Daniel Rodrigues da Silva

Um modelo matemático para avaliação do impacto da temperatura na evolução da virulência

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Patologia
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Massad

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Daniel Rodrigues da
Um modelo matemático para avaliação do impacto da temperatura na evolução da virulência / Daniel Rodrigues da Silva. -- São Paulo, 2010.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Patologia.
Orientador: Eduardo Massad.

Descritores: 1.Virulência 2.Temperatura ambiente 3.Modelos matemáticos 4.Simulação por computador 5.Número básico de reprodução

USP/FM/DBD-198/10

Daniel Rodrigues da Silva

Um modelo matemático para avaliação do impacto da temperatura na evolução da virulência

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Patologia
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Massad

São Paulo
2010

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a **Jesus Cristo** que disse "Eu sou o Alfa e o Ômega, o Primeiro e o Último, o Princípio e o Fim"(*Apocalipse 22:13*). De fato, Ele é o princípio de todas as coisas e também o foi neste trabalho, pois se Ele não fora o que é, o trabalho não teria sequer iniciado.

Agradeço ao Professor Doutor Eduardo Massad que prontamente me recebeu como seu aluno para fazermos juntos este trabalho e, mais do que isto, participou ativamente na elaboração do mesmo.

Agradeço a minha esposa Lucianna que me apoiou sempre e também ao meu filho Gabriel que me trouxe alegria e inspiração.

Em último lugar, também agradeço a **Jesus Cristo** que, repito, disse "Eu sou o Alfa e o Ômega, o Primeiro e o Último, o Princípio e o Fim". De fato, Ele é o fim de todas as coisas, pois como disse o apóstolo Paulo "Deus fará convergir Nele todas as coisas, tanto as que estão na Terra quanto as que estão no Céu"*(Efésios 1:10)* e, sem Ele este trabalho não teria chegado ao fim.

Sumário

1 Introdução **1**

1.1 O Aquecimento Global e as Doenças Transmitidas por Insetos 1

1.2 Virulência 4

1.3 A Epidemiologia e a Matemática 6

1.4 Reprodutibilidade basal da infecção, R_0 8

1.5 O Operador Próxima Geração 11

1.6 Hipóteses 14

2 Objetivos **17**

3 Métodos **18**

3.1 O modelo matemático 18

3.2 Pontos de Máximo, Mínimo e Sela 25

3.3 Autovalores e Autovetores Dominantes 27

3.4 Métodos Computacionais Matemáticos 29

4 Resultados **31**

4.1 Primeira Simulação 32

4.1.1 Discussão da Primeira Simulação 38

4.2 Segunda Simulação 38

4.2.1 Discussão da Segunda Simulação 43

4.3 Terceira Simulação 44

4.3.1 Discussão da Terceira Simulação 50

4.4 Quarta Simulação 51

4.4.1 Discussão da Quarta Simulação 56
4.5 Evidências Empíricas 57

5 Discussão **60**

6 Conclusão **65**

Anexos **68**

Referências **77**

Resumo

O fenômeno do aumento global da temperatura é uma realidade inquestionável. Tendo em vista tal cenário, acredita-se que haverá uma expansão geográfica (migração de populações humanas) e um aumento na incidência de infecções tropicais. No entanto, a tendência de aumento da severidade destas infecções como função do aumento da temperatura ainda é desconhecida.

Suponha que duas cepas de um dado parasita estejam competindo pelo mesmo hospedeiro. É possível mostrar que, em geral, a cepa com uma estratégia evolucionária estável, isto é, aquela que vence a competição, é aquela com maior valor de reprodutibilidade basal. Queremos saber quais combinações de temperatura ambiental T e virulência V maximizam $R_0(T, V)$. Para isto calculamos o plano tangente ao ponto máximo (ou a uma região de máximo) e analisamos as respectivas curvas de nível. Para tanto, calculamos o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} &= 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} &= 0 \end{cases} \tag{1}$$

Agora, consideremos o caso de uma infecção transmitida por um vetor. Demonstramos que, neste caso, o aumento na Virulência do parasita está associada ao aumento na Temperatura. Esta hipótese é embasada por evidências empíricas de dengue hemorrágica em Singapura que vem aumentando sua virulência à medida em que há um aumento observado da temperatura local nos últimos anos.

Palavras chaves: Modelos Matemáticos, Virulência, Temperatura ambiente, Simulação por computador, Número Básico de Reprodução.

Summary

The phenomenon of global increase of the temperature is reality unquestionable. In this case, it is expected that the increase in the global temperature will lead to an expansion of the geographical spread and to an increase in the incidence of tropical infections. However, the trend in severity of those infections as a function of the increase in the temperature is still unknown. Suppose that two strains of a given parasite are competing for the same host. It is possible to demonstrate that, in general, the strain with an evolutionary stable strategy, that is, the one that wins the competition, is the one with the highest value of R_0. We want to know which combination of environmental temperature T and virulence V maximizes $R_0(T, V)$. For this we calculate the tangent plane to the maximum point, that is

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} = 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} = 0 \end{cases} \tag{2}$$

Now, let us consider the case of a vector-borne infection. We demonstrate, in this case, that the increase in temperature is associated with an increase in the parasite virulence. This hypothesis is supported by empirical evidence from dengue hemorrhagic fever in Singapore, which is increasing its virulence along with the increase in the local temperature observed in the last years.

Keywords: Virulence, Temperature, Mathematical models , Computer simulation, basic reproduction number.

Capítulo 1

Introdução

1.1 O Aquecimento Global e as Doenças Transmitidas por Insetos

O aquecimento global, aumento da temperatura em escala mundial, tem preocupado a comunidade científica cada vez mais - atualmente, esta preocupação tem extrapolado o meio científico e tem chegado à população que está cada vez mais ciente do problema através de noticiários de tv, rádio, jornais e outros.

Credita-se o aquecimento global, principalmente, ao uso de combustíveis fósseis e outros processos em nível industrial que levam à acumulação na atmosfera de gases propícios ao Efeito Estufa, tais como o Dióxido de Carbono, o Metano, o Óxido de Azoto e os CFCs.

Há uma crescente expectativa de que com as mudanças globais no clima haverá sérios distúrbios sociais, tais como: movimento de populações humanas migrando de sua região de origem à procura de regiões com climas mais amenos, dificuldades econômicas e degradação ambiental (McMichael, AJ. et al. 2006).

Em particular, a área da saúde pública deverá sofrer graves impactos causados por tempestades severas, inundações, expansão das áreas desérticas e aumento do nível do mar.

Em parte, o impacto do clima sobre as doenças causadas por insetos deve-se ao fato destes serem pecilotermos (seres cuja temperatura corporal varia de acordo com a temperatura ambiente) e por este motivo estão sujeitos às flutuações da temperatura para seu desenvolvimento, reprodução e dinâmica populacional. Também pode haver uma interação da temperatura com a umidade dentro do vetor de forma a influenciar a sobrevivência do patógeno (Patz, JA. and Olson, SH. 2006).

A sazonalidade e quantidade de precipitações em determinada área podem também influenciar fortemente a disponibilidade de locais de procriação de mosquitos, o que também causaria influência na população de vetores.

A mudança do clima ainda pode afetar a distribuição e a abundância de espécies hospedeiras, o que por sua vez, afetaria a dinâmica populacional do vetor e a transmissão da doença (Kenneth et al. 2008).

A seguir listamos apenas algumas doenças que são transmitidas por mosquitos e seus principais fatores de influência:

- Malária: temperatura, chuvas, umidade.
- Dengue: temperatura e chuvas.
- Febre Amarela: temperatura e chuvas.

Há evidência suficiente de que a variação do clima afetará a reprodução, desenvolvimento, dinâmica populacional e habilidade de vetores portadores de

patógenos em transmitir doenças.

Destas doenças, destacamos aqui a Malária que é um bom cenário de como o impacto da mudança de clima afeta rapidamente as condições sociais, econômicas e epidemiológicas em uma população humana, pois o papel do clima como causador de mudanças no padrão de distribuição da Malária é bem conhecido.

Variações no número de casos de malária foram relacionadas ao padrão do tempo no Kênia, Madagascar e Etiópia (Githeko, AK. and Ndegawa, W. 2001 citado por Kenneth et al. 2008).

A relação entre o aumento de casos de malária e variáveis climáticas também foi feita no sul da África e é bem conhecido o impacto do fenômeno "El Niño"' em partes do sul da Ásia, África e América do Sul (Bouma, MJ. and Dye C. 1997 citado por Kenneth et al. 2008).

Embora a maioria das doenças causadas por insetos sejam doenças tropicais, tais como a dengue e a febre amarela, elas também têm ocorrido em áreas temperadas da América do Norte, como Filadélfia, Nova Iorque e Boston (Reiter, P. 2001).

Considerando tal cenário, há uma crescente expectativa de que nas próximas décadas haverá um aumento na incidência de infecções tropicais ao redor do planeta à medida em que, como já constatado, está havendo um aumento global de temperatura.

No entanto, a tendência de aumento da severidade destas infecções como função do aumento da temperatura ainda é desconhecida. Portanto, neste trabalho nos propomos a mostrar matematicamente que, sob certas condições iniciais, de fato deverá haver nas próximas décadas um recrudescimento na malignidade destas infecções.

1.2 Virulência

A literatura especializada (Day 2002a) define virulência de muitas doenças medindo os casos de mortalidade ou medidas relacionadas, tais como duração média de vida do hospedeiro ou dose letal, que está diretamente relacionada à mortalidade instantânea induzida pelo parasita.

Neste estudo, assumimos virulência como a capacidade do parasita se replicar dentro do hospedeiro no sentido de que, quanto maior a virulência do parasita, maior seu poder de matar o hospedeiro. Isto é assumido como sendo diretamente relacionado à taxa de mortalidade instantânea e indiretamente relacionada à taxa de recuperação do hospedeiro.

A evolução da virulência tem sido por décadas objeto de análise formal (Anderson e May 1981 ; Massad 1987 ; Ewald 1994 ; Levin 1996 ; Day 2001 ; Day 2001a ; Day 2002b ; Day 2002 ; Lively 2006 ; Day et al. 2007).

Trabalhos teóricos tem mostrado que parasitas desenvolvem níveis intermediários de virulência (Anderson e May 1981 ; Levin e Pimentel 1981 ; May e Anderson 1983 ; Bremermann e Pickering 1983 ; Massad 1987 ; Frank 1996).

Estes níveis intermediários de virulência tem sido atribuídos a uma troca entre a replicação dentro do hospedeiro por um parasita e o efeito negativo que tal replicação tem na transmissão entre hospedeiros (Lively 2006).

Nos casos onde a replicação dentro do hospedeiro aumenta a mortalidade do hospedeiro, a virulência tende a decrescer, enquanto que nos casos onde a replicação dentro do hospedeiro implica uma transmissibilidade maior, a virulência tende a

aumentar (Massad 1987).

A ecologia de virulência, de qualquer forma, tem recebido pouca atenção, em particular, o impacto de fatores climáticos em virulência parasitária (Lively 2006 ; Sutherst 1998).

No caso de infecções transmitidas por um vetor, o clima tem sido apontado como o agente mais significativo de doenças (Sutherst 1998). Isto é particularmente significativo atualmente quando importantes mudanças globais na temperatura estão ocorrendo a uma taxa dramática (Sutherst 2004).

Se, por um lado, o efeito do aquecimento global depende de interações complexas entre população hospedeira humana e o agente causador de infecção, por outro lado, o aquecimento global certamente afetará a abundância e distribuição de vetores causadores de doenças (Kharnis e Nettleman 2005).

De qualquer forma, o impacto do aumento na temperatura na virulência de vetores parasitas ainda é desconhecido.

Neste trabalho, propomos um modelo matemático para avaliar o impacto do aumento da temperatura na evolução da virulência. O modelo é proposto para infecções causadas por um vetor (Forattini et al. 1993 e 1995) e assume que o parâmetro de transmissão é dependente da temperatura e a taxa de remoção é dependente da virulência do parasita. A exceção é a probabilidade de um vetor adquirir a infecção de um hospedeiro infeccioso, que é assumido como dependente da virulência.

O objetivo do modelo é responder a questão que combina temperatura ambiente T e virulência V e maximiza $R_0(T, V)$. Para isto, calculamos o plano tangente ao ponto de máximo de $R_0(T, V)$, isto é, por (Day 2001a):

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} &= 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} &= 0 \end{cases} \tag{1.1}$$

O modelo propõe que o aumento na temperatura está associado com um aumento na virulência do parasita. Esta hipótese é embasada por evidências empíricas da dengue hemorrágica em Singapura, que tem tido um aumento na virulência à medida que está havendo um aumento de temperatura local nos últimos anos.

1.3 A Epidemiologia e a Matemática

A modelagem matemática de doenças transmissíveis teve início graças a profissionais da área da saúde pública. Historicamente, é aceito como ponto de partida para a modelagem matemática aplicada à epidemiologia o trabalho de Daniel Bernoulli (1700 - 1782), matemático suiço, membro de família de matemáticos, físicos e filósofos que foi o primeiro a utilizar um modelo matemático, em 1760, para avaliar a eficácia das técnicas de vacinação vigentes na época.

Já em 1825, Alexandre Louis P.C. (1787 - 1872), médico e matemático, publica em Paris um estudo estatístico em que avalia uma população de 1960 pessoas com tuberculose (Starobinsky 1967). A abordagem de uma doença pelo "método matemático" influenciou o desenvolvimento dos primeiros estudos de morbidade na Inglaterra e nos Estados Unidos de onde se origina a saúde pública (Lilienfeld 1980).

Entre 1900 e 1935, profissionais da saúde pública como Sir Ross, R. ; Hamer, W. H. ; Kermack, W. O. e McKendrick, A. G. introduziram os fundamentos dos modelos compartimentais.

Sir Ronad Ross formulou um modelo matemático que previu que o surto da

malária podia ser evitado se a população de mosquitos fosse reduzida abaixo de um determinado nível e isto conduziu a notáveis sucessos no controle da malária (Brauer 2002).

Em 1906, W. H. Hamer postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos. Este postulado, hoje conhecido como o princípio de ação das massas (Massad 1996), tornou-se um dos mais importantes conceitos da epidemiologia matemática. Este conceito é traduzido pela idéia de que a disseminação da epidemia em uma população é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis pela densidade de indivíduos infecciosos. O princípio de Hamer foi originalmente formulado através de um modelo de tempo discreto, mas em 1908, Sir Ronald Ross o generalizou para tempo contínuo em seus trabalhos sobre a dinâmica da malária.

Em 1927, W. O. Kermack e A. G. McKendrick estenderam a teoria com o princípio do limiar, estabelecendo que a introdução de indivíduos infecciosos em uma comunidade não pode levar a um surto epidêmico a menos que a densidade de indivíduos suscetíveis esteja acima de um certo valor crítico. Este princípio, em conjunto com o princípio de ação das massas, constitui a base da epidemiologia matemática moderna (Anderson 1991).

A tendência à matematização da epidemiologia recebe um reforço considerável na década de 70 quando modelos matemáticos de distribuição de inúmeras doenças são então propostos (Frauenthal 1980).

A partir destes estudos e com o grande avanço obtido pelo conhecimento biológico durante as décadas subsequentes, a epidemiologia matemática desenvolveu-se e cresceu rapidamente, generalizando os modelos determinísticos iniciais e propondo novos modelos estocásticos que, com a tecnologia da computação, ganham cada vez mais generalidade e confiabilidade.

Em geral, tem-se feito muito esforço para elaborar modelos mais realísticos, o que por sua vez gera modelos cada vez mais complexos, os quais muitas vezes não apresentam solução analítica. Para a solução destes modelos mais complexos, a ferramenta matemática utilizada são os métodos numéricos computacionais que tem se mostrado muito úteis na resolução de tais problemas.

1.4 Reprodutibilidade basal da infecção, R_0

O principal parâmetro relacionado à intensidade de transmissão de uma infecção é o chamado **reprodutibilidade basal da infecção,** R_0, definido por Macdonald (1952) como o número médio de novos casos de infecções produzidas por um único indivíduo infectante em uma população totalmente suscetível, ao longo de seu período de infecciosidade.

Nas últimas três décadas, R_0 tem sido a principal ferramenta matemática utilizada na maioria dos artigos científicos que trabalham com modelagem matemática para o estudo de propagação de doenças infecciosas.

