

## Modelagem Matemática da Anemia Infecciosa Equina Considerando Transmissões Direta e por Mutuca

Evandro Estevão Marquesone\*

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Cornélio Procopio, Brasil

### Resumen

Neste trabalho propomos um modelo matemático para a dinâmica da Anemia Infecciosa Equina, considerando as transmissões direta e indireta. O modelo possui dois pontos de equilíbrio, trivial e não-trivial. A estabilidade destes bem como a existência ou não da doença, foram determinados por dois limiares,  $Rg$  e  $\chi_0$ . O primeiro é o número básico de reprodutibilidade da doença, e o segundo é a fração de suscetíveis do modelo. No ponto de equilíbrio não-trivial, no estudo da estabilidade global usamos as funções propostas por [5], e para determinar os coeficientes de tais funções, utilizamos multigrafos orientados, inspirados na metodologia de grafos orientados de [10]. Na análise de sensibilidade do sistema verificamos que, em cenários onde são altas as taxas de transmissão direta, os parâmetros de transmissão indireta não tiveram sua variância aumentada. Este fator já era de interesse da EMBRAPA-Pantanal, mas até o presente momento, não havia algum estudo sobre. No estudo das taxas diárias de controle, verificamos a eficiência de medidas de controle e erradicação da doença.

Trabalho realizado em conjunto com:

Hyun Mo Yang<sup>1</sup>, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

### 1. Introdução

Um primeiro modelo matemático da *Anemia Infecciosa Equina* (AIE) no Brasil foi feito em [7], e considera somente a transmissão via vetor, que são os insetos hematófagos e que ficam com a infecção em seu aparelho bucal durante um de tempo, após o contato com algum animal infectado. Ao compartilhar seringas/agulhas contaminadas, e manejar inadequadamente os soropositivos (compartilhando utensílios/tralhas), o homem se torna o principal componente na cadeia de transmissão do vírus [11]. Neste trabalho propomos um modelo matemático que, além da transmissão por vetor, considera estas duas formas de transmissão direta, provocada pelo fator humano.

A AIE é causada por um retrovírus pertencente à subfamília dos lentivírus. Além da anemia, um cavalo com essa doença pode apresentar febre, hemorragias, desorientação, andar em círculos, e perda de peso. Cavalos que passaram pela fase da infecção, podem voltar a expressar os sintomas [11].

---

\* e-mail: marquesone@utfpr.edu.br

<sup>1</sup> e-mail: hyunyang@ime.unicamp.br

No Pantanal, segundo pesquisadores da EMBRAPA Pantanal, mesmo que a entidade forneça material descartável sem custo algum, com exceção dos criadores de cavalo pantaneiro (que estão interessados em vender estes animais), a grande maioria dos demais proprietários utilizam uma mesma agulha em todos os animais. O mesmo acontece no compartilhamento de tralhas, onde somente os criadores de cavalo pantaneiro fazem um controle mais efetivo.

## 2. Formulação do Modelo Matemático

Nosso ponto de partida será o modelo matemático apresentado por [7], e acrescentaremos alguns outros elementos no modelo a ser proposto. Começaremos a destacar os compartimentos utilizados para descrever as subpopulações de cavalos. Teremos então os compartimentos  $S$  (suscetível),  $L$  (latente),  $A_d$  (assintomático desconhecido),  $I$  (infectado) e  $A_c$  (assintomático conhecido). Considera-se *suscetível* todo cavalo que está sujeito a adquirir a doença, *latente* o que acabou de adquirir o vírus, mas ainda não transmite. A importância desta última categoria está no fato de que após ser contaminado pelo vírus, o animal não começa de imediato a contribuir na transmissão da doença. Neste modelo consideramos que as categorias de cavalos que transmitem a doença são:  $A_d$ ,  $I$  e  $A_c$ . Depois de passar pela fase de latente, o cavalo passa para a categoria de *assintomático desconhecido*, onde ele começa a transmitir a doença, mas ainda não possui os sintomas. Nesse compartimento o cavalo pode passar para o compartimento *assintomático conhecido*, através de diagnóstico. Caso contrário ele passará para o compartimento *infectado*, onde começará a expressar os sintomas da doença. Se isso acontecer, considera-se que agora a informação de que o animal tem a doença é conhecida, e assim ao passar pela categoria dos infectados, ele também vai para o compartimento *assintomático conhecido*. Neste compartimento, caso o animal venha do compartimento  $A_d$ , após um período de tempo, ele passará para a categoria de *infectado*, e após o período dos sintomas, volta para a categoria de *assintomático conhecido*. Ou seja, na categoria de assintomático conhecido, estão os animais que foram diagnosticados antes dos sintomas se manifestarem, e que posteriormente passarão por essa fase, além dos animais que não foram diagnosticados e que já passaram pela fase dos sintomas. Ambas as categorias de cavalos, poderão voltar a ter novamente os sintomas, embora já mencionamos anteriormente que isso não é tão comum de se acontecer. A doença ainda não possui uma vacina aprovada, mas vamos considerar uma subpopulação  $V$  de *vacinados*, como sendo a parcela dos suscetíveis que receberem a vacina. Tal vacina já existe na China [2], embora a eficácia não tenha sido comprovada em estudos experimentais. Neste mesmo trabalho os autores fazem uma minuciosa revisão de literatura, na seção 6, com relação aos estudos na busca de uma vacina para a AIE. Os mesmos autores concluem que a proteção contra a doença em grandes populações de cavalos, é algo que pode ser alcançado, de acordo com o obtido na China, e que neste momento o uso generalizado de vacinas não é aplicável como uma estratégia de gerenciamento da AIE a longo prazo. Dessa forma, iremos considerar a taxa de vacinação sendo nula. Toda a dinâmica descrita até então, pode ser representada na Figura 1, pelas setas entre os compartimentos.

