

PROPAGAÇÃO DA MALÁRIA: É POSSÍVEL MODELAR ESSE PROBLEMA?

Gustavo Jorge Pereira e Suzinei Ap. S. Marconato

UNESP/Rio Claro

Nada melhor para motivar nossos alunos do que mostrar uma aplicação da teoria a ser desenvolvida. É assim que funciona o modelo matemático: é ótimo para incentivar, por exemplo, o estudo de equações diferenciais.

Neste artigo vamos falar do modelo do médico Ronald Ross, apresentado em um artigo de Alfred J. Lotka intitulado “Contribution to the analysis of malaria epidemiology”, publicado na revista *The American Journal of Hygiene*, da John Hopkins University, em 1923.¹

O médico Ronald Ross descobriu, em 1898, a forma de transmissão da malária, uma doença típica de países tropicais, provocada por protozoários parasitas que são transmitidos para o homem através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. O principal sintoma da doença é febre e o doente começa a sentir muito frio, seguido de fases de extremo calor. Dores de cabeça, náuseas, hemorragias e fadiga também são sintomas.

O modelo de Ross trata da propagação da malária em uma comunidade e o artigo de Lotka tornou-se célebre por ser uma das primeiras tentativas de modelagem matemática de uma epidemia e também porque foi muito usado pela Organização Mundial de Saúde para fazer avaliações durante as tentativas de erradicação da

malária em várias partes do mundo.

O modelo é dado por um sistema não linear de duas equações diferenciais ordinárias que será analisado através do estudo de estabilidade dos seus pontos de equilíbrio, indicando condições para a extinção da epidemia.

Para o modelo consideraram-se os seguintes parâmetros:

p : população humana;

p' : população de mosquitos;

z : população humana portadora do protozoário, mas não necessariamente doente;

z' : população de mosquitos portadores do protozoário, mas não necessariamente transmissores;

fz : população humana que desenvolveu malária;

$f'z'$: população de mosquitos portadores e transmissores do protozoário;

r : taxa de cura dos humanos (fração, por unidade de tempo, que deixa de ser portadora do protozoário);

b : número de picadas que o homem recebe por unidade de tempo;

b' : número de picadas que o mosquito dá por unidade de tempo;

M : taxa de mortalidade provocada pela malária nos indivíduos portadores de protozoário;

M' : taxa de mortalidade provocada pela malária nos mosquitos portadores de protozoário;

¹ Contribution to the analysis of malaria epidemiology. II. General part (continued). Comparison of two formulae given by Sir Ronald Ross. *American Journal of Epidemiology*, v. 3, supp. 1, p. 38–54, 1923.

t : tempo.

Considerando os parâmetros acima, com a hipótese adicional de que as populações de humanos e de mosquitos são fixas, o fato mais importante para a modelagem deste problema é que a taxa de crescimento de indivíduos portadores do protozoário se dá pelo número de novas infecções por unidade de tempo, menos o número de curas e o número de mortes causadas pela malária por unidade de tempo.

Observemos que, se o mosquito picar um humano, em média, b' vezes por unidade de tempo, então $f'z'$ mosquitos portadores e transmissores do protozoário darão $b'f'z'$ picadas infectadas (sobre humanos) por unidade de tempo e $\frac{p-z}{p}$ dessas picadas cairão sobre pessoas saudáveis. Assumindo que toda pessoa picada torna-se portadora do protozoário, então o número de novas infecções por unidade de tempo, na população humana, será $b'f'z' \cdot \frac{p-z}{p}$. Similarmente, se um humano for picado b vezes por unidade de tempo, o número de novas infecções entre os mosquitos será $b'fz \cdot \frac{p'-z'}{p'}$. Com estas considerações, o modelo de Ross é dado por:

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= \frac{b'f'z'}{p}(p-z) - rz - Mz \\ \frac{dz'}{dt} &= \frac{b'fz}{p'}(p'-z') - M'z'. \end{aligned} \quad (1)$$

O número de picadas tomadas pela população humana é igual ao número de picadas dadas pelos mosquitos, ou seja, $bp = b'p'$, ou ainda, $b = \frac{b'p'}{p}$. Usando isso e definindo as variáveis $x = z/p$ e $y = z'/p'$, as equações ficam

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -(M+r)x + bf'y - bf'xy \\ \frac{dy}{dt} &= b'fx - M'y - b'fxy, \end{aligned} \quad (2)$$

que reescreveremos como

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a_{11}x + a_{12}y + b_1xy \\ \frac{dy}{dt} &= a_{21}x + a_{22}y + b_2xy. \end{aligned} \quad (3)$$

para facilitar a manipulação simbólica.

Análise do modelo

Para a análise qualitativa deste modelo, necessitaremos de algumas definições e resultados preliminares.