A função R_0 citada acima foi originalmente desenvolvida para o estudo demográfico de composição de populações (Bockh 1886; Sharp and Lotka 1911; Dublin and Lotka 1925; Kuczynski 1928). Esta função também é utilizada em ecologia para estudar o crescimento populacional em uma determinada região geográfica.

Tanto em demografia quanto em ecologia, R_0 tem interpretação análoga ao número médio de filhos que uma fêmea gera durante seu período fértil, após atingir a maturidade sexual.

Quando comparada à aplicação em demografia e ecologia, a aplicação de R_0

à epidemiologia é relativamente incipiente, mesmo assim, o parâmetro tem sido utilizado com muito mais frequência do que o é naquelas áreas da ciência.

No início dos anos 50, R_0 foi estudado independentemente do contexto original para modelar matematicamente a malária (Macdonald 1952). Neste contexto, R_0 é uma função da densidade populacional do vetor relacionada com a população de hospedeiros. Este parâmetro, R_0, hoje em dia, é amplamente utilizado em estudos de doenças infecciosas e mais recentemente ainda, em modelos de dinâmica de populações.

Mais precisamente em 1952, Macdonald apresenta seu artigo cuja finalidade era resolver o problema de um sistema envolvendo um vector (mosquito *anopheles*) e um hospedeiro (homem).

O modelo proposto por Macdonald assume como um caso índice um hospedeiro humano. Em seguida, busca-se responder à seguinte questão: quantas infecções secundárias este caso índice produz em seu período infeccioso.

Para responder tal pergunta, considere o seguinte modelo:

Seja N_v o número de vetores (mosquitos) fêmeas e seja a a taxa média diária de picadas que um mosquito fêmea inflinge a uma população humana. Então, o número de picadas em uma população humana por unidade de tempo será aN_v .

Agora, seja N_h o tamanho da população de humanos, r a taxa de remoção da condição infectante na população humana e c a probabilidade de que um mosquito ao picar um humano contraia a infecção. Então, o caso índice produz a seguinte expressão para o número de novos mosquitos infectados:

$$\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c$$

Agora, seja $\frac{1}{\mu}$ a expectativa média de vida de um mosquito, b a probabilidade de um humano ser infectado após ser picado por um mosquito infectado, τ o período extrínseco de incubação do parasita e $e^{-\mu\,\tau}$ a fração da população de mosquitos infectados que sobrevive durante todo o seu período de incubação, τ. Então o número médio de novos casos de humanos infectados por um vetor é:

$$a\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau}$$

Então aqueles

$\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c$ mosquitos infectados, produzem:

$a\,\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau}$ novos casos de humanos infectados na primeira geração.

Portanto, a expressão para R_0 dada por [47], fica:

$$R_0 \;=\; a\,\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau} \tag{1.2}$$

Agora, fazendo:

$m \;=\; \frac{N_v}{N_h}$ e $r \;=\; \alpha \,+\, \gamma,$

onde α é a taxa média de mortalidade em humanos, γ é a taxa média de recuperação dos humanos e m é o número de mosquitos para cada humano. Então, 1.2 fica:

$$R_0 \;=\; \frac{m\,a^2\,b\,c\,e^{-\mu\,\tau}}{(\alpha \,+\, \gamma)\,\mu} \tag{1.3}$$

Esta é efetivamente a expressão que será utilizada em nossas simulações.

Daí, temos que:

- se $R_0 < 1$, cada indivíduo infectado produz em média menos do que um novo indivíduo infectado e, portanto, a infecção não subsistirá na população, ou seja, a infecção se extinguirá ao longo do algum tempo, ou ainda, o parasita desaparecerá da população.

- se $R_0 > 1$, o parasita será capaz de invadir a população suscetível, podendo eventualmente infectar toda a população, se não controlado.

Este comportamento limite de R_0 é um conceito muito importante e útil. Por exemplo, em uma infecção endêmica podemos determinar quais medidas de controle e em que magnitude estas medidas seriam mais efetivas e isto seria de uma utilidade enorme em saúde pública.

A magnitude de R_0 também é utilizada para avaliar o risco de uma epidemia ou pandemia em doenças infecciosas (Heffernan 2005).

1.5 O Operador Próxima Geração

Dickman et al. [22] propõem uma nova definição para R_0 baseada na teoria dos auto-valores dominantes de um operador denominado por eles "**Operador Próxima Geração**", o qual nesta seção será denominado **OPG**.

Faremos uma comparação entre o modelo proposto por Dickman et al e o

clássico modelo de Macdonald.

A seguir é descrito o OPG para o caso de um vetor e um hospedeiro, do qual um bom exemplo é a malária. Neste caso, o OPG reduz-se à matriz 2x2:

$$OPG = \begin{bmatrix} A_{v\to v} & A_{v\to h} \\ A_{h\to v} & A_{h\to h} \end{bmatrix} \tag{1.4}$$

Os elementos da matriz têm a seguinte interpretação:

$A_{v\to h}$ significa o número de humanos infectados gerado por um único vetor durante seu período infeccioso,
$A_{h\to v}$ o número de vetores infectados gerado por um único humano durante seu período infeccioso e, semelhantemente, para $A_{v\to v}$ e $A_{h\to h}$. Com a definição acima, vê-se claramente, que:

$$A_{v\to v} = A_{h\to h} = 0$$

.

$$A_{v\to h} = a\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau}$$
$$A_{h\to v} = \frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c$$

Ou seja:

$$OPG = \begin{bmatrix} 0 & a\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau} \\ \frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c & 0 \end{bmatrix} \tag{1.5}$$

Desta forma, o OPG é o produto médio de todas as possíveis progressões da infecção dentro de um hospedeiro e portanto pode conter algum processo que pode influenciar a passagem de material infeccioso para outros. Agora, calculemos os autovalores de OPG:

$$det\left(\begin{bmatrix} -\lambda & a\,\dfrac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau} \\ \\ \dfrac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c & -\lambda \end{bmatrix}\right) = 0 \;\Rightarrow$$

$$\Rightarrow \lambda^2 - a\,\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau} = 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \lambda^2 = a\,\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \lambda = \pm\sqrt{a\,\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau}}$$

Então, pela teoria dos autovalores dominantes [16], temos:

$$R_0^{OPG} = \lambda = \sqrt{a\,\frac{a\,N_v}{r\,N_h}\,c\,\frac{1}{\mu}\,b\,e^{-\mu\,\tau}} \tag{1.6}$$

Ou, conforme 1.3:

$$R_0^{OPG} = \sqrt{\frac{m\,a^2\,b\,c\,e^{-\mu\,\tau}}{(\alpha + \gamma)\,\mu}} \tag{1.7}$$

que é a raiz quadrada do R_0 de Macdonald. Daí, por [22] segue que:

se $R_0^{OPG} < 1$, a doença não consegue invadir a população hospedeira e

se $R_0^{OPG} > 1$, a doença consegue invadir a população hospedeira.

1.6 Hipóteses

O fundamento da epidemiologia matemática está em hipóteses matemáticas que visam quantificar a interação biológica entre hospedeiro e parasita.

Como exemplo, consideremos uma virose (Yang 2001): neste caso, a epidemiologia matemática se desenvolve a partir do conhecimento do fenômeno de replicação, a forma da transmissão, força da infeccção, a interação entre vírus e hospedeiro, etc.

De posse de tais conhecimentos sobre o fenômeno em questão, faz-se algumas hipóteses no intuito de quantificar a relação hospedeiro-parasita. Desta forma, Yang (2001) diz:

"não existe um modelo matemático definitivo que retrate fidedignamente a interação hospedeiro-parasita; ao contrário, existe uma constante interação entre os avanços do conhecimento biológico a respeito do vírus e dos indivíduos e os modelos propostos".

E ainda, Gerhardt (2004) diz:

A disseminação de uma doença infecciosa envolve não só fatores relacionados à doença, tais como: agente infeccioso, o modo de transmissão, o período latente,

o período infeccioso, suscetibilidade e resistência, mas também fatores geográficos, econômicos, demográficos, culturais e sociais. Entendendo bem as características de transmissão dessas doenças infecciosas em comunidades, regiões e países pode-se conduzir melhores abordagens que diminuam a sua transmissão.

Como um exemplo mais geral, considere o modelo clássico em Epidemiologia denominado **SIR**. Este modelo é um modelo compartimental baseado no princípio da ação de massas, citado acima. O modelo parte das seguintes proposições:

- Um ou mais indivíduos infectados são introduzidas em uma população suscetível.
- A doença se espalha pelo contato entre indivíduos infectados e suscetíveis.
- Cada indivíduo infectado passa por um período de doença e depois é removido da população de doentes, ou por recuperação ou por morte.
- Conforme a epidemia se espalha, o número de indivíduos suscetíveis tende a diminuir.
- Dado que o período da epidemia é curto em relação ao tempo de vida dos indivíduos, a população pode ser considerada contante, exceto a relacionada à mortalidade devido à doença.

A partir destas proposições, temos o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial S}{\partial t} &= -a\,S\,I + c\,(I + R) \\[2ex] \dfrac{\partial I}{\partial t} &= a\,S\,I - b\,I - c\,I \\[2ex] \dfrac{\partial R}{\partial t} &= b\,I - c\,R \end{cases} \tag{1.8}$$

onde S, I e R representam respectivamente as populações de suscetíveis, infectados e recuperados, **a** é o coeficiente de transmissão, **b** é o coeficiente de recuperação e **c** é o coeficiente de mortalidade. Assume-se aqui que indivíduos recuperados estão

imunes e os infectados são automaticamente infectantes.

Nos modelos epidemiológicos clássicos, um parâmetro essencial é o valor de reprodutividade basal, R_0, que é o número de infecções secundàrias produzido por um único indivíduo infectante em uma população totalmente suscetível, como descrito acima. Portanto, R_0 indica em que condições a doença se propaga na população: se um indivíduo infectado consegue provocar mais que um novo caso, $R_0 > 1$, a doença se propaga. Por outro lado, quando $R_0 < 1$, então a doença se extingue.

Este parâmetro tem grande importância na epidemiologia, pois o esforço de se controlar ou erradicar uma doença está intimamente relacionado a ele. Em se tratando de epidemiologia matemática, o valor de reprodutividade basal é essencialmente uma grandeza matemática, sendo que o seu valor pode ser derivado da força de infecção (Yang 2001).

Capítulo 2

Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar a partir de modelos matemáticos o impacto do aumento da temperatura global na taxa da virulência que, neste contexto, é a capacidade que o parasita tem de se replicar dentro do hospedeiro, assumindo que quanto maior a virulência do parasita, maior será seu poder de matar o hospedeiro.

Objetivos Específicos

Avaliar o impacto do aumento da temperatura global na taxa de virulência utilizando as seguintes ferramentas matemáticas:

- Cálculo Diferencial e Integral
- Equações Diferenciais
- Simulação Numérica
- Software Matemático: Maple e Mathematica

Capítulo 3

Métodos

3.1 O modelo matemático

O principal parâmetro relacionado à intensidade de transmissão de uma infecção é o chamado **reprodutibilidade basal da infecção,** R_0, definido por (Macdonald 1952) como o número médio de novos casos de infecções produzidas por um único indivíduo infectante em uma população totalmente suscetível. Nas últimas duas décadas, R_0 tem sido a principal ferramenta matemática utilizada na maioria dos artigos científicos que trabalham com modelagem matemática para o estudo de propagação de doenças infecciosas. Desta definição, verifica-se imediatamente que:

se $R_0 < 1$, cada indivíduo infectado produz em média menos do que um novo indivíduo infectado e, portanto, concluimos que a infecção não subsistirá na população, ou seja, a infecção se extinguirá ao longo do algum tempo, ou ainda, o parasita desaparecerá da população.

se $R_0 > 1$, o parasita será capaz de invadir a população suscetível, podendo eventualmente infectar toda a população, se não controlado.

Este comportamento limite de R_0 é um conceito muito importante e útil.

Por exemplo, em uma infecção endêmica podemos determinar quais medidas de controle e em que magnitude estas medidas seriam mais efetivas e, isto seria de uma utilidade enorme em saúde pública.

A magnitude de R_0 também é utilizada para avaliar o risco de uma epidemia ou pandemia em doenças infecciosas (Heffernan 2005).

O modelo que vamos utilizar para nossas simulações é aquele proposto por Macdonald (1952) que é dado por:

$$R_0 = \frac{m\, a^2\, b\, e^{(-\mu\, \tau)}}{r\, \mu} \tag{3.1}$$

onde:

m = densidade da população de mosquitos em relação ao homem.

a = taxa média de picadas de um mosquito em um dia.

b = suscetibilidade do hospedeiro.

μ = taxa de mortalidade do mosquito.

τ = período extrínseco de incubação do parasita (em dias).

r = taxa de recuperados.

Agora, ao invés de recuperados daremos a este grupo uma designação mais geral, ou seja, no lugar de recuperados usaremos o termo **removidos** e então somaremos a este grupo também uma determinada taxa de mortalidade em humanos, α, além de uma taxa efetiva de recuperação em humanos, γ. Com esta hipótese, o novo grupo chamado removidos é dado por:

$$r = \gamma + \alpha$$

Também acrescentamos neste modelo uma outra variável, **c**, que definimos como a probabilidade de infecção do mosquito pelo homem.

Assim, propomos um modelo um pouco mais geral que aquele da equação (3.1) acima:

$$R_0 = \frac{m\, a^2\, b\; c\, e^{(-\mu\, \tau)}}{(\gamma\, +\, \alpha)\, \mu} \tag{3.2}$$

Por generalidade, consideraremos os termos infecciosos como dependentes da temperatura, exceto as probabilidades de infecções para humanos b, e para mosquitos c, sendo este dependente da virulência V e aquele, constante.

Também temos que a taxa de remoção da condição de infecção é composta por termos dependentes da virulência V.

A seguir, apresentaremos mais detalhadamente cada função proposta para compor R_0:

A função m(T)

m(T): Esta função modela matematicamente a densidade de mosquitos em relação ao homem. É bem sabido que este parâmetro é fortemente dependente da temperatura ambiente, no sentido de que, quanto maior a temperatura, maior é a abundância de mosquitos acima de um certo nível de temperatura (Massad e Forattini, 1998). Sendo m_0 a densidade inicial de mosquitos e k_1 uma constante do modelo, então a função m(T) será assumida como:

$$m(T)\, =\, m_0\, (1\, -\, e^{-k_1\, T}) \tag{3.3}$$

Na sequência, são apresentados os gráficos de **m(T)** para dois valores de k_1 e $m_0\, =\, 100$

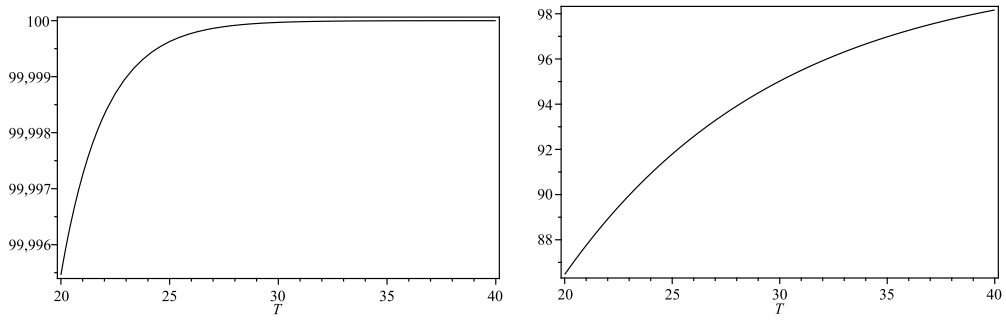

Figura 3.1: $m_0 = 100$, $k_1 = 0.5$, $k_1 = 0.1$, respectivamente

A função a(T)

a(T): Esta função modela matematicamente a taxa média diária de picadas de um mosquito (vetor). Este parâmetro também é assumido como função da temperatura ambiente baseado no fato de que a circulação no sangue é acelerada por um aumento na temperatura (Bates, 1947). Sejam a_0 um número inicial de picadas e k_2 um constante do modelo, então a função a(T) é dada por:

$$a(T) = a_0 \, (1 - e^{-k_2 \, T}) \tag{3.4}$$

Gráficos de **a(T)** para dois valores de a_0 e $k_2 = 0.25$

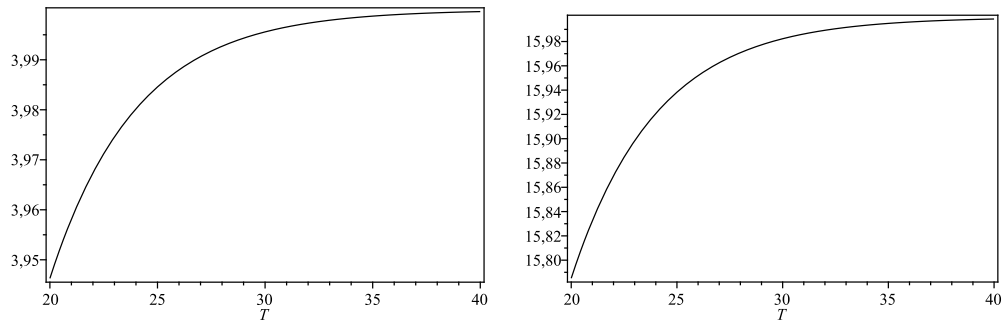

Figura 3.2: $k_2 = 0.25$, $a_0 = 2$, $a_0 = 4$, respectivamente

A função $\tau(T)$

$\tau(T)$: Esta função modela matematicamente o período extrínseco de incubação do parasita. Desde 1940 é bem sabido que este parâmetro é fortemente dependente da

temperatura (Stratman-Thomas, 1940). Sejam τ_0 um período inicial de incubação e k_3 uma constante do modelo, então a função será assumida como:

$$\tau(T) = \tau_0 \, (e^{-k_3 \, T}) \tag{3.5}$$

Na sequencia são apresentados os gráficos de $\tau(T)$ para dois valores de τ_0 e $k_3 = 0.02$

