DYE, CHRISTOPHER; GARNETT, GEOFFREY; SLEEMAN, KAREN; WILLIAMS BRIAN. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352 (1998), 1886–1891.
- [16] EDWARDS JR., CAROLYN; PENNEY, DAVID. *Equações diferenciais elementares com problemas de contorno*. Prentice-Hall do Brasil Ltda, 1998.
- [17] FENG, ZHILAN; MILNER, FÁBIO AUGUSTO. *A new mathematical model of schistosomiasis in: mathematical models in medical and health sciences*. Vanderbilt University Press, 1998.
- [18] FINKELMAN, JACOBO. *Caminhos da saúde pública no Brasil*. Fiocruz, 2002.
- [19] FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. *Plano nacional de controle da tuberculose*. Ministério da Saúde, 1999.
- [20] HART, PHILIP; SUTHERLAND, IAN. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *British Medical Journal* 2 (1977), 293–295.
- [21] KALOS, MALVIN; WHITLOCK, PAULA. *Monte Carlo Methods*. John Wiley and Sons, 1986.
- [22] KRITSKI, AFRÂNIO LINEU; CONDE, MARCUS; SOUZA, GILVAN. *Tuberculose - do ambulatório à enfermaria*. Atheneu, 1999.
- [23] MURPHY, BRIAN; SINGER, BENJAMIN; ANDERSON, SHOANA; KIRSCHNER, DENISE. Comparing epidemic tuberculosis in demographically distinct heterogeneous populations. *Mathematical Biosciences* 180 (2002), 161–185.

- 
- [24] MURRAY, CHRISTOPHER; SALOMON, JOSHUA. Using mathematical models to evaluate global tuberculosis control strategies. *Harvard Center for Population and Development Studies* (1998).
- [25] NASCIMENTO, DILENE RAIMUNDO DO. *Fundação Atauilho de Paiva - Liga brasileira contra a tuberculose: um século de luta*. Ed. Garamond/Faperj, 2002.
- [26] RODRIGUES, PEDRO CARVALHO. *Bioestatística*. Ed. UFF, 2002.
- [27] ROSS, RONALD. *The prevention of malaria*. John Murray, 1911.
- [28] ROSS, RONALD. Some a priori pathometric equations. *British Medical Journal* 1 (1915), 546–547.
- [29] ROSS, SHEPLEY. *Differential equations*. Xerox College Publishing, 1974.
- [30] SANCHEZ, MELISSA; BLOWER, SALLY. Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproductive rate: tuberculosis as an example. *American Journal of Epidemiology* 145 (1997), 1127–1137.
- [31] SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. *Situação da tuberculose no Brasil*. Ministério da Saúde, 2002.
- [32] STRUCHINER, CLÁUDIO. Introdução à dinâmica populacional das doenças transmissíveis. In *XXV Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional* (2002), Coraci Malta, Ed., pp. 7–26.
- [33] WAALER, HANTS. A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis. *American Review of Respiratory Diseases* 98 (1968), 591–600.
- [34] YANG, HYUN MO. *Epidemiologia matemática - estudos dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Ed. Unicamp, 2001.