Para iniciar, vamos lembrar o conceito de equação diferencial ordinária autônoma. Dados t um número real, D um subconjunto aberto de \mathbb{R}^n e $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ uma função contínua, chamamos de equação diferencial autônoma a toda relação da forma $\dot{x}(t) = f(x(t))$ ou, simplesmente, $\dot{x} = f(x)$, em que \dot{x} denota a derivada de x em relação a t . Uma função x é uma solução dessa equação diferencial sobre um intervalo $I \subset \mathbb{R}$ se x é uma função continuamente diferenciável no intervalo I , $x(t) \in D$ para todo $t \in I$ e x satisfaz $\dot{x} = f(x)$ em I . Caso seja acrescida a condição de que a solução deve passar por um ponto $x_0 \in D$ no instante t_0 , então temos um problema de valor inicial para a equação diferencial, que consiste em encontrar um intervalo I contendo t_0 e uma solução x da equação diferencial, com domínio em I e satisfazendo $x(t_0) = x_0$.

O primeiro grande problema ao resolver uma equação diferencial é ter garantias de existência e unicidade de solução. Neste sentido sabemos que, se f for contínua em D , então para todo $(t_0, x_0) \in \mathbb{R} \times D$, existe pelo menos uma solução do problema de valor inicial $\dot{x} = f(x)$, $x(t_0) = x_0$. Além disso, se f é localmente Lipschitziana na variável x , temos unicidade de solução.

Como nem sempre é possível, em equações não lineares como o modelo de Ross, encontrarem-se soluções de equações diferenciais expressas por combinações finitas de funções elementares, uma alternativa é entender suas soluções do ponto de vista qualitativo. Para isso, as soluções constantes desempenham um papel importante. É fácil mostrar que $x(t) = \bar{x}$ é uma solução constante se, e somente se, $f(\bar{x}) = 0$. Neste caso, \bar{x} é chamado de ponto de equilíbrio.

Diz-se que um ponto de equilíbrio \bar{x} é estável se toda solução começando perto do ponto de equilíbrio permanece em uma vizinhança de \bar{x} no decorrer do tempo. E que um ponto de equilíbrio \bar{x} é instável se não é está-

vel. Além do mais, diz-se que um ponto de equilíbrio é *assintoticamente estável* se soluções próximas de \bar{x} tendem, no futuro, ao ponto de equilíbrio.

No caso da modelagem de propagação da malária, a origem é um ponto de equilíbrio, que representa a ausência total de portadores do protozoário tanto na população humana quanto na população de mosquitos. Se a origem for assintoticamente estável, isso garantirá a extinção da propagação da doença, ao menos se forem suficientemente baixas as proporções das populações de humanos e de mosquitos portadoras do protozoário. Por outro lado, se a origem for instável haverá a possibilidade de que uma baixa proporção de contaminação se torne uma epidemia.

Pelo menos em torno do ponto de equilíbrio, sob algumas hipóteses, o comportamento qualitativo das soluções pode ser entendido por meio da análise da equação diferencial linear $\dot{x} = Df(\bar{x})x$, em que $Df(\bar{x})$ é a matriz Jacobiana de f no ponto \bar{x} . Por exemplo, um critério suficiente para que \bar{x} seja um equilíbrio assintoticamente estável é que os autovalores da matriz $Df(\bar{x})$ tenham parte real negativa ([1]). Genericamente, da teoria geral pode-se também afirmar que: *Se os autovalores da matriz $Df(\bar{x})$ tiverem todos parte real não nula então o tipo de estabilidade do ponto de equilíbrio para o sistema linear associado $\dot{x} = Df(\bar{x})x$ será o mesmo que para o sistema não linear $\dot{x} = f(x)$.* Basta, por exemplo, haver um autovalor com parte real positivo para podermos concluir que o equilíbrio é instável.

Agora vamos calcular os pontos de equilíbrio do sistema não linear dado pelo modelo de Ross e utilizar esses resultados para tirar conclusões a respeito do sistema.

Os dois pontos de equilíbrio são $(0,0)$ e (P,Q) , em que

$$P = -\frac{a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}}{a_{11}b_2 - a_{21}b_1}, Q = -\frac{a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}}{a_{22}b_1 - a_{12}b_2}. \quad (4)$$

Os denominadores das duas frações são, respectivamente, $(M+r)b'f + bb'ff'$ e $M'b'f' + bb'ff'$, logo ambos positivos. Portanto, se $a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0$ então P e Q são negativos, o que não tem significado biológico.