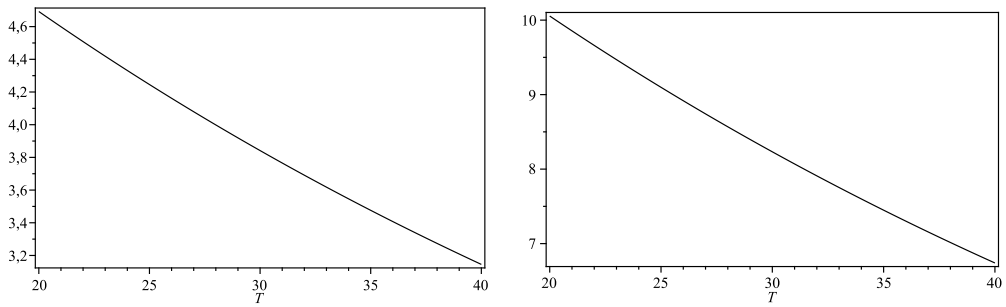

Figura 3.3: $\tau_0 = 7$ e $\tau_0 = 15$, respectivamente

A função $\mu(T)$

$\mu(T)$: Esta função modela matematicamente a taxa de mortalidade natural dos mosquitos. Este parâmetro foi assumido como função da temperatura baseado no trabalho de Russel e Rao (1942) que demonstraram um aumento linear na mortalidade de mosquitos com o aumento da temperatura. Sejam μ_0 uma taxa inicial de mortalidade para os mosquitos e k_4 uma constante do modelo, então a função será dada por:

$$\mu(T) = \mu_0 \, (1 - e^{-k_4 \, T}) \tag{3.6}$$

A seguir, são apresentados os gráficos de $\mu(T)$ para dois valores de k_4 e $\mu_0 = 1/10$

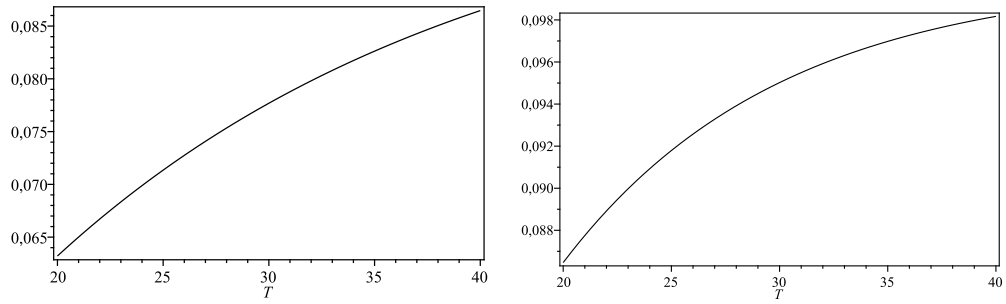

Figura 3.4: $k_4 = 0.05$ e $k_4 = 0.1$, respectivamente

A função c(V)

c(V): Esta função modela matematicamente a taxa de infecção do mosquito pelo homem. Este parâmetro é assumido como dependente da virulência baseado no fato de que quanto maior a virulência do parasita haverá como inevitável consequência, uma maior taxa de reprodução dentro do hospedeiro e, portanto, uma maior concentração de vetores disponíveis. Sejam c_0 uma taxa inicial de infecção dos mosquitos e k_5 uma constante do modelo, então a função será dada por:

$$c(V) = c_0 \left(1 - e^{-k_5 V}\right) \tag{3.7}$$

A seguir, são apresentados os gráficos de **c(V)** para dois valores de k_5 e $c_0 = 0.02$

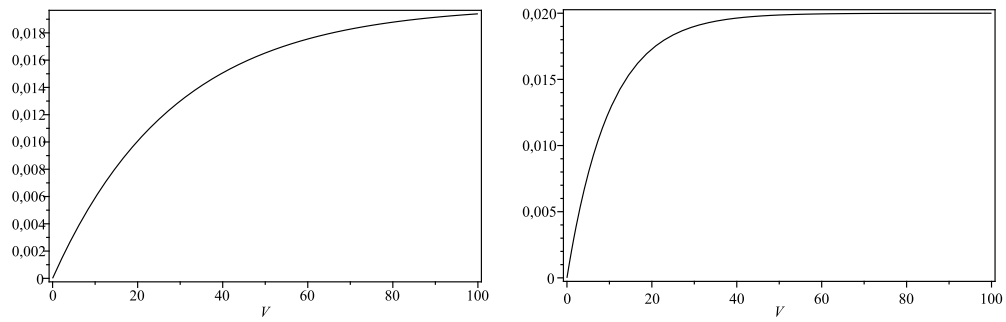

Figura 3.5: $k_5 = 0.035$ e $k_5 = 0.1$, respectivamente

A função $\gamma(V)$

$\gamma(V)$: Esta função modela matematicamente a taxa de recuperação dos humanos. Neste caso, temos uma função da virulência. Sejam γ_0 a taxa inicial de recuperados e k_6 uma constante do modelo, então a função será dada por:

$$\gamma(V) = \gamma_0 \, (e^{-k_6 V}) \tag{3.8}$$

Na sequência, são apresentados os gráficos de $\gamma(V)$ para dois valores de k_6 e $\gamma_0 = 0.15$

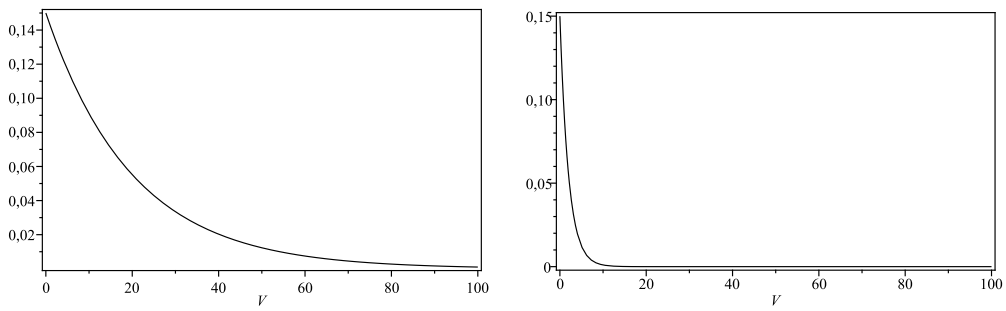

Figura 3.6: $k_6 = 0.05$ e $k_6 = 0.5$, respectivamente

A função $\alpha(V)$

$\alpha(V)$: Esta função modela matematicamente a taxa de mortalidade induzida pela doença em humanos. Este parâmetro será assumido com uma função da virulência. Sejam α_0 a taxa inicial de mortalidade em humanos e k_7 uma constante do modelo, então a função será dada por:

$$\alpha(V) = \alpha_0 \, (1 - e^{-k_7 V}) \tag{3.9}$$

A seguir, são apresentados os gráficos de $\alpha(V)$ para dois valores de k_7 e $\alpha_0 = 0.2$

Agora, retomando a equação 3.2 e escrevendo-a com as funções apresentadas acima, R_0 fica:

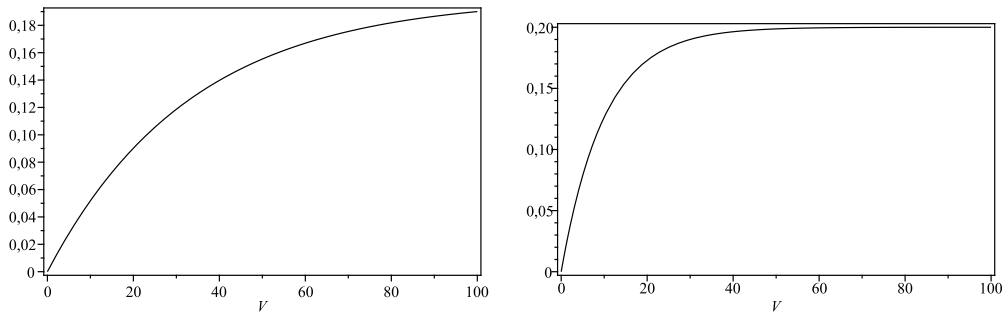

Figura 3.7: $k_7 = 0.03$ e $k_7 = 0.1$, respectivamente

$$R_0(T,V) = \frac{m_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_1\,T}\right)\ {a_0}^2\left(1-\mathrm{e}^{-k_2\,T}\right)^2 \mathrm{e}^{-\tau_0\,\mathrm{e}^{-k_3\,T}\mu_0\left(1-\mathrm{e}^{-k_4\,T}\right)} b_0\ c_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_5\,V}\right)}{\left[\gamma_0\,\mathrm{e}^{-k_6\,V}+\alpha_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_7\,V}\right)\right]\mu_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_4\,T}\right)} \tag{3.10}$$

Todas as simulações apresentadas neste trabalho, serão feitas a partir da equação acima.

3.2 Pontos de Máximo, Mínimo e Sela

Neste trabalho, queremos saber se existem combinações de condições iniciais que fazem com que a virulência V aumente à medida que a temperatura T aumenta. Para tanto, recorreremos à teoria do Cálculo Diferencial e Integral [6] e [60].

Definição: Chamamos campo escalar a uma aplicação $f : \Re^n \to \Re$.

Definição: Um ponto (a,b) em um campo escalar 2-dimensional f(x,y) ($f : \Re^2 \to \Re$) é dito ponto crítico (ou singularidade), se $\nabla f(a,b) = 0$ (gradiente do campo escalar f(x,y) no ponto (a,b)) .

Esta condição pode também ser escrita da seguinte forma:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial f}{\partial x}(a,b) &= 0 \\[2ex] \dfrac{\partial f}{\partial y}(a,b) &= 0 \end{cases} \tag{3.11}$$

Tais pontos são classificados como:

- Ponto de máximo.
- Ponto de mínimo.
- Ponto de sela.

Definição: Diz-se que um campo escalar f tem um máximo relativo num ponto (a,b) de um conjunto $S \subseteq \Re^2$, se:

$$f(x,y) \leq f(a,b)$$

para todo (x,y) pertencente a uma certa 2-bola B(a,b) de S.

Definição: Diz-se que um campo escalar f tem um mínimo relativo num ponto (a,b) de um conjunto $S \subseteq \Re^2$, se:

$$f(x,y) \geq f(a,b)$$

para todo (x,y) pertencente a uma certa 2-bola B(a,b) de S.

Um ponto de sela acontece quando em uma vizinhança de uma 2-bola B(a,b) de S encontra-se:

$$f(x,y) > f(a,b) \quad \text{e também} \quad f(x,y) < f(a,b)$$

Teorema: Seja (a,b) uma singularidade de um campo escalar f(x,y) admitindo derivadas parciais de segunda ordem contínuas numa 2-bola(a,b) e sejam:

$$A = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(a,b) \quad , \quad B = \frac{\partial^2 f}{\partial x \, \partial y}(a,b) = \frac{\partial^2 f}{\partial y \, \partial x}(a,b) \quad , \quad C = \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(a,b)$$

A matriz Hessiana

$$H(a,b) = \begin{bmatrix} A & B \\ B & C \end{bmatrix} \quad e \quad \nabla = det(H(a,b)) = det \begin{bmatrix} A & B \\ B & C \end{bmatrix} = AC - B^2$$

Então, verifica-se:

(a) Se $\nabla < 0$, f admite um ponto de sela em (a,b).

(b) Se $\nabla > 0$ e $A > 0$, f admite um ponto de mínimo relativo em (a,b).

(c) Se $\nabla > 0$ e $A < 0$, f admite um ponto de máximo relativo em (a,b).

(d) Se $\nabla = 0$ o teorema nada conclui.

Definição: O Plano Tangente ao campo escalar z = f(x,y) no ponto (a,b) é dado por:

$$Z = f_x(a,b)\,(x - a) + f_y(a,b)\,(y - b)$$

3.3 Autovalores e Autovetores Dominantes

A seguir, mostramos a teoria dos autovalores e autovetores dominantes (Datta 1995):

Definição: Seja A uma matriz quadrada n-dimensional diagonalizável (ou seja, A tem n autovetores linearmente independentes, ou ainda, A tem autovetores suficiente para formar uma base para o $\Re^n$) e λ_1 , λ_2 , λ_3 ... λ_n seus respectivos autovalores. Dizemos que λ_1 é um autovalor estritamente dominante se e somente se:

$$|\lambda_1| > |\lambda_2| \geq |\lambda_3| \geq \ldots \geq |\lambda_n|$$

ou seja, λ_1 é em valor absoluto maior do que todos os outros autovalores de A.

Agora, sejam v_1 , v_2 ... v_n n autovetores linearmente independentes associados aos n autovalores, respectivamente. Como v_1 , v_2 ... v_n formam uma base para o $\Re^n$, então qualquer vetor inicial x_0 pode ser escrito como:

$$x_0 = c_1v_1 + c_2v_2 + \ldots + c_nv_n.$$

Daí, tiramos o próximo vetor x_1.

$$Ax_0 = x_1 = c_1Av_1 + c_2Av_2 + \ldots + c_nAv_n = c_1\lambda_1v_1 + c_2\lambda_2v_2 + \ldots + c_n\lambda_nv_n$$

$$A^2x_0 = x_2 = c_1A^2v_1 + c_2A^2v_2 + \ldots + c_nA^2v_n = c_1\lambda_1^2v_1 + c_2\lambda_2^2v_2 + \ldots + c_n\lambda_n^2v_n$$

Continuando a sequência, chegamos ao termo geral:

$$A^kx = x_k = c_1\lambda_1^kv_1 + c_2\lambda_2^kv_2 + \ldots + c_n\lambda_n^kv_n\,, \text{ (k=0,1,2, ...).} \tag{3.12}$$

Agora, suponha $c_1 \neq 0$. Então, dividindo (3.12) por λ_1^k:

$$\frac{1}{\lambda_1^k}A^kx = c_1v_1 + c_2\left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^k v_2 + \ldots + c_n\left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^k v_n\,, \text{ (k=0,1,2, ...).} \tag{3.13}$$

Como os fatores $\left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^k \ldots \left(\frac{\lambda_n}{\lambda_1}\right)^k$ vão todos a zero quando $k \to \infty$, temos:

$$\lambda_1^{-k}A^kx \to c_1v_1 \text{ , quando } k \to \infty \tag{3.14}$$

Assim, a teoria dos autovalores e autovetores dominantes garantem que para valores grandes de k, um múltiplo de A^kx determina praticamente a mesma direção que o autovetor c_1v_1. Tem-se ainda que como a multiplicação por escalar não muda a direção de um vetor, A^kx tem a mesma direção de v_1 e $-v_1$, desde que $c_1 \neq 0$.

Teorema: A taxa de convergência do método do autovalor dominante citado acima, é $|\lambda_2 / \lambda_1|$

Ou seja, se λ_2 é pouco menor do que λ_1, a convergência é lenta e se λ_2 é muito menor do que λ_1, então a convergência é rápida (Lay 1999 e Datta 1995).