Vamos agora à caracterização formal do modelo. As populações de cavalos e insetos, no instante  $t$  são dadas por  $C(t)$  e  $N(t)$ , respectivamente. Na população de cavalos temos uma taxa de recrutamento constante  $\phi$ , e a mortalidade natural  $\mu_c$ . A população de cavalos é dividida em: suscetíveis ( $S(t)$ ), vacinados ( $V(t)$ ), latentes ( $L(t)$ ), assintomáticos desconhecidos ( $A_d(t)$ ), infectados ( $I(t)$ ) e assintomáticos conhecidos ( $A_c(t)$ ). A população de insetos é dividida em: suscetíveis ( $X(t)$ ) e infectantes ( $Y(t)$ ).

A taxa de vacinação em  $S$  é dada por  $\nu$ . A mortalidade em  $I$  pela doença é dada por  $\delta$ . Período em que os cavalos permanecem em cada categoria: em  $L$  o tempo médio é de  $\gamma_2^{-1}$  dias, em  $A_d$ ,  $\gamma_3^{-1}$  dias; em  $I$ ,  $\gamma_5^{-1}$  dias; a taxa de diagnóstico em  $A_d$  é  $\gamma_4$ ; e  $\gamma_6^{-1}$  o tempo que os cavalos diagnosticados ficam em  $A_c$ , antes de passarem para  $I$ .

A transmissão é modelada pela lei da pseudo ação das massas. Para a transmissão indireta, temos  $\alpha_m$  a taxa de contato per capita entre cavalos suscetíveis e insetos infectantes. Insetos suscetíveis se

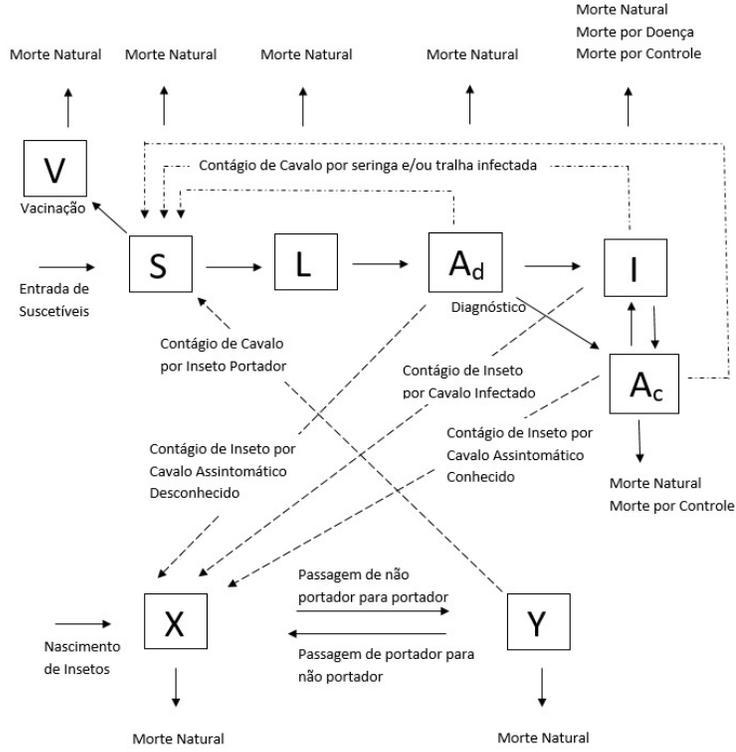


Figura 1: Diagrama da Dinâmica da Doença.