O sinal de $a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$ também será importante na determinação da estabilidade dos pontos de equilíbrio. Isso permitirá tirar conclusões em termos dos parâmetros originais do problema, pois

$$a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = (M+r)M' - bb'ff'. \quad (5)$$

Começemos pelo equilíbrio $(0,0)$, que tem matriz Jacobiana

$$Df(0) = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}.$$

Os autovalores são as soluções da equação característica

$$\lambda^2 - (a_{11} + a_{22})\lambda + (a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}) = 0,$$

que possui as raízes

$$\lambda_{1,2} = \frac{(a_{11} + a_{22}) \pm \sqrt{\Delta}}{2},$$

em que o discriminante

$$\begin{aligned} \Delta &= (a_{11} + a_{12})^2 - 4(a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}) \\ &= (a_{11} - a_{22})^2 + 4a_{12}a_{21} \end{aligned} \quad (6)$$

é, pela segunda expressão, sempre positivo, pois $a_{12} = bf'$ e $a_{21} = b'f$ o são. Isso implica que os autovalores de $Df(0)$ são reais.

No caso em que $a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} < 0$ a primeira equação em (6) implica $\sqrt{\Delta} > |a_{11} + a_{22}|$, resultando em autovalores reais com sinais diferentes. Portanto, neste caso, o ponto de equilíbrio $(0,0)$ é instável.

Se, por outro lado, $a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0$, então $\sqrt{\Delta} < |a_{11} + a_{22}|$. Como $a_{11} = -(M+r)$ e $a_{22} = -M'$, então $a_{11} + a_{22} < 0$ e também $a_{11} + a_{22} + \sqrt{\Delta} < 0$, resultando que os dois autovalores são reais e negativos. Neste caso, o ponto de equilíbrio $(0,0)$ é assintoticamente estável.

Agora olhemos para o ponto de equilíbrio (P,Q) , que tem matriz Jacobiana

$$Df(P,Q) = \begin{pmatrix} a_{11} + b_1Q & a_{12} + b_1P \\ a_{21} + b_2Q & a_{22} + b_2P \end{pmatrix}.$$

Para explicitar a equação característica

$$\lambda^2 - \text{tr } Df(P,Q) \lambda + \det Df(P,Q) = 0,$$

primeiro achamos

$$\det Df(P, Q) = -(a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21})$$

e também

$$\text{tr } Df(P, Q) = a_{11} + a_{22} + b_1Q + b_2P.$$

Essa última expressão pode ser deixada em forma mais conveniente, bastando mostrar as identidades

$$\frac{a_{11}}{Q} + \frac{a_{12}}{P} = -b_1$$

e

$$\frac{a_{21}}{Q} + \frac{a_{22}}{P} = -b_2$$

e usá-las para substituir b_1 e b_2 , de maneira a obter

$$\text{tr } Df(P, Q) = -a_{12} \left(\frac{Q}{P} \right) - a_{21} \left(\frac{P}{Q} \right).$$

Dessa expressão, em particular, $\text{tr } Df(P, Q) < 0$. Se Δ é o discriminante da equação característica, então, após manipulação algébrica,

$$\Delta = \left(a_{12} \frac{Q}{P} - a_{21} \frac{P}{Q} \right)^2 + 4a_{11}a_{22}.$$

Como a_{11} e a_{22} são ambos negativos, resulta que Δ é positivo, o que por sua vez implica que os autovalores de $Df(P, Q)$ são reais. Por causa do sinal negativo de $\text{tr } Df(P, Q)$ o termo de grau 1 da equação característica é positivo, implicando que pelo menos um autovalor é negativo. Com a hipótese adicional de que $a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$ seja negativo, que é a condição para que P, Q tenham sentido biológico, resulta que $\sqrt{\Delta} < |\text{tr } Df(P, Q)|$ e, portanto, que os autovalores são ambos negativos, implicando que (P, Q) é assintoticamente estável.

Usando (5), podemos assim resumir os resultados obtidos: se $(M + r)M' > bb'ff'$ então a origem é assintoticamente estável e não há nenhum outro equilíbrio de coordenadas não negativas; se $(M + r)M' < bb'ff'$ então a origem é instável e existe um outro equilíbrio (P, Q) que é assintoticamente estável. Ou seja, dependendo da relação entre os parâmetros, a epidemia pode ser extinta naturalmente ou pode estabilizar com incidência em um percentual constante da população.

Evidentemente seria necessário analisar o comportamento qualitativo das soluções nos dois casos para garantir que outros tipos de solução, como órbitas periódicas ou soluções indo a infinito, não aconteçam. Mas esse é assunto para uma outra oportunidade.

Referências

- [1] Hale, J. K.; Koçak, H. *Dynamics and bifurcations*. New York: Springer, 1991.
- [2] Hale, J. K. *Ordinary differential equations*. New York: John Wiley & Sons, 1969.
- [3] Figueiredo, D. G.; Neves, A. F. *Equações diferenciais aplicadas*. Rio de Janeiro: IMPA, 2007. (Coleção Matemática Universitária)

Gustavo Jorge Pereira
pereirajg07@yahoo.com.br

Suzinei Marconato
sasmarc@rc.unesp.br