3.4 Métodos Computacionais Matemáticos

As Equações resultantes das Derivadas Parciais de R_0, como será visto no capítulo "Resultados", são de difícil solução. Como estamos procurando os pontos que maximizam R_0, a partir de agora nosso objetivo será resolver o sistema abaixo:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} = 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} = 0 \end{cases} \tag{3.15}$$

A simulações foram feitas no Sistema de Computação Álgébrica **Maple** (Andrade 2004). Visando corroborar os resultados obtidos, também foi utilizado o Sistema de Computação Científica **"Mathematica"** (Carmo 2004).

Convem ressaltar aqui que mesmo os sistemas computacionais citados acima não conseguiram achar soluções exatas para o sistema de equações diferenciais. Então utilizamos **soluções numéricas** calculadas com o **Maple**. O sistema computacional **Maple** utiliza internamente o Método Numérico (Burden 2008) de **Runge-Kutta-Fehlberg** (apêndice E) que utiliza um erro de truncamento local de **quinta ordem**.

Agora, supondo que duas cepas de um dado parasita estejam competindo

pelo mesmo hospedeiro, é possível demonstrar (Day, 2001) que a cepa com uma estratégia evolucionária estável, isto é, aquela que tem um valor de R_0 maior é a que vence a competição.

Queremos saber se existem combinações de condições iniciais que fazem com que a virulência V aumente à medida que a temperatura T aumenta. Para tanto, a partir de algumas condições iniciais e aplicando a teoria do Cálculo apresentada acima, iremos à procura de:

- Pontos Singulares de R_0.
- Planos Tangentes à superfície R_0 nos respectivos pontos singulares.
- Graficos de R_0.
- Gráficos dos Planos Tangentes.
- Curvas de Nível.

Capítulo 4

Resultados

Neste capítulo, propomos quatro conjuntos de condições iniciais e a partir destas condições faremos quatro simulações numéricas, ou seja, a partir da função principal R_0 serão considerados quatro conjuntos de condições iniciais para os parâmetros do modelo proposto.

Para cada um dos quatro conjuntos de condições iniciais, será apresentada uma simulação numérica e os resultados serão apresentados da seguinte forma:

- Função Principal $R_0(T, V)$:
- Derivadas Parciais de $R_0(T, V)$
- Pontos Singulares
- Planos Tangentes
- Graficos de $R_0(T, V)$
- Gráficos dos Planos Tangentes
- Curvas de Nível

As simulações serão desenvolvidas considerando-se a função R_0 abaixo, tal como em 3.10 :

$$R_0(T,V) = \frac{m_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_1\,T}\right)\ {a_0}^2\left(1-\mathrm{e}^{-k_2\,T}\right)^2\mathrm{e}^{-\tau_0\,\mathrm{e}^{-k_3\,T}\mu_0\left(1-\mathrm{e}^{-k_4\,T}\right)}b_0\ c_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_5\,V}\right)}{\left[\gamma_0\,\mathrm{e}^{-k_6\,V}+\alpha_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_7\,V}\right)\right]\mu_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_4\,T}\right)} \tag{4.1}$$

4.1 Primeira Simulação

Esta primeira simulação será feita baseada nas seguintes condições iniciais:

- Assumiremos uma população inicial de 100 mosquitos ($m_0 = 100$) para cada indivíduo (humano).
- Em relação à taxa média diária de picadas, **a**, assumiremos um valor inicial de 2 picadas ($a_0 = 2$).
- Em relação à suscetibilidade do hospedeiro, **b**, ou seja, à probabilidade do hospedeiro, uma vez picado, ser efetivamente contaminado pelo mosquito, iniciaremos com 5% ($b_0 = 0.05$).
- Em relação à probabilidade de o mosquito ser infectado pelo homem, **c**, assumiremos uma taxa inicial de 2% ($c_0 = 0.02$).
- Para a taxa de mortalidade do mosquito, μ, assumiremos o valor inicial 1/10 ($\mu_0 = 0.1$).
- Já para o período extrínseco de incubação do parasita, τ, assumiremos um valor inicial de 11 dias ($\tau_0 = 11$).
- Para a taxa de mortaldade em seres humanos, α, assumiremos uma taxa inicial de 15% ($\alpha_0 = 0.15$).
- E para a taxa de recuperação em humanos, γ, assumiremos também o valor inicial de 15% ($\gamma_0 = 0.15$).

Além dos valores iniciais apresentados acima, ainda temos as constantes que serão assumidas como descrito abaixo:

$k_1 = 0.6$

$k_2 = 0.25$

$k_3 = 0.02$

$k_4 = 0.0001$

$k_5 = 0.035236$

$k_6 = 0.8$

$k_7 = 0.035$

Agora, substituindo estas condições iniciais em R_0, obtemos a seguinte equação:

$$R_0(T,V) = \frac{4\left(1-\mathrm{e}^{-0.6\,T}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.25\,T}\right)^2 \mathrm{e}^{-\frac{11}{10}\,\mathrm{e}^{-0.02\,T}\left(1-\mathrm{e}^{-0.0001\,T}\right)}\left(1-\mathrm{e}^{-0.035236\,V}\right)}{\left(0.15\,\mathrm{e}^{-0.8\,V}+0.15-0.15\,\mathrm{e}^{-0.035\,V}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.0001\,T}\right)} \tag{4.2}$$

Lembrando que o que queremos é encontrar os pontos onde a função R_0 assume um máximo (se é que R_0 tem ponto de máximo), nosso próximo passo será utilizar a teoria do cáculo diferencial e integral para calcular os pontos singulares, ou seja, os pontos candidatos a serem pontos de máximo, de acordo com a teoria do cálculo. Para tanto, calcularemos as derivadas parciais de R_0 em relação a T e em relação a V, ou seja:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} \\[2ex] \dfrac{\partial R_0}{\partial V} \end{cases}$$

As derivadas parciais de R_0 em relação a T e em relação a V encontram-se no **apêndice A**.

A partir das derivadas parciais, passaremos a procurar os possíveis pontos singulares que, como já visto em material e método, podem ser:

- Ponto de máximo.
- Ponto de mínimo.
- Ponto de sela.

De acordo com a teoria do Cálculo Diferencial, a solução do sistema abaixo nos dará os pontos singulares que procuramos:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} &= 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} &= 0 \end{cases} \tag{4.3}$$

O Sistema acima não apresenta solução exata. Por isto as soluções apresentadas, que foram obtidas com o MAPLE, são soluções numéricas. As singularidades encontradas, foram:

$T = 5.80$ e $V = 12.59$
$T = 5.80$ e $V = -1.28$

Como a segunda solução apresenta um valor negativo para V, esta solução será desprezada e a análise será feita apenas sobre a solução que apresenta V positivo.

Para decidir sobre a classificação do ponto T=5.80 e V=12.59, recorreremos novamente à teoria do Cálculo. Assim, temos a seguinte matriz Hessiana aplicada ao ponto em questão:

$$H = \begin{bmatrix} \dfrac{\partial Ro}{\partial TT} & \dfrac{\partial Ro}{\partial TV} \\ \\ \dfrac{\partial Ro}{\partial VT} & \dfrac{\partial Ro}{\partial VV} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -843.05 & -0.01 \\ -0.01 & -2.316 \end{bmatrix} \tag{4.4}$$

Lembremos que o Cálculo garante que um ponto (a,b) qualquer é ponto de máximo se após aplicarmos a matriz H ao ponto (a,b) tivermos as seguintes condições satisfeitas:

$$\det(\mathrm{H}) > 0 \qquad \text{e} \qquad \frac{\partial Ro}{\partial TT} < 0 \ .$$

Fazendo os cálculos indicados, tem-se:

$$\det(\mathrm{H}) = 1952.5 \qquad \text{e} \qquad \frac{\partial Ro}{\partial TT} = -843.05$$

Portanto, o ponto T = 5.80 e V = 12.59 é um ponto de máximo.

No intuito de verificar graficamente a condição do ponto apresentado como máximo, na sequência apresentamos o gráfico de $R_0(T, V)$ para $T\varepsilon[0; 50]$ e $V\varepsilon[0; 200]$.

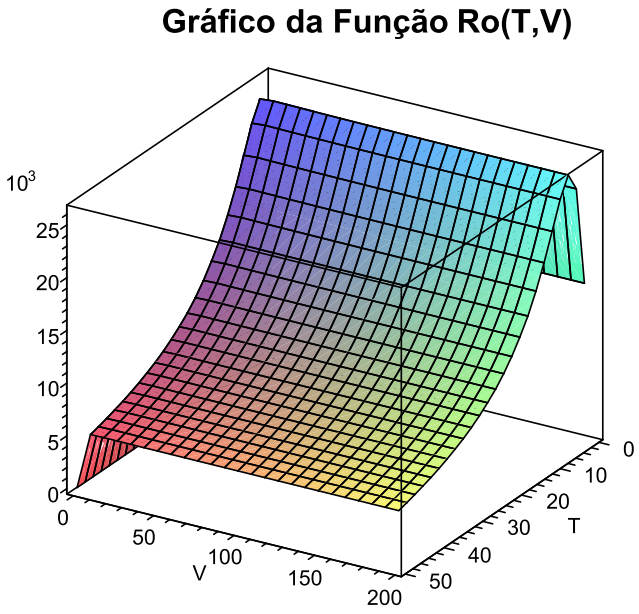

Figura 4.1: R_0 para $T\epsilon[0;50]$ e $V\epsilon[0;200]$

A partir do gráfico verifica-se visualmente que de fato a solução encontrada é um ponto de máximo.

Sabendo que o ponto em questão é um máximo, passaremos agora a calcular a equação do Plano Tangente a R_0 neste ponto. Após cálculos, encontramos a seguinte equação para o Plano Tangente:

$$Z = -2.6T + 0.1V + 13.8$$

De posse da equação do Plano Tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (5.80 ; 12.59), a fim de verificar a relação entre T e V, tiramos deste plano uma equação que relaciona as variáveis V e T cujas curvas são mostradas no gráfico abaixo:

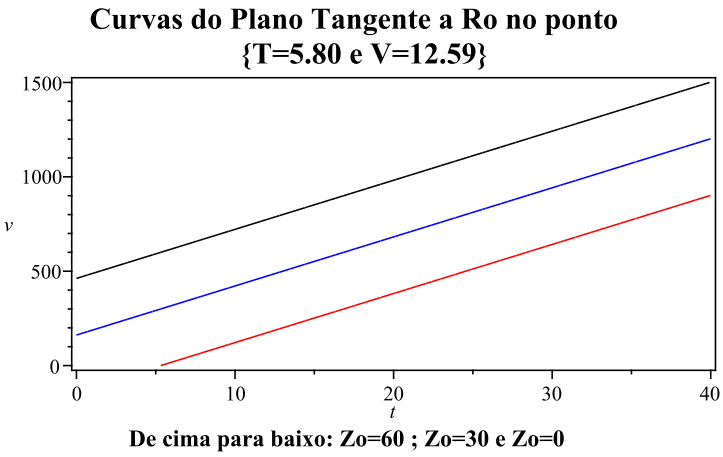

Figura 4.2: Curvas da Equação do Plano Tangente no ponto de máximo

As curvas mostram uma tendência de crescimento em V (virulência) à medida que T (temperatura) cresce.

Visando corroborar a afirmação acima, faremos alguns "cortes"no gráfico de R_0 (os pontos de "corte"estão assinalados abaixo e foram escolhidos de modo que possamos enxergar a relação entre V e T na maior porção possível de R_0) e mostramos as curvas de nível nestes pontos de "cortes":

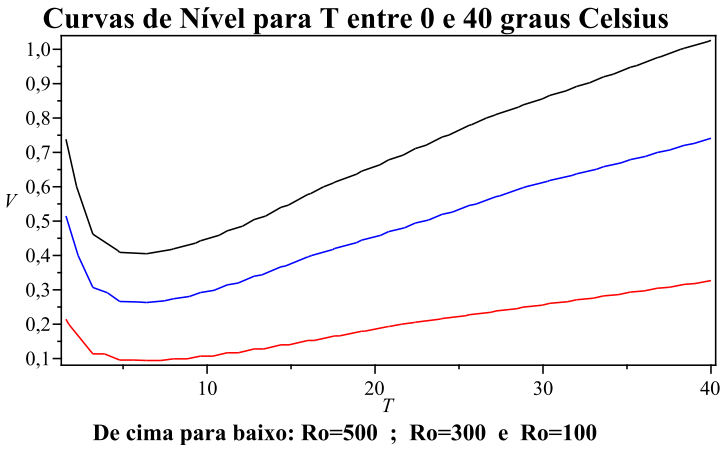

Figura 4.3: Curvas de nível para: $R_0 = 500$, $R_0 = 300$ e $R_0 = 100$

Estas curvas de nível mostram uma tendência de crescimento de V quando T cresce é verdade para $T \geq 5.80$, que é onde acontece a singularidade.

4.1.1 Discussão da Primeira Simulação

No primeiro gráfico, foram apresentadas as curvas do plano tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (5.80 ; 12.59), como foi salientado naquele parágrafo.

A partir deste plano tangente, tiramos uma equação para V em função de T e quando plotada esta equação, as curvas apresentam-se como retas crescentes que mostram uma clara tendência de aumento para V (virulência) à medida que T (temperatura) está crescendo.

No segundo gráfico, fizemos alguns "cortes" no gráfico de R_0 e apresentamos outras curvas de nível que foram feitas a partir dos "cortes" feitos em R_0. Também neste caso, verifica-se uma clara tendência de crescimento de V à medida que T cresce.

Conclui-se que, dadas as condições iniciais como propostas nesta primeira simulação, tem-se evidência de que existe aumento de V à medida que T está aumentando.

Isto fica evidenciado na medida em que todas as curvas de nível apresentadas, sejam no ponto de máximo, sejam em pontos quaisquer do gráfico de R_0, mostram claro aumento de virulência, V, quando a temperatura, T, aumenta.

4.2 Segunda Simulação

Para esta segunda simulação, fazendo variar as condições iniciais, serão apresentados os resultados no mesmo formato da anterior.

Esta segunda simulação será feita baseada nas seguintes condições iniciais:

- Assumiremos uma população inicial de 120 mosquitos ($m_0 = 120$) para cada indivíduo.

- Em relação à taxa média diária de picadas, **a**, assumiremos um valor inicial de 2 picadas ($a_0 = 2$).
- Em relação à suscetibilidade do hospedeiro, **b**, ou seja, à probabilidade do hospedeiro, uma vez picado, ser efetivamente contaminado pelo mosquito, iniciaremos com 1% ($b_0 = 0.01$).
- Em relação à probabilidade de o mosquito ser infectado pelo homem, **c**, assumiremos uma taxa inicial de 1% ($c_0 = 0.01$).
- Para a taxa de mortalidade do mosquito, μ, assumiremos o valor inicial 1/20 ($\mu_0 = 0.05$).
- Já para o período extrínseco de incubação do parasita, τ, assumiremos um valor inicial de 12 dias ($\tau_0 = 12$).
- Para a taxa de mortaldade em seres humanos, α, assumiremos uma taxa inicial de 3,2% ($\alpha_0 = 0.032$).
- E para a taxa de recuperação em humanos, γ, assumiremos o valor inicial de 22% ($\gamma_0 = 0.22$).

Além dos valores iniciais apresentados acima, ainda temos as constantes que serão assumidas como descrito abaixo:

$k_1 = 0.6$

$k_2 = 0.18$

$k_3 = 0.03$

$k_4 = 0.002$

$k_5 = 0.05$

$k_6 = 0.6$

$k_7 = 0.025$

Substituindo estes valores em $R_0(T,V)$, tem-se:

$$R_0(T,V) = \frac{0.96\left(1-\mathrm{e}^{-0.6\,T}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.18\,T}\right)^2 \mathrm{e}^{-\frac{3}{5}\,\mathrm{e}^{-0.03\,T}\left(1-\mathrm{e}^{-0.002\,T}\right)}\left(1-\mathrm{e}^{-0.05\,V}\right)}{\left(0.22\,\mathrm{e}^{-0.6\,V}+0.032-0.032\,\mathrm{e}^{-0.025\,V}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.002\,T}\right)} \tag{4.5}$$

Como no caso anterior, para calcularmos os pontos singulares, calcularemos em primeiro lugar as derivadas parciais de R_0 em relação a T e em relação a V, ou seja:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} \end{cases}$$

No **apêndice B**, encontram-se as derivadas parciais de R_0 em relação a T e também as derivadas parciais em relação a V para esta segunda simulação.