tornam portadores a uma taxa  $\beta_1$  de contato com  $A_c$ ,  $\beta_2$  com  $I$  e  $\beta_3$  com  $A_c$ . A taxa de mortalidade natural dos insetos é  $\mu_m$ , e  $\varepsilon^{-1}$  o tempo em que os insetos ficam portadores. Na transmissão direta,  $\alpha_s$  é a taxa per capita do contágio por seringa/agulha; e  $\alpha_c$  a taxa per capita de transmissão por compartilhamento de utensílios/tralhas dos cavalos. A transmissão direta ocorre proporcionalmente à  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , e  $\alpha_3$ , referentes à probabilidade de transmissão nas categorias de cavalos  $A_d$ ,  $I$  e  $A_c$ , respectivamente. Temos ainda  $\theta_1$  e  $\theta_2$ , as taxas de controle nas categorias de cavalos  $I$  e  $A_c$ , respectivamente. O modelo que descreve a dinâmica é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \phi - \alpha_m SY - (\alpha_s + \alpha_c)[\alpha_1 A_d + \alpha_2 I + \alpha_3 A_c]S - (\mu_c + \nu)S, \\ \frac{dV}{dt} = \nu S - \mu_c V, \\ \frac{dL}{dt} = \alpha_m SY + (\alpha_s + \alpha_c)[\alpha_1 A_d + \alpha_2 I + \alpha_3 A_c]S - (\gamma_2 + \mu_c)L, \\ \frac{dA_d}{dt} = \gamma_2 L - (\gamma_3 + \gamma_4 + \mu_c)A_d, \\ \frac{dI}{dt} = \gamma_3 A_d + \gamma_6 A_c - (\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)I, \\ \frac{dA_c}{dt} = \gamma_4 A_d + \gamma_5 I - (\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)A_c, \\ \frac{dX}{dt} = \mu_m N + \varepsilon Y - (\beta_1 A_d + \beta_2 I + \beta_3 A_c)X - \mu_m X, \\ \frac{dY}{dt} = (\beta_1 A_d + \beta_2 I + \beta_3 A_c)X - (\varepsilon + \mu_m)Y. \end{array} \right. \quad (1)$$

As seis primeiras equações descrevem a dinâmica da população de cavalos e as outras duas a dinâmica nos vetores. Os pontos de equilíbrio foram determinados com um modelo reduzido. Como o compartimento  $V$  depende apenas de  $S$ , podemos omiti-lo. Como  $N = X + Y$ , substituímos  $X$  por  $N - Y$  na última equação, omitindo a equação  $dX/dt$ . Os pontos de equilíbrio são: caso trivial,  $P_0 =$

$(\frac{\phi}{\mu_c + \nu}, 0, 0, 0, 0, 0)$ , que ocorre na ausência da doença, e o equilíbrio endêmico  $\bar{P} = (\bar{S}, \bar{L}, \bar{A}_d, \bar{I}, \bar{A}_c, \bar{Y})$ , onde,

$$\bar{S} = \frac{\phi - (\gamma_2 + \mu_c)\bar{L}}{\mu_c + \nu}, \quad \bar{A}_d = \frac{\gamma_2}{(\gamma_3 + \gamma_4 + \mu_c)}\bar{L}, \quad (2)$$

$$\bar{I} = \frac{\gamma_2[\gamma_3(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c) + \gamma_4\gamma_6]}{(\gamma_3 + \gamma_4 + \mu_c)[(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c) - \gamma_5\gamma_6]}\bar{L}, \quad (3)$$

$$\bar{A}_c = \frac{\gamma_2[\gamma_4(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c) + \gamma_3\gamma_5]}{(\gamma_3 + \gamma_4 + \mu_c)[(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c) - \gamma_5\gamma_6]}\bar{L}, \quad (4)$$

$$\bar{Y} = \frac{\frac{R_0^i}{1-R_f}N(\gamma_2 + \mu_c)}{\frac{\phi}{\mu_c + \nu}\alpha_m N + \frac{R_0^i}{1-R_f}(\gamma_2 + \mu_c)\bar{L}}\bar{L}, \quad \text{com } \bar{L} \text{ a raiz positiva de,} \quad (5)$$