A partir das derivadas parciais, passaremos a procurar os possíveis pontos singulares. A solução do sistema abaixo nos dará os pontos singulares que procuramos:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} &= 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} &= 0 \end{cases} \tag{4.6}$$

O Sistema acima também não apresenta solução exata, por isto as soluções apresentadas são soluções numéricas. As singularidades encontradas, foram:

$T = 7.5$ e $V = 12.3$

$T = 7.5$ e $V = -1.7$

Como a segunda solução apresenta um valor negativo para V, esta solução será desprezada e a análise será feita apenas sobre a solução que apresenta V positivo.

Para decidir sobre a classificação do ponto T=7.5 e V=12.3, recorreremos novamente à teoria do Cálculo. Assim, temos a seguinte matriz Hessiana:

$$H = \begin{bmatrix} -31.3 & 0.001 \\ 0.001 & -12.9 \end{bmatrix} \tag{4.7}$$

Fazendo os cálculos necessários, tem-se:

$$\det(\mathrm{H}) = 403.77 \qquad \text{e} \qquad \frac{\partial Ro}{\partial TT} = -31.3$$

Portanto, o ponto T = 7.5 e V = 12.3 é um ponto de máximo.

Abaixo é apresentado o gráfico de $R_0(T, V)$ para $T\varepsilon[0; 50]$ e $V\varepsilon[0; 100]$.

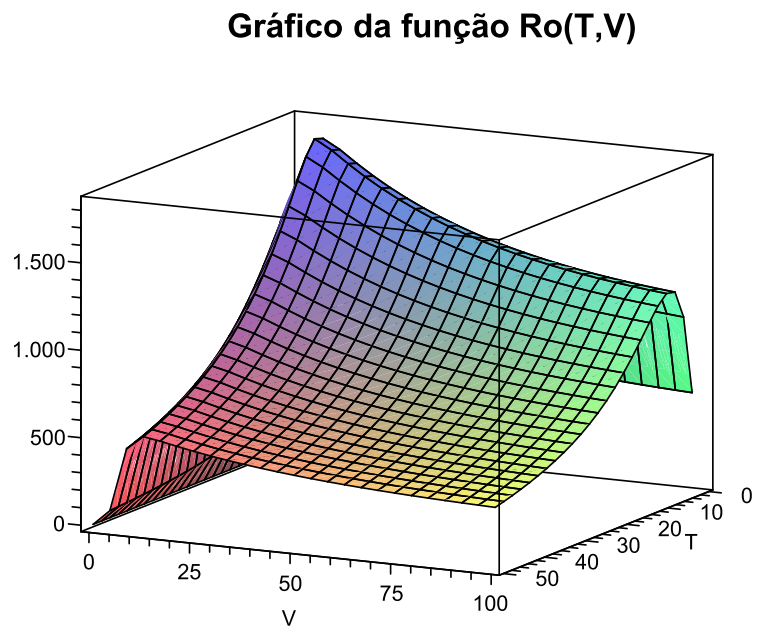

Figura 4.4: R_0 para $T\epsilon[0; 50]$ e $V\epsilon[0; 100]$

Pelo gráfico, verifica-se que de fato a solução encontrada é um ponto de máximo.

Sabendo que o ponto em questão é um máximo, passaremos agora a calcular a equação do Plano Tangente a $R_0(T, V)$ neste ponto. Após cálculos, encontramos a seguinte equação para o Plano Tangente

$$Z = -0.570T + 0.140V + 2.553$$

De posse da equação do Plano Tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (7.5 ; 12.3), a fim de verificar a relação entre T e V, tiramos deste plano uma equação que relaciona as variáveis V e T cujas curvas são mostradas no gráfico abaixo:

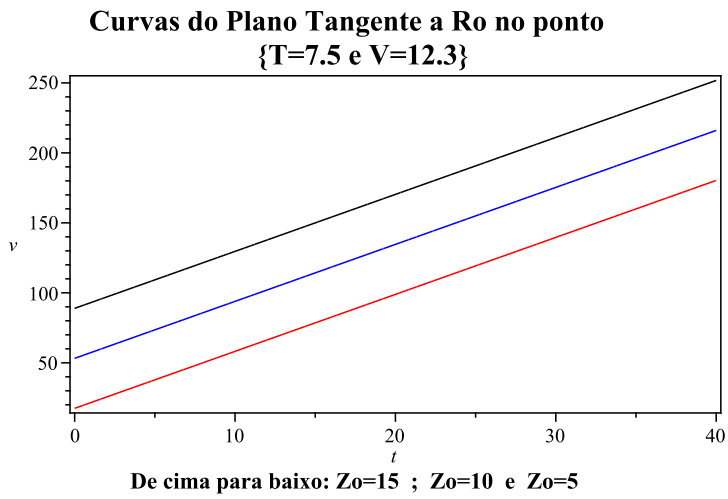

Figura 4.5: Curvas da Equação do Plano Tangente no ponto de máximo

Novamente, as curvas mostram uma tendência de crescimento em V à medida que T cresce.

Visando corroborar a afirmação acima, faremos alguns "cortes" no gráfico de R_0 (os pontos de "corte"estão assinalados abaixo e também foram escolhidos de

modo a podermos ver a relação entre V e T na maior parte possível de R_0) e em seguida mostraremos as curvas de nível nestes pontos de "cortes":

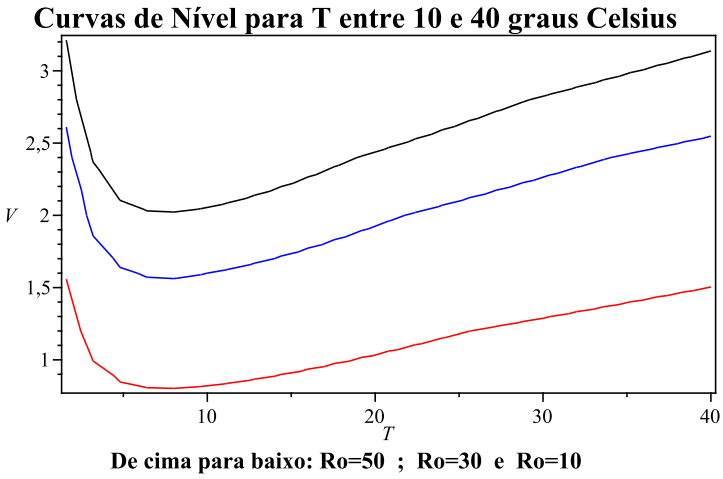

Figura 4.6: Curvas de nível para: $R_0 = 500$, $R_0 = 300$ e $R_0 = 100$

Estas curvas de nível mostram que a tendênciaa de crescimento de V quando T cresce é verdade para $T \geq 7.5$, que é onde acontece a singularidade.

4.2.1 Discussão da Segunda Simulação

À semelhança do que foi feito na primeira simulação, aqui também no primeiro gráfico foram apresentadas as curvas do plano tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (7.5 ; 12.3), como foi salientado naquele parágrafo.

A partir do plano tangente no ponto de máximo, tiramos uma equação para V em função de T e quando plotada esta equação, as curvas apresentam-se como retas crescentes que mostram uma clara tendência de aumento para V (virulência) à medida que T (temperatura) está crescendo.

No segundo gráfico, fizemos alguns "cortes" no gráfico de R_0 e apresentamos algumas curvas de nível que foram feitas a partir destes "cortes". Também neste

caso, verifica-se uma clara tendência de crescimento de V à medida que T cresce.

Conclui-se que, também para estas condições iniciais assumidas na segunda simulação, também há tendência de aumento na taxa de virulência, V, à medida que a temperatura, T, aumenta.

Isto fica evidenciado na medida em que todas as curvas de nível apresentadas, sejam no ponto de máximo, sejam em pontos quaisquer do gráfico de R_0, mostram claro crescimento de V (virulencia) à medida que T (temperatura) cresce.

4.3 Terceira Simulação

Para esta terceira simulação, fazendo variar as condições iniciais, serão apresentados os resultados no mesmo formato das outras duas.

Esta terceira simulação será feita baseada nas seguintes condições iniciais:

- Assumiremos uma população inicial de 150 mosquitos ($m_0 = 150$) para cada indivíduo.
- Em relação à taxa média diária de picadas, **a**, assumiremos um valor inicial de 4 picadas ($a_0 = 4$).
- Em relação à suscetibilidade do hospedeiro, **b**, ou seja, à probabilidade do hospedeiro, uma vez picado, ser efetivamente contaminado pelo mosquito, iniciaremos com 10% ($b_0 = 0.1$).
- Em relação à probabilidade de o mosquito ser infectado pelo homem, **c**, assumiremos uma taxa inicial de 5% ($c_0 = 0.05$).
- Para a taxa de mortalidade do mosquito, μ, assumiremos o valor inicial 1/30 ($\mu_0 = 0.033$).

- Já para o período extrínseco de incubação do parasita, τ, assumiremos um valor inicial de 17 dias ($\tau_0 = 17$).
- Para a taxa de mortaldade em seres humanos, α, assumiremos uma taxa inicial de 10% ($\alpha_0 = 0.1$).
- E para a taxa de recuperação em humanos, γ, assumiremos também o valor inicial de 50% ($\gamma_0 = 0.5$).

Além dos valores iniciais apresentados acima, ainda temos as constantes que serão assumidas como descrito abaixo:

$k_1 = 0.5$

$k_2 = 0.3$

$k_3 = 0.01$

$k_4 = 0.2$

$k_5 = 0.5$

$k_6 = 0.15$

$k_7 = 0.01$

Substituindo estes valores em $R_0(T, V)$, obtem-se:

$$R_0(T,V) = \frac{360\left(1-\mathrm{e}^{-0.5\,T}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.3\,T}\right)^2 \mathrm{e}^{-\frac{17}{30}\,\mathrm{e}^{-0.01\,T}\left(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T}\right)}\left(1-\mathrm{e}^{-0.5\,V}\right)}{\left(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V}+0.1-0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T}\right)} \tag{4.8}$$

Como nos casos anteriores, para calcularmos os pontos singulares, calcularemos em primeiro lugar as derivadas parciais de R_0 em relação a T e em relação a V, ou seja:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} \end{cases}$$

No **apêndice C**, encontram-se as derivadas parciais de R_0 em relação a T e também as derivadas parciais em relação a V para esta terceira simulação.

A partir das derivadas parciais, passaremos a procurar os possíveis pontos singulares. A solução do sistema abaixo nos dará os pontos que procuramos:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} & = & 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} & = & 0 \end{cases} \tag{4.9}$$

Também neste caso, o Sistema acima não apresenta solução exata, por isto as soluções apresentadas são soluções numéricas. As singularidades encontradas, foram:

$T = 8.3$ e $V = 30.8$

$T = 19.1$ e $V = 30.8$

Para decidir sobre a classificação dos pontos, recorreremos novamente à teoria do Cálculo.

Assim, para o ponto $T = 8.3$ e $V = 30.8$, temos a seguinte matriz Hessiana:

$$H = \begin{bmatrix} -45.2 & -0.0003 \\ -0.0003 & -25.3 \end{bmatrix} \tag{4.10}$$

Fazendo os cálculos, tem-se:

$$\det(\mathrm{H}) = 1143.6 \qquad \text{e} \qquad \frac{\partial Ro}{\partial TT} = -45.2$$

E para o ponto $T = 19.1$ e $V = 30.8$, temos a seguinte matriz Hessiana:

$$H = \begin{bmatrix} 5.3 & 0 \\ 0 & -24.2 \end{bmatrix} \tag{4.11}$$

Fazendo os cálculos, tem-se:

det(H) = -128.3, portanto,

O ponto T = 8.3 e V = 30.8 é um ponto de máximo e

O ponto T = 19.1 e V = 30.8 é um ponto de sela.

Abaixo é apresentado o gráfico de $R_0(T, V)$ para $T\varepsilon[0; 50]$ e $V\varepsilon[0; 120]$.

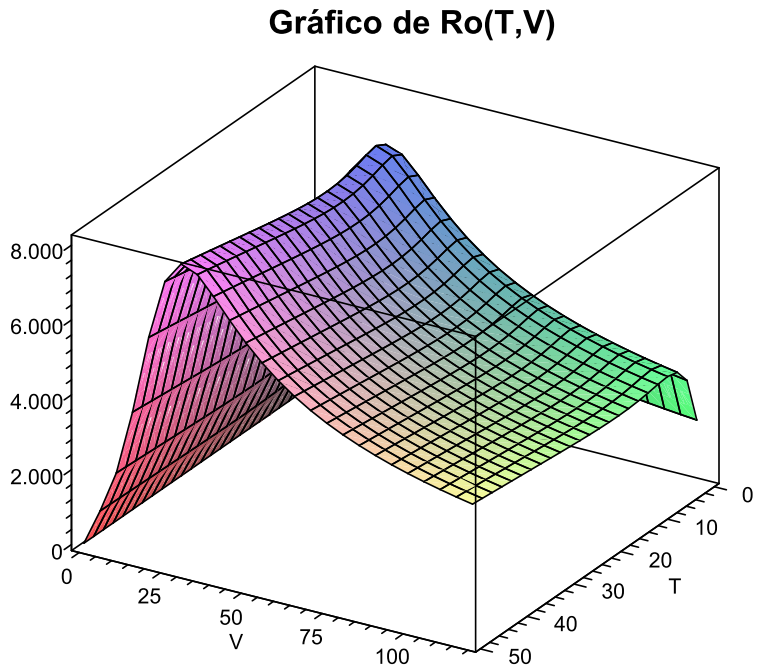

Figura 4.7: R_0 para $T\epsilon[0; 50]$ e $V\epsilon[0; 120]$

Pelo gráfico, verifica-se que de fato o ponto T = 8.3 e V = 30.8 é um ponto de máximo e o ponto T = 19.1 e V = 30.8 é um ponto de sela.

Agora, considerando o ponto de máximo (8.3 ; 30.8), passaremos agora a calcular a equação do Plano Tangente a $R_0(T, V)$ neste ponto. Após cálculos, encontramos a seguinte equação para o Plano Tangente

$$Z = -2.39T + 0.99V - 10.56$$

De posse da equação do Plano Tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (8.3 ; 30.8), a fim de verificar a relação entre T e V, tiramos deste plano uma equação que relaciona as variáveis V e T cujas curvas são mostradas no gráfico abaixo:

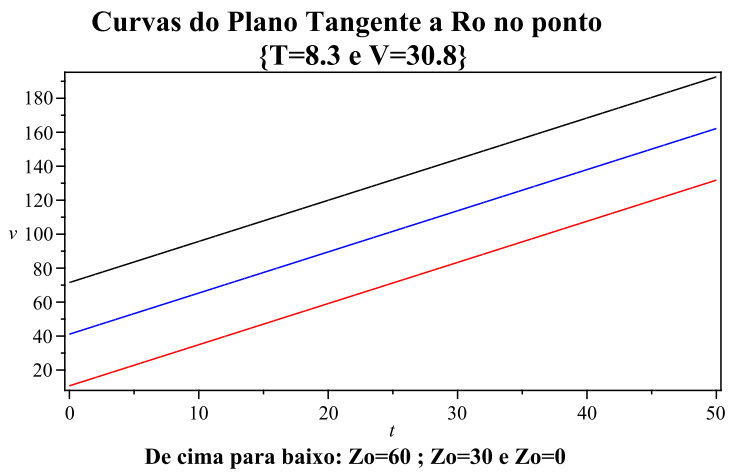

Figura 4.8: Curvas de nível da Equação do Plano Tangente no ponto de máximo

Veja que também para estas condições iniciais, vemos uma tendência de aumento para V à medida que T cresce.

Ainda a partir da equação do Plano Tangente ao gráfico de R_0 no ponto (19.1 ; 30.8), a fim de verificar a relação entre T e V, tiramos deste plano uma equação que relaciona as variáveis V e T cujas curvas são mostradas no gráfico abaixo:

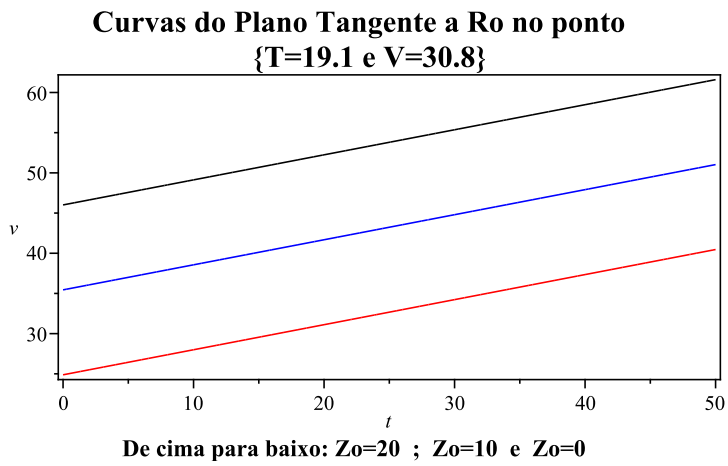

Figura 4.9: Curvas de nível da Equação do Plano Tangente

Mais uma vez, para estas condições iniciais, vemos uma tendência de aumento para V à medida que T cresce.

Visando novamente corroborar a afirmação acima, faremos alguns "cortes" no gráfico de $R_0(T, V)$ (os pontos de "corte"estão assinalados abaixo e também foram escolhidos de modo a podermos ver a relação entre V e T na maior parte possível de R_0) e em seguida mostramos as curvas de nível nestes pontos:

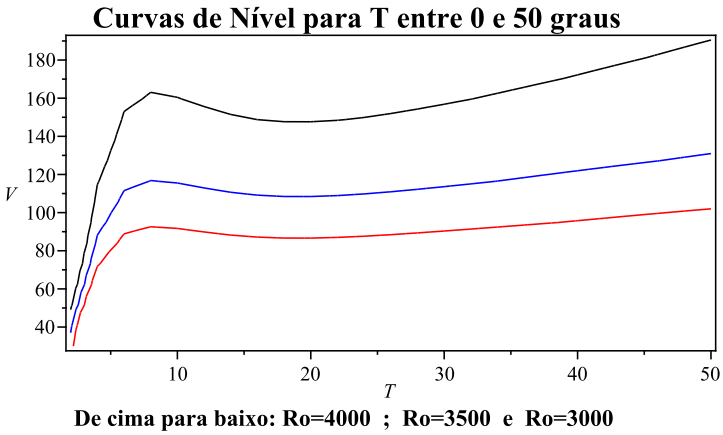

Figura 4.10: Curvas de nível para: $R_0 = 2100$, $R_0 = 2000$ e $R_0 = 1900$

As curvas também mostram uma tendência de crescimento em V para $T \in [19.1; 50]$.

4.3.1 Discussão da Terceira Simulação

Aqui também, como nas outras simulações, no primeiro gráfico foram apresentadas as curvas do plano tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (8.3 ; 30.8), como salientado naquele parágrafo.

A partir do plano tangente no ponto de máximo, tiramos uma equação para V em função de T e quando plotada esta equação, as curvas apresentam-se como retas crescentes mostrando uma clara tendência de aumento para V (virulência) à medida que T (temperatura) está crescendo.

No segundo gráfico, fizemos alguns "cortes" no gráfico de R_0 e apresentamos algumas curvas de nível que foram feitas a partir destes "cortes". Porém neste caso, verifica-se uma tendência de crescimento de V à medida que T cresce nos intervalos $T \in [0 \ ; \ 8.3]$ e $T \in [19.1 \ ; \ 50]$ e uma tendência de decrescimento no intervalo para $T \in [8.3 \ ; \ 19.1]$.

Novamente, conclui-se que, para as condições iniciais dadas nesta terceira

simulação, quando há um aumento na temperatura, T, também há aumento na taxa de virulência, V.

Aqui também isto fica evidenciado na medida em que todas as curvas de nível apresentadas, sejam no ponto de máximo, sejam em pontos quaisquer do gráfico de R_0, mostram claro crescimento de V (virulencia) à medida que T (temperatura) cresce.

4.4 Quarta Simulação

Para esta quarta simulação, fazendo variar as condições iniciais, serão apresentados os resultados no mesmo formato das outras três.

Esta quarta simulação será feita baseada nas seguintes condições iniciais:

- Assumiremos uma população inicial de 100 mosquitos ($m_0 = 100$) para cada indivíduo.
- Em relação à taxa média diária de picadas, **a**, assumiremos um valor inicial de 4 picadas ($a_0 = 4$).
- Em relação à suscetibilidade do hospedeiro, **b**, ser efetivamente contaminado pelo mosquito, iniciaremos com 10% ($b_0 = 0.1$).
- Em relação à probabilidade de o mosquito ser infectado pelo homem, **c**, assumiremos uma taxa inicial de 5% ($c_0 = 0.05$).
- Para a taxa de mortalidade do mosquito, μ, assumiremos o valor inicial 1/30 ($\mu_0 = 0.033$).
- Já para o período extrínseco de incubação do parasita, τ, assumiremos um valor inicial de 12 dias ($\tau_0 = 12$).
- Para a taxa de mortaldade em seres humanos, α, assumiremos uma taxa inicial de 10% ($\alpha_0 = 0.1$).

- E para a taxa de recuperação em humanos, γ, assumiremos também o valor inicial de 50% ($\gamma_0 = 0.5$).

Além dos valores iniciais apresentados acima, ainda temos as constantes que serão assumidas como descrito abaixo:

$k_1 = 0.55$

$k_2 = 0.5$

$k_3 = 0.01$

$k_4 = 0.2$

$k_5 = 0.9$

$k_6 = 0.05$

$k_7 = 0.016$

Substituindo estes valores em $R_0(T, V)$, obtem-se:

$$R_0(T,V) = \frac{240\left(1-\mathrm{e}^{-0.55\,T}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.5\,T}\right)^2 \mathrm{e}^{-\frac{2}{5}\,\mathrm{e}^{-0.01\,T}\left(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T}\right)}\left(1-\mathrm{e}^{-0.9\,V}\right)}{\left(0.5\,\mathrm{e}^{-0.05\,V}+0.1-0.1\,\mathrm{e}^{-0.016\,V}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T}\right)} \tag{4.12}$$

Como nos casos anteriores, para calcularmos os pontos singulares, calcularemos em primeiro lugar as derivadas parciais de R_0 em relação a T e em relação a V, ou seja:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} \\[2ex] \dfrac{\partial R_0}{\partial V} \end{cases}$$

No **apêndice D**, encontram-se as derivadas parciais de R_0 em relação a T e também as derivadas parciais em relação a V para esta quarta simulação.

A partir das derivadas parciais, passaremos a procurar os possíveis pontos singulares. A solução do sistema abaixo nos dará os pontos que procuramos:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} &= 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} &= 0 \end{cases} \tag{4.13}$$

Novamente o Sistema acima não apresenta solução exata, por isto as soluções apresentadas são soluções numéricas. As singularidades encontradas, foram:

$T = 4.56$ e $V = 80.80$

$T = 22.13$ e $V = 80.80$

Para decidir sobre a classificação dos pontos, recorreremos novamente à teoria do Cálculo.

Assim, para o ponto $T = 4.56$ e $V = 80.80$, temos a seguinte matriz Hessiana:

$$H = \begin{bmatrix} -119.20 & 0 \\ 0 & -0.53 \end{bmatrix} \tag{4.14}$$

Fazendo os cálculos, tem-se:

$\det(\mathrm{H}) = 63.18$ e $\dfrac{\partial Ro}{\partial TT} = -119.20$

E para o ponto $T = 22.13$ e $V = 80.80$, temos a seguinte matriz Hessiana:

$$H = \begin{bmatrix} 1.34 & 0 \\ 0 & -0.4 \end{bmatrix} \tag{4.15}$$

Fazendo os cálculos, tem-se:

det(H) = -0.54

Portanto,

O ponto T = 4.56 e V = 80.80 é um ponto de máximo e

O ponto T = 22.13 e V = 80.80 é um ponto de sela.

Abaixo é apresentado o gráfico de $R_0(T, V)$ para $T\varepsilon[0; 50]$ e $V\varepsilon[0; 100]$.

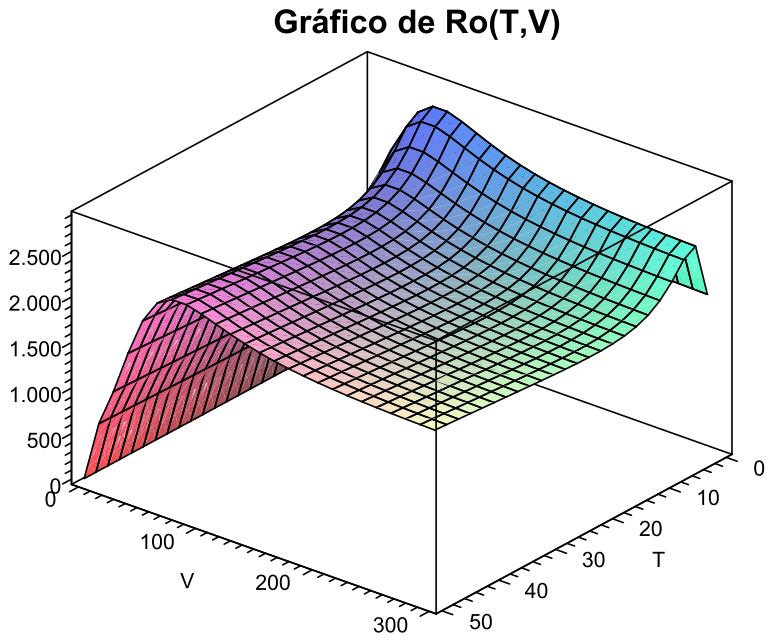

Figura 4.11: R_0 para $T\epsilon[0; 50]$ e $V\epsilon[0; 100]$

Pelo gráfico, verifica-se que de fato o ponto (4.56 ; 80.80) é um ponto de máximo e o ponto (22.13 ; 80.80) é um ponto de sela.

Portanto, considerando o ponto de máximo (4.56 ; 80.80), passaremos agora a calcular a equação do Plano Tangente a $R_0(T, V)$ neste ponto. Após cálculos, encontramos a seguinte equação para o Plano Tangente

$$Z = -0.05T + 0.026V - 1.85$$

De posse da equação do Plano Tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (4.56 ; 80.80), a fim de verificar a relação entre T e V, tiramos deste plano uma equação que relaciona as variáveis V e T cujas curvas são mostradas no gráfico abaixo:

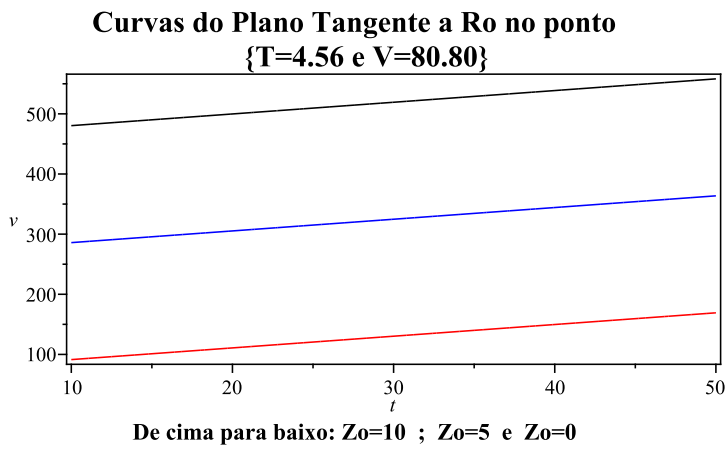

Figura 4.12: Curvas de nível da Equação do Plano Tangente no ponto de máximo

As curvas também mostram uma tendência de crescimento para V à medida que T cresce.

Visando novamente corroborar a afirmação acima, faremos alguns "cortes" no gráfico de $R_0(T, V)$ (os pontos de "corte"estão assinalados abaixo e também foram escolhidos de modo a podermos ver a relação entre V e T na maior parte possível de R_0) e em seguida mostramos as curvas de nível nestes pontos:

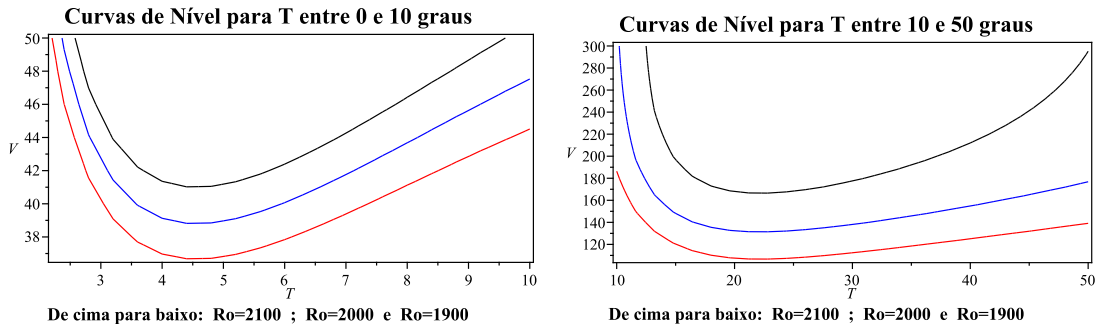

Figura 4.13: Curvas de nível para: $R_0 = 2100$, $R_0 = 2000$ e $R_0 = 1900$

Neste caso dividimos o intervalo de T em dois pedaços para mostrar que em torno de ambas as singularidades há uma tendência de crescimento em V à medida que T cresce.

4.4.1 Discussão da Quarta Simulação

Mais uma vez, no primeiro gráfico foram apresentadas as curvas do plano tangente ao gráfico de R_0 no ponto de máximo (4.56 ; 80.80), como foi salientado naquele parágrafo.

Daí, a partir do plano tangente no ponto de máximo, tiramos uma equação para V em função de T e quando plotada esta equação, as curvas apresentam-se como retas crescentes que mostram uma clara tendência de aumento para V (virulência) à medida que T (temperatura) está crescendo.

No segundo gráfico, fizemos alguns "cortes" no gráfico de R_0 e apresentamos algumas curvas de nível que foram feitas a partir dos "cortes". Também neste caso, verifica-se uma clara tendência de crescimento de V à medida que T cresce.

Conclui-se que, também para as condições iniciais assumidas nesta quarta simulação, quando há um aumento na temperatura, T, também há uma nítida tendência de aumento na taxa de virulência, V.

Aqui, novamente, isto fica evidenciado na medida em que todas as curvas de nível apresentadas, sejam no ponto de máximo, sejam em pontos quaisquer do gráfico de R_0, mostram claro crescimento de V (virulencia) à medida que T (temperatura) cresce.

4.5 Evidências Empíricas

A seguir, apresentaremos alguns dados reais sobre a dengue hemorrágica em Singapura nos útimos anos. A tabela abaixo mostra dados tirados do site do Ministério da Saúde de Singapura entre os anos 2001 e 2007 (Burattini et al., 2008, MOH, 2008):

Ano	Temperatura	Casos de Dengue	Proporção de Dengue Hemorrágica
2001	27.5	673	0.000158
2002	28.1	3846	0.002
2003	27.7	4788	0.0006
2004	27.8	9459	0.0018
2005	28.2	13237	0.00284
2006	28.3	3051	0.00256
2007	28.4	9218	0.0025

Tabela 4.1: Evolução da Dengue Hemorrágica em Singapura

Note que a tabela 4.1 também parece corroborar a hipótese de que com o aumento da temperatura haverá um aumento na virulência de parasitas.

Agora, no gráfico abaixo mostramos os valores da tabela acima relacionando a proporção de dengue hemorrágica e a temperatura juntamente com a curva dos

mínimos quadrados que melhor se ajusta aos pontos tabelados:

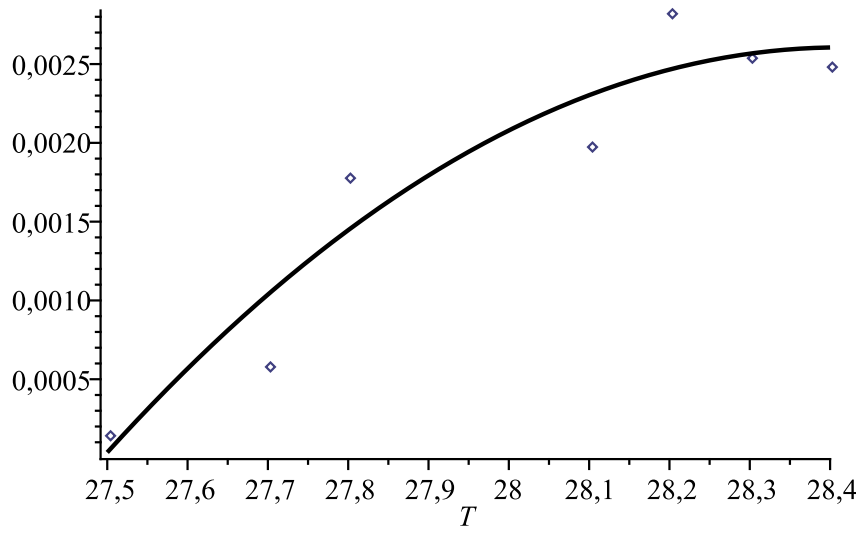

Figura 4.14: Dengue Hemorrágica em Singapura

Note que a figura 4.13 parece corroborar nossa hipótese, ou seja, o aumento da temperatura está quantitativamente associado ao aumento da virulência de parasitas.