$$c_2\bar{L}^2 + c_1\bar{L} + c_0 = 0, \quad \text{sendo que,} \quad (6)$$

$$c_2 = \frac{(\gamma_2 + \mu_c)^2}{\mu_c + \nu} \left( \frac{R_0^d}{\frac{\gamma_5(\theta_2 + \mu_c) + (\theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)}{(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)}} \right) R_0^i, \quad (7)$$

$$c_1 = \frac{\phi}{\mu_c + \nu}(\gamma_2 + \mu_c) \left( \frac{\alpha_m N}{\mu_c + \nu} R_0 + \left( 1 - \frac{R_0^d}{\frac{\gamma_5(\theta_2 + \mu_c) + (\theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)}{(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)}} \right) R_0^i \right), \quad (8)$$

$$c_0 = \begin{cases} \alpha_m N \left( \frac{\phi}{\mu_c + \nu} \right)^2 (1 - R_g), \\ \alpha_m N \left( \frac{\phi}{\mu_c + \nu} \right)^2 R_0(\chi_0 - 1), \end{cases} \quad (9)$$

onde  $R_f$  satisfaz a relação  $\frac{\gamma_5(\theta_2 + \mu_c) + (\theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)}{(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)} = 1 - R_f$ . Temos ainda,

$$\chi_0 = \frac{1}{R_0} - \frac{R_f}{R_0}; \quad \text{e } R_g = R_0 + R_f. \quad (10)$$

$$\text{Note que, } R_g > 1 \Leftrightarrow R_f > 1 - R_0 \Leftrightarrow \frac{R_f}{R_0} > \frac{1}{R_0} - 1 \Leftrightarrow 1 > \frac{1}{R_0} - \frac{R_f}{R_0} = \chi_0 \Leftrightarrow \chi_0 < 1. \quad (11)$$

Assim, exigir  $R_g > 1$  nos coeficientes do polinômio (6), é equivalente a exigir que  $\chi_0 < 1$ . A seguir vamos detalhar os componentes de  $R_g$ .

$$R_f = \frac{\gamma_5\gamma_6}{(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)}. \quad (12)$$

Como  $\mu_c$  é a taxa de mortalidade natural dos cavalos, portanto não nula, segue que  $R_f < 1$ .

$$R_0 = R_0^i + R_0^d, \quad (13)$$

$$R_0^i = \frac{\gamma_2 \frac{\phi}{\mu_c} \frac{\mu_c}{\mu_c + \nu} \alpha_m N [\beta_1 ((\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c) - \gamma_5\gamma_6) + \beta_2 (\gamma_3(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c) + \gamma_4\gamma_6) + \beta_3 (\gamma_4(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c) + \gamma_3\gamma_5)]}{(\gamma_2 + \mu_c)(\gamma_3 + \gamma_4 + \mu_c)(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)(\epsilon + \mu_m)},$$

$$R_0^d = \frac{\gamma_2 \frac{\phi}{\mu_c} \frac{\mu_c}{\mu_c + \nu} (\alpha_s + \alpha_c) [\alpha_1 ((\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c) - \gamma_5\gamma_6) + \alpha_2 (\gamma_3(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c) + \gamma_4\gamma_6) + \alpha_3 (\gamma_4(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c) + \gamma_3\gamma_5)]}{(\gamma_2 + \mu_c)(\gamma_3 + \gamma_4 + \mu_c)(\gamma_5 + \theta_1 + \delta + \mu_c)(\gamma_6 + \theta_2 + \mu_c)}.$$

Neste trabalho  $R_g$  é o *número básico de reprodutibilidade da doença*, um “ $R_0$  global”, pois possui a contribuição das transmissões direta e indireta, e do fluxo entre os compartimentos  $I$  e  $A_c$ . Já  $\chi_0$  é a fração de suscetíveis do modelo. Ambos  $R_g$  e  $\chi_0$ , são limiares para a existência ou não, de raiz positiva do polinômio (6), pelo critério de Descartes [9]. Existe exatamente uma raiz positiva para  $R_g > 1$  (o que equivale a  $\chi_0 < 1$ , por (11)).

### 3. Análise de Estabilidade

O estudo da estabilidade global dos pontos livre da doença e equilíbrio endêmico, será com dois limiares,  $R_g$  e  $\chi_0$ . Ambos foram determinados via *Método da Matriz da Próxima Geração* [3], em duas formulações do método, NGM-I e NGM-II, as quais determinam  $R_g$  e  $\chi_0^{-1}$ , respectivamente [14].