Uma outra situação interessante, embora não envolvendo infecção por vetor foi descrita por (Johnson et al, 1982) que analisaram o sistema nucleopolihidrose (NPHV) e seu hospedeiro, a *caterpillar Anticarsia gemmatalis* em laboratório. Este sistema foi submetido em laboratório a temperaturas variando de 15.0 a 37.8 graus Celsius e a virulência do NPHV registrado. O resultado pode ser visto no gráfico abaixo:

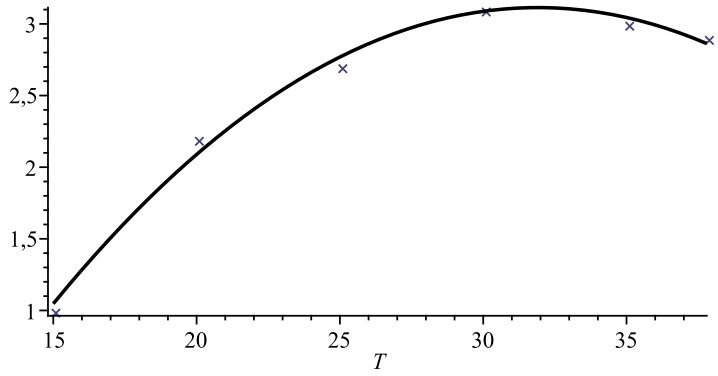

Figura 4.15: Sistema NPHV

Note que a figura 4.14 também parece corroborar nossa hipótese, ou seja, o aumento da temperatura está quantitativamente associado ao aumento da virulência de parasitas.

Gostaríamos de enfatizar que o propósito em colocar estes dados aqui é apenas o de exemplificar, com dados reais, a teoria proposta.

Capítulo 5

Discussão

A literatura especializada (Day,2002a) define virulência de muitas doenças medindo os casos de mortalidade ou medidas relacionadas tal como duração média de vida do hospedeiro ou dose letal, que está diretamente relacionada à mortalidade instantânea induzida pelo parasita.

Aqui, assumimos virulência como a capacidade do parasita replicar-se dentro do hospedeiro causando assim a sua morte.

Nossos resultados são fortemente dependentes da forma escolhida para a temperatura e virulência que expressam o parâmetro R_0. Outras relações diferentes entre os parâmetros temperatura e virulência poderiam, provavelmente, produzir um modelo diferente. De qualquer maneira, acreditamos que a forma escolhida é bastante razoável no sentido de que ela reproduz o que é esperado que aconteça com variações sutis nos parâmetros temperatura e virulência.

A principal evidência baseada nestas relações é aquela entre o tamanho da população do mosquito e a temperatura. Isto foi baseado na observação de que quanto maior a temperatura, maior é a produção dos mosquitos adultos (Alto e Juliano, 2001).

A longevidade dos mosquitos, em contraste, diminui com temperatura (Hawley, 1985), o que justifica as relações escolhidas para a taxa de mortalidade do mosquito e a temperatura.

Talvez a relação que merece uma justificativa mais detalhada é aquela não linear entre a probabilidade de infecção do vetor e a virulência. Escolhemos aquela forma baseados em recentes evidências empíricas entomológicas de que para febres hemorrágicas como dengue, a redução no número de plaquetas facilita a transmissão para os mosquitos (Ribeiro, comunicação pessoal).

Sobre a questão de se o vírus da dengue está se desenvolvendo em termos de virulência e como está se espalhando pelo mundo, analises filogenéticas e epidemiológicas sugerem que os genótipos mais virulentos estão agora deslocando aqueles que têm impacto mais baixo, epidemiologicamente (Rico-Hesse, 2003), o que corrobora nossa hipótese. A severidade aumentada da dengue correlaciona-se com uma alta virulência (Vaughn et al., 2000). Em particular, pacientes com dengue hemorrágica têm uma carga viral significativamente mais alta e uma taxa de liberação mais baixa do que pacientes com a dengue comum (Wang et al., 2006).

Acreditamos que nosso modelo pode servir como uma referência para futuras investigações no impacto da mudança do clima na virulência de parasitas. Como mencionado acima, outras relações entre o parâmetro que compõe a adaptabilidade do parasita poderiam ser escolhidas e os métodos aqui propostos poderiam ajudar a investigar este tópico da maior importância em epidemiologia moderna.

Então, as funções que definem R_0 foram escolhidas como em 3.2 o que gerou a seguinte equação:

$$R_0(T,V) = \frac{m_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_1\,T}\right)\ a_0{}^2\left(1-\mathrm{e}^{-k_2\,T}\right)^2\mathrm{e}^{-\tau_0\,\mathrm{e}^{-k_3\,T}\mu_0\left(1-\mathrm{e}^{-k_4\,T}\right)}b_0\ c_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_5\,V}\right)}{\left[\gamma_0\,\mathrm{e}^{-k_6\,V}+\alpha_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_7\,V}\right)\right]\mu_0\ \left(1-\mathrm{e}^{-k_4\,T}\right)} \tag{5.1}$$

A equação 5.1 não permite solução analítica, por isto a equação foi analisada numericamente e suas curvas confirmaram a hipótese inicial de aumento de virulência relacionada ao aumento de temperatura.

Destacamos aqui que a magnitude dos efeitos mostrados pelas curvas são bastante dependentes dos parâmetros k_i.

Na primeira simulação usamos como condições iniciais, os seguintes parâmetros:
População inicial de mosquitos, $m_0 = 100$.
taxa média de picadas, $a_0 = 2$.
suscetibilidade do hospedeiro, $b_0 = 5\%$.
suscetibilidade do mosquito, $c_0 = 2\%$.
período de incubação do parasita, $\tau_0 = 11$.
taxa de mortalidade do mosquito, $\mu_0 = 1/10$.
taxa de recuperação em humanos, $\gamma_0 = 15\%$. e
taxa de mortalidade em humanos, $\alpha_0 = 15\%$.

A população inicial de mosquitos é relativamente pequena; também consideramos a taxa de mortalidade do mosquito em 10% e de mortalidade em humanos em 15% e, neste caso, é uma taxa alta. Além disto, também estamos considerando uma taxa de recuperação de humanos de 15%; um período de incubação de 11 dias. Dentro destas condições iniciais que podem ser consideradas "razoáveis", levando-se em conta o que se tem pelo mundo em termos de epidemia, verificamos pelos respectivos gráficos apresentados que, existindo um aumento real de temperatura no planeta, também deve haver um aumento na taxa de virulência que, para este

trabalho, é considerada como a capacidade que o parasita tem de matar o hospedeiro.

Na segunda simulação, variamos as condições iniciais da seguinte maneira: Aumentamos um pouco a população inicial de mosquitos; diminuimos sensivelmente as taxas de suscetibilidade; o período de incubação teve um leve aumento; a taxa de mortalidade do mosquito foi cortada pela metade; aumentamos a taxa de recuperação em humanos para 22% e diminuimos a taxa de mortalidade em humanos para apenas 3,2%; além destes parâmetros, também variamos os valores dos k's, conforme pode ser visto em 4.2. Novamente, apesar de condições iniciais bem diferentes da primeira simulação, pelos gráficos apresentados, vê-se que, havendo um aumento de temperatura no planeta, também deve haver um aumento na taxa de virulência. Outro detalhe para o qual devemos atentar é que mesmos em condições iniciais bem diferentes daquelas, o ponto de máximo encontrado não é muito diferente nos dois casos e isto faz com que as curvas tanto de 3.1 como de 3.2 sejam bem parecidas.

Na terceira simulação, variamos as condições iniciais da seguinte maneira: Aumentamos um pouco mais a população inicial de mosquitos; aumentamos a taxa de suscetibilidade do mosquito; aumentamos significativamente o período de incubação; a taxa de mortalidade do mosquito foi diminuida mais um pouco; aumentamos a taxa de recuperação para 50% e aumentamos a taxa de mortalidade em humanos para 10%, também variamos os valores dos k's, conforme pode ser visto em 4.3. Estas modificações nas condições iniciais fizeram com que o ponto de máximo aumentasse um pouco mais, no entanto, apesar de condições iniciais bem diferentes das outras simulações, pelos gráficos apresentados, vê-se que, a menos do intervalo $T\varepsilon$ [8.3 ; 19.1], se houver um aumento de temperatura no planeta, também deve haver um aumento na taxa de virulência. Para o caso particular do Brasil, o intervalo que realmente nos interessa é para temperaturas entre 20° e 40° Celsius, o que não inclui o intervalo de decrescimento citado acima.

Na quarta simulação, variamos as condições iniciais da seguinte forma: Diminui-

mos novamente a população inicial de mosquitos; aumentamos a taxa média inicial de picadas; diminuimos o período de incubação; a taxa de mortalidade do mosquito, a taxa de recuperação e de mortalidade em humanos foram mantidas; e também variamos os valores dos k's. como pode ser visto em 4.4. Estas modificações nas condições iniciais fizeram com que o ponto de máximo diminuisse, no entanto, apesar de condições iniciais bem diferentes das outras simulações, pelos gráficos apresentados, vê-se mais uma vez que, havendo um aumento de temperatura no planeta, também deverá haver um aumento na taxa de virulência. Levando-se em consideração o caso particular do Brasil, como dissemos acima, o intervalo que realmente nos interessa é para temperaturas entre 20° e 40° Celsius e é neste intervalo que a curva da virulência, V, fica crescente em função da temperatura, T.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho, propusemo-nos a mostrar que, a partir da equação de reprodutibilidade basal proposta por (Macdonald 1952):

$$R_0 = \frac{m\, a^2\, b\; c\, e^{(-\mu\, \tau)}}{(\gamma\, +\, \alpha)\, \mu} \tag{6.1}$$

havendo um aumento na temperatura T do planeta, deverá haver também um aumento na taxa de virulência V.

Para tanto, calculamos, conforme teoria do cálculo diferencial e integral, o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial R_0}{\partial T} &= 0 \\ \\ \dfrac{\partial R_0}{\partial V} &= 0 \end{cases}$$

Tal sistema nos dá os pontos onde a função R_0 assume seus pontos de máximo, ou seja, os pontos onde R_0 assume seus maiores valores. Em seguida calculamos o plano tangente ao gráfico de R_0 nos pontos de máximo e a partir deste plano, calculamos uma equação para V em função de T. Em seguida, mostramos o gráfico

da equação de V em função de T, mostrando assim que, sob certas condições iniciais, à medida que a temperatura T aumenta, a taxa de virulência V também aumenta.

Ressaltamos que foram feitas quatro simulações, isto é, a partir de quatro conjuntos distintos de condições iniciais mostramos que para cada um dos quatro conjuntos, sob as condições iniciais sugeridas, houve um claro aumento da virulência na medida em que a temperatura aumenta.

Anexos

Anexo A

Primeira Simulação Derivada parcial de $R_0(T,V)$ em relação a T, tem-se:

$$\frac{\partial R_0}{\partial T} =$$

$$\frac{2.4e^{-0.6T}(1-e^{-0.25T})^2 e^{-\frac{11}{10}e^{-0.02T}(1-e^{-0.0001T})}(1-e^{-0.035236V})}{(0.15e^{-0.8V}+0.15-0.15e^{-0.035V})(1-e^{-0.0001T})}+$$

$$+\frac{2(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.25T})e^{-\frac{11}{10}e^{-0.02T}(1-e^{-0.0001T})}(1-e^{-0.035236V})e^{-0.25T}}{(0.15e^{-0.8V}+0.15-0.15e^{-0.035V})(1-e^{-0.0001T})}+$$

$$+\frac{4(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.25T})^2(0.022e^{-0.02T}(1-e^{-0.0001T})-0.00011e^{-0.02T}e^{0.0001T})}{(0.15e^{-0.8V}+0.15-0.15e^{-0.035V})(1-e^{-0.0001T})}\cdots$$

$$\cdots\frac{e^{-\frac{11}{10}e^{-0.02T}(1-e^{-0.0001T})}(1-e^{-0.035236V})}{(0.15e^{-0.8V}+0.15-0.15e^{-0.035V})(1-e^{-0.0001T})}-$$

$$-\frac{0.0004(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.25T})^2 e^{-\frac{11}{10}e^{-0.02T(1-e^{-0.0001T})}}(1-e^{-0.035236V})e^{-0.0001T}}{(0.15e^{-0.8V}+0.15-0.15e^{-0.035V})(1-e^{-0.0001T})^2} \tag{6.2}$$

E agora derivando parcialmente $R_0(T,V)$ em relação a V, tem-se:

$$\frac{\partial R_0}{\partial V} = \frac{0.14(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.25T})^2 e^{-\frac{11}{10}e^{-0.02T}(1-e^{-0.0001T})} e^{-0.035236V}}{(0.15e^{-0.8V}+0.15-0.15e^{-0.035V})(1-e^{-0.0001T})} -$$

$$-\frac{4(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.25T})^2 e^{-\frac{11}{10}e^{-0.02T}(1-e^{-0.0001T})}(1-e^{-0.035236V})(-0.12e^{-0.8V}+0.005e^{-0.035V})}{(0.15e^{-0.8V}+0.15-0.15e^{-0.035V})^2(1-e^{-0.0001T})} \tag{6.3}$$

Anexo B

Segunda Simulação

Derivadas parciais $R_0(T,V)$ em relação a T:

$$\frac{\partial R_0}{\partial T} =$$

$$\frac{0.576e^{-0.6T}(1-e^{-0.18T})^2 e^{-\frac{3}{5}e^{-0.03T}(1-e^{-0.002T})}(1-e^{-0.05V})}{(0.22e^{-0.6V}+0.032-0.032e^{-0.025V})(1-e^{-0.002T})}+$$

$$+\frac{0.346(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.18T})e^{-\frac{3}{5}e^{-0.03T}(1-e^{-0.002T})}(1-e^{-0.05V})e^{-0.18T}}{(0.22e^{-0.6V}+0.032-0.032e^{-0.025V})(1-e^{-0.002T})}+$$

$$+\frac{0.96(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.18T})^2(0.018e^{-0.03T}(1-e^{-0.002T})-0.0012e^{-0.032T})}{(0.22e^{-0.6V}+0.032-0.032e^{-0.025V})(1-e^{-0.002T})}\cdots$$

$$\cdots\frac{e^{-\frac{3}{5}e^{-0.03T}(1-e^{-0.002T})}(1-e^{-0.05V})}{(0.22e^{-0.6V}+0.032-0.032e^{-0.025V})(1-e^{-0.002T})}-$$

$$-\frac{0.00192(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.18T})^2 e^{-\frac{3}{5}e^{-0.03T(1-e^{-0.002T})}}(1-e^{-0.05V})e^{-0.002T}}{(0.22e^{-0.6V}+0.032-0.032e^{-0.025V})(1-e^{-0.002T})^2} \quad (6.4)$$

E agora derivando parcialmente $R_0(T,V)$ em relação a V, tem-se:

$$\frac{\partial R_0}{\partial V} = \frac{0.048(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.18T})^2 e^{-\frac{3}{5}e^{-0.03T}(1-e^{-0.002T})} e^{-0.05V}}{(0.22e^{-0.6V}+0.032-0.032e^{-0.025V})(1-e^{-0.002T})} -$$

$$-\frac{0.96(1-e^{-0.6T})(1-e^{-0.18T})^2 e^{-\frac{3}{5}e^{-0.03T}(1-e^{-0.002T})}(1-e^{-0.05V})(-0.132e^{-0.6V}+0.0008e^{-0.025V})}{(0.22e^{-0.6V}+0.032-0.032e^{-0.025V})^2(1-e^{-0.002T})} \tag{6.5}$$

Anexo C

Terceira Simulação

Derivando parcialmente $R_0(T,V)$ em relação a T, tem-se:

$$\frac{\partial R_0}{\partial T} =$$

$$\frac{180e^{-0.5T}(1-e^{-0.3T})^2 e^{-\frac{17}{30}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})}(1-e^{-0.5V})}{(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V}+0.1-0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V})\,(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T})}+$$

$$+\frac{216(1-e^{-0.5T})(1-e^{-0.3T})e^{-\frac{17}{30}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})}(1-e^{-0.5V})e^{-0.3T}}{(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V}+0.1-0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V})\,(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T})}+$$

$$+\frac{360(1-e^{-0.5T})(1-e^{-0.3T})^2(0.0057e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})-0.113e^{-0.21T})}{(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V}+0.1-0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V})\,(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T})}\cdots$$

$$\cdots\frac{e^{-\frac{17}{30}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})}(1-e^{-0.5V})}{(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V}+0.1-0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V})\,(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T})}-$$

$$-\frac{72(1-e^{-0.5T})(1-e^{-0.3T})^2 e^{-\frac{17}{30}e^{-0.01T(1-e^{-0.2T})}}(1-e^{-0.5})e^{-0.2T}}{(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V}+0.1-0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V})\,(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T})^2} \quad (6.6)$$

E agora derivando parcialmente $R_0(T,V)$ em relação a V, tem-se:

$$\frac{\partial R_0}{\partial V} = \frac{180(1-e^{-0.5T})(1-e^{-0.3T})^2 e^{-\frac{17}{30}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})} e^{-0.5V}}{\left(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V} + 0.1 - 0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V}\right)\left(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T}\right)} - \frac{360(1-e^{-0.5T})(1-e^{-0.3T})^2 e^{-\frac{17}{30}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})}(1-e^{-0.5V})(-0.075e^{-0.15V}+0.001e^{-0.01V})}{\left(0.5\,\mathrm{e}^{-0.15\,V} + 0.1 - 0.1\,\mathrm{e}^{-0.01\,V}\right)^2\left(1-\mathrm{e}^{-0.2\,T}\right)} \tag{6.7}$$

Anexo D

Quarta Simulação

Derivando parcialmente $R_0(T,V)$ em relação a T, tem-se:

$$\frac{\partial R_0}{\partial T} =$$

$$\frac{132e^{-0.55T}(1-e^{-0.5T})^2 e^{-\frac{2}{5}e^{-0.01T}(1-e^{-0.02T})}(1-e^{-0.9V})}{(0.5e^{-0.05V}+0.1-0.1e^{-0.016V})(1-e^{-0.2T})}+$$

$$+\frac{240(1-e^{-0.55T})(1-e^{-0.5T})e^{-\frac{2}{5}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})}(1-e^{-0.9})e^{-0.5T}}{(0.5e^{-0.05V}+0.1-0.1e^{-0.016V})(1-e^{-0.2T})}+$$

$$+\frac{240(1-e^{-0.55T})(1-e^{-0.5T})^2(0.004e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})-0.08e^{-0.21T})}{(0.5e^{-0.05V}+0.1-0.1e^{-0.016V})(1-e^{-0.2T})}\cdots$$

$$\cdots\frac{e^{-\frac{2}{5}e^{-0.01T}(1-e^{-0.02T})}(1-e^{-0.9V})}{(0.5e^{-0.05V}+0.1-0.1e^{-0.016V})(1-e^{-0.2T})}-$$

$$-\frac{48(1-e^{-0.55T})(1-e^{-0.5T})^2 e^{-\frac{2}{5}e^{-0.01T(1-e^{-0.2T})}}(1-e^{-0.9})e^{-0.2T}}{(0.5e^{-0.05V}+0.1-0.1e^{-0.016V})(1-e^{-0.2T})^2} \quad (6.8)$$

E agora derivando parcialmente $R_0(T,V)$ em relação a V, tem-se:

$$\frac{\partial R_0}{\partial V} = \frac{216(1-e^{-0.55T})(1-e^{-0.5T})^2 e^{-\frac{2}{5}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})} e^{-0.9V}}{(0.5e^{-0.05V}+0.1-0.1e^{-0.016V})(1-e^{-0.2T})} -$$

$$-\frac{240(1-e^{-0.55T})(1-e^{-0.5T})^2 e^{-\frac{2}{5}e^{-0.01T}(1-e^{-0.2T})}(1-e^{-0.9V})(-0.025e^{-0.05V}+0.0016e^{-0.016V})}{(0.5e^{-0.05V}+0.1-0.1e^{-0.016V})^2(1-e^{-0.2T})} \tag{6.9}$$

Anexo E

Algoritmo de Runge-Kutta-Fehlberg

Este método utiliza a idéia geral do tradicional método Runge-Kutta de quarta ordem e a partir daí duas estimativas do Runge-Kutta são calculadas, uma de 4^a (y_{n+1}) e outra de 5ª ordem (z_{n+1}) , mas ambas utilizando os mesmos k's para os cálculos, com isso a função será calculada apenas 6 vezes. Os valores dos k's são os seguintes:

$$
\begin{aligned}
k_1 &= hf(x_n, y_n) \\
k_2 &= hf(x_n + \frac{h}{4}, y_n + \frac{k_1}{4}) \\
k_3 &= hf(x_n + \frac{3h}{8}, y_n + \frac{3k_1}{32} + \frac{9k_2}{32}) \\
k_4 &= hf(x_n + \frac{12h}{13}, y_n + \frac{1932k_1}{2197} - \frac{7200k_2}{2197} + \frac{7296k_3}{2197}) \\
k_5 &= hf(x_n + h, y_n + \frac{439k_1}{216} - 8k_2 + \frac{3680k_3}{513} - \frac{845k_4}{4104}) \\
k_6 &= hf(x_n + \frac{h}{2}, y_n - \frac{8k_1}{27} + 2k_2 - \frac{3544k_3}{2565} - \frac{1859k_4}{4104} - \frac{11k_5}{40})
\end{aligned}
$$

e a seguir usa-se k_1 , ... , k_6 para obter duas aproximações de $y(t_n + h)$, que são:

$$
\begin{aligned}
Y_{n+1} &= y_n + \frac{25k_1}{216} - \frac{1408k_3}{2565} + \frac{2197k_4}{4104} - \frac{k_5}{5} + ordemO(h^4) \\
z_{n+1} &= y_n + \frac{16k_1}{135} - \frac{6656k_3}{12825} + \frac{28561k_4}{56430} - \frac{9k_5}{50} + \frac{2k_6}{55} + ordemO(h^5)
\end{aligned}
$$

Referências Bibliográficas

[1] Almeida Filho, N. e M. Z. Rouquayrol. Introdução à Epidemiologia Moderna. Salvador , Rio de Janeiro, Apce Produtos do Conhecimento e ABRASCO, co-edição, 1990.

[2] Alto, B.W. end S.A. Juliano. 2001. Precipitation and temperature effects on population of Aedes albopictus (Diptera: Culicidae): implications for range expansion. J. Med. Entomol. 38(5): 646-656.

[3] Anderson, R.M. and May, R.M. Infectious Diseases of humans, Dynamics and control. Oxford University Press Inc. New York, 1991.

[4] Anderson, R.M. and R.M. May. 1981. The population dynamics of microparasites and their invertebrate hosts. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci. 291: 451-524.

[5] Andrade, L.N. Introdução à Computação Algébrica com o Maple. Sociedade Brasileira de Matemática. 2004.

[6] Apostol, T.M. Cálculo. Reverté. 1999.

[7] Bassanezi, R.C. and Ferreira, W.C. Equações Diferenciais com Aplicações. Harbra. 1988.

[8] Bates, M. 1947. The development and longevity of haemagogus mosquitoes. Annals, Entomological Society of America 40: 1-12.

[9] Bockh, R. 1886. Statistisches Fahrbuck der Stadt Berlin. pp. 30-31.

[10] Bouma, MJ. and Dye C. 1997. Cycles of malaria associated with El Niño in Venezuela. JAMA 278, 1772-4.

[11] Brauer, F. Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases-models, methods and theory, vol 125. Springer-Verlag, New York, 2002, Basic ideas of mathematical edpidemiology, pp 31-66.

[12] Bremermann, H.J and J. Pickering. 1983. A game-theoretical model of parasite virulence. J. Theor. Biol. 100:411-426.

[13] Burattini, M.N., M. Chen, A. Chow, F.A.B. Coutinho, K.T. Goh, L.F. Lopez, S. Ma, E. Massad. 2008. Modelling the control strategies against dengue in Singapore. Epidemiol Infect. 136(3): 309-319.

[14] Burden, R.L. and Faires, J.D. Análise Numérica. Cengage Learning. 8 ed. 2008.

[15] Carmo, J. Sernadas, A. Sernadas, C. Dionisio, F.M. and Caleiro, C. Introdução à Programação em Mathematica. IST Press. 2 ed. 2004.

[16] Datta, B.N. Numerical Linear Algebra and Applications. ITP. 1995.

[17] Day, T. 2001. Parasite transmission modes and the evolution of virulence. Evolution 55(12): 2389-2400

[18] Day, T. 2002a. On the evolution of virulence and the relationship between various measures of mortality. Proc. R. Soc. Lond. B 269: 1317-1323.

[19] Day, T. 2002b. The evolution of virulence in vector-borne and directly transmitted parasites. Theor. Pop. Biol. 62: 199-213

[20] Day, T. 2003. Virulence evolution and the timing of disease life-history events. Trends in Ecology and Evolution 18(3): 113-118.

[21] Day T, A.L. Graham, A.F. Read. 2007. Evolution of parasite virulence when host responses cause disease. Proc. R. Soc. Lond. B 274: 2685-1692.

[22] Dieckmann, J.A.J. Metz, M.W. Heesterbeek, J.P. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, J. Math. Biol. 1990. 365-382.

[23] Dieckmann, J.A.J. Metz, M.W. Sabelis and K.Sigmund 2000 (eds), Adaptive Dynamics of Infectious Diseases. Cambridge Universtity Press, pp, 39-59.

[24] Dieckmann, O. Heesterbeek, J.P. Mathematical Epidemiology of infectious diseases. John Wiley & Son Ltda, Chichester, 2000.

[25] Dieckmann U. 2002. Adaptive Dynamics of Pathoge-Host Interactions. In: U.

[26] Dublin, L.I. and Lotka A. J. 1925. On the true rate of natural increaseof a population. J. Am. Stat. Assoc. 20, 305-339.

[27] Ewald, E.W.1994. The Evolution of Infectious Diseases. Oxford University Press. Oxford.

[28] Forattini, O.P., I. Kakitani, E. Massad, D. Marucci.1993.. Studies on mosquitoes(Diptera:Culicidae) and anthropic environment 3- Survey of adult stages at the rice irrigation system and the emergence of Anopheles albitarsis in South-Eastern Brazil. 1993. Revista de Saúde Pública, 27(5): 313-325.

[29] Forattini, O.P., I. Kakitani, E. Massad, D. Marucci.1995. Studies mosquitoes(Diptera:Culicidae) and anthropic environment. 9-synanthropic and epidemiological vector role of aedes scapularis in South-Eastern Brazil. Revista de Saúde Pública, 29(3): 199-207.

[30] Frank, S.A.1996. Models of parasite virulence. Q. Rev. Biol. 71: 37-78.

[31] Frauenthal, J. Mathematical modeling in epidemiology. Berlim, Springer-Verlag, 1980

[32] Gerhardt, M.P. Modelo de Transmissão da Dengue com Competição Larval Uniforme. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004.

[33] Giesecke, J. Modern Infectious Disease Epidemiology. Arnold, New York, 2002, pp. 3-20.

[34] Githeko, AK. and Ndegawa, W. 2001. Predicting malaria epidemics in the Kenyan highlands using climate data: a tool for decision makers. Global Change & Human Health. 2:54-63.

[35] Hawley, W.A. 1985. The effect of larval density on adult longevity of a mosquito, Aedes sierrenses: epidemiological consequences. J. Anim. Ecol. 54: 955-964.

[36] Heffernan, J.M. ; Smith, R.J. and Wahl, L.M. 2005. J.R.Soc. Interface. 2, pp 281-293.

[37] Johnson, D.W. , Boucias, D.B. , Barfield, C.S. and Allen, G.E. 1982. A temperature-dependent development model for a Nucleopolyhedrosis virus of the velvetbean caterpillar , Anticarsia gemmatalis (Lepidoptera: Noctuidae). J. invert. Pathol. 40: 292-298.

[38] Kenneth, LG. , Thomas, RB. , Rebecca, JE. , Edward BH. 2008. Climate and Vectorborne Diseases. Am J Prev Med. 35. 5. 436-450.

[39] Kharnis, A.A. and M.D. Nettleman, 2005. Global warming and infectious diseases. Arch. Med. Res. 36: 689-696.

[40] Kuczynski, R.R. 1928. The balance of births and deaths. vol. 1. New York: Macmillan.

[41] Last, J.M. , Spasoff, R.A. and Harris, S.G. A Dictionary of Epidemiology. 4 ed. 2000. Oxford University Press.

[42] Lay, D.C. Álgebra Linear a suas Aplicações. LTC. 1999. 2a ed.

[43] Levin, B.R.1996. The evolution and amintenance of virulence in microparasites. Emerg. Infect. Dis. 2: 93-192.

[44] Levin, B.R. and D. Pimentel. 1981. Selection of intermediate rates of increase in parasite-host systems. Am. Nat. 117: 308-315.

[45] Lilienfeld, D.E. and Lilienfeld, A. The French influence on the development of epidemiology. In: Lilienfeld, A.Times, places and persons. Baltimore, Johns Hopkins Univ. Press, 1980.

[46] Lively, C.M. 2006. The ecology of virulence. Ecol. Let. 9: 1089-1095. May, R.M. and R.M. Anderson. 1983. Epidemiology and genetics in the co-evolution of parasites and hosts. Proc. R. Soc. Lond. B 219: 281-313.

[47] Macdonald, G. The analysis of equilibrium in malaria. Trop. Dis. Bull. 49 (1952) 813-828.

[48] Massad, E. 1987. Transmission rates and the evolution of pathogenicity. Evolution 41(5): 1127-1130.

[49] Massad, E. Epidemiologia Geral. Artes Médicas Ltda, Porto Alegre, 1996, ch Modelagem, pp 143-166.

[50] Massad, E. and Forattini, O.P. 1998. Modelling the temperature sensitivity os some physiological parameters of epidemiologic significance. Ecosystem Health 4(2): 119-129.

[51] McMichael, AJ. , Woodruff, RE. , Hales, S. 2006. Climate change and human health: present and future risk. Lancet 367, 859-69.

[52] MOH, 2008. Ministry of Health of Singapore. http://www.moh.gov.sg/mohcorp/default.aspx. Accessed in 20 January, 2008. Rico-Hesse, R. 2003. Microevolution and virulence of dengue viruses. Adv. Vir. Res. 50: 315-341.

[53] Otto, Sarah P. and Troy Day. A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution. Princeton University Press. 2007.

[54] Patz, JA. and Olson, SH. 2006. Climate change and health: global to local influences on diseases risk. Ann Trop Med Parasitol. 100, 535-49.

[55] Reiter, P. 2001. Climate change and mosquito-borne disease [review]. Environ Health Perspect. 109, (1S): 141-61.

[56] Rico-Hesse, R. 2003. Microevolution and virulence of dengue viruses. Adv. Vir. Res.50:315-341.

[57] Russel, P.F. and Rao, T.R. 1942. Observations on longevity of *anopheles culicifacies* imagines. American Journal of Tropical Medicine 22:517-533.

[58] Sharp, F. R. and Lotka, A.J. 1911. A problem in age distribution. Phil. Mag. 6, 435-438.

[59] Starobinsky, J. História da medicina. Lisboa, Morais, 1967.

[60] Stewart, James. Cálculo. Thomson. 5 ed. 2006.

[61] Sutherst, R.W. 1998. Implications of global change and climate variability for vector-borne diseases: generic approaches to impact assessments. Int. J. Parasitol. 28: 935-945.

[62] Sutherst, R.W. 2004. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. Clin. Microbiol. Rev. 17(1): 136-173.

[63] Vaughn, D.W., S. Green, S. Kalayanorooj, B.L. Innis, S. Nimmannitya, S. Suntayakorn, T.P. Endy, B. Raengsakulrach, A.L. Rothman, F.A. Ennis and A. Nisalak. 2000. Dengue viremia titer, antibody resoponse pattern, and virus serotype correlate with disease severity. J. Infect. Dis. 181: 2-9.

[64] Wang, W.K., H.L. Chen, C.F. Yang, S.C. Hsieh, C.C. Juan, S.M. Chang, C.C. Yu, L.H. Lin, J.H. Huang and C.C. King. 2006. Clin Infect. Dis. 43: 1023-1030.

[65] Yang, H.M. Epidemiologia Matemática: Estudo dos Efeitos da Vacinação em Doenças de Transmissão Direta. Unicamp. 2001.