O Método da Matriz da Próxima Geração foi introduzido em 2002, no artigo [3], onde os autores consideram como sendo  $R_0$ , o raio espectral da matriz da próxima geração, aplicado no ponto de equilíbrio trivial, ou seja,  $R_0 = \rho(F(P_0)(V(P_0))^{-1})$ . Posteriormente, em [12] foi proposta e discutida a metodologia para  $R_0$  construído da seguinte forma:

$$R_0 = a_{n-1} + \dots + a_1 + a_0, \quad (14)$$

onde  $\Lambda(\lambda) = \lambda^n - a_{n-1}\lambda^{n-1} - \dots - a_1\lambda - a_0$ , é o polinômio característico de  $F(P_0)(V(P_0))^{-1}$ , com  $a_i \geq 0$ , para  $i = 0, 1, 2, \dots, n-1$ . Já em [13] foi provada a equivalência, no estudo da estabilidade, entre  $\sigma = \rho(F(P_0)(V(P_0))^{-1})$  e  $R_0$  construído como na equação (14). Desta equivalência temos o seguinte:

$$\begin{aligned} (i) \quad & R_0 > 1 \Leftrightarrow \sigma > 1, \\ (ii) \quad & R_0 = 1 \Leftrightarrow \sigma = 1, \\ (iii) \quad & R_0 < 1 \Leftrightarrow \sigma < 1. \end{aligned} \quad (15)$$

Esta conjectura de construção do  $R_0$  foi a metodologia adotada na determinação dos limiares. Da equivalência (15), e do teorema 2 de [3], temos de imediato a estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial. A estabilidade global foi provada usando uma função de Lyapunov, proposta por [10]. Para o ponto de equilíbrio endêmico, utilizamos as funções propostas por [5],  $W = c_i(Z_i - \bar{Z}_i - \bar{Z}_i \ln \frac{Z_i}{\bar{Z}_i})$ ,  $i = 1, \dots, 7$ , nas variáveis  $S, L, A_d, I, A_c, X$  e  $Y$ . O objetivo é provar que  $W' \leq 0$ . Obtivemos  $W'$  como,

$$\begin{aligned} W' = & -c_1 \frac{(S - \bar{S})^2}{S} (\mu_c + \nu) - c_6 \frac{(X - \bar{X})^2}{X} (\mu_m + \varepsilon) + c_1 \alpha_m \bar{S} \bar{Y} G_{17} + c_1 \alpha_1 \bar{A}_d \bar{S} (\alpha_s + \alpha_c) G_{13} \\ & + c_1 \alpha_2 \bar{I} \bar{S} (\alpha_s + \alpha_c) G_{14} + c_1 \alpha_3 \bar{A}_c \bar{S} (\alpha_s + \alpha_c) G_{15} + c_2 \alpha_m \bar{S} \bar{Y} G_{21}^1 + c_2 \alpha_1 \bar{A}_d \bar{S} (\alpha_s + \alpha_c) G_{21}^2 \\ & + c_2 \alpha_2 \bar{I} \bar{S} (\alpha_s + \alpha_c) G_{21}^3 + c_2 \alpha_3 \bar{A}_c \bar{S} (\alpha_s + \alpha_c) G_{21}^4 + c_3 \gamma_2 \bar{L} G_{32} + c_4 \gamma_3 \bar{A}_d G_{43} + c_4 \gamma_6 \bar{A}_c G_{45} \\ & + c_5 \gamma_4 \bar{A}_d G_{53} + c_5 \gamma_5 \bar{I} G_{54} + c_6 \beta_1 \bar{A}_d \bar{X} G_{63} + c_6 \beta_2 \bar{I} \bar{X} G_{64} + c_6 \beta_3 \bar{A}_c \bar{X} G_{65} + c_7 \beta_1 \bar{A}_d \bar{X} G_{76}^1 \\ & + c_7 \beta_2 \bar{I} \bar{X} G_{76}^2 + c_7 \beta_3 \bar{A}_c \bar{X} G_{76}^3. \end{aligned} \quad (16)$$

As constantes  $c_i$ , para  $i$  variando de 1 a 7, são positivas e dependem dos parâmetros, e das coordenadas do respectivo ponto de equilíbrio. Já as funções  $G'$ s dependem das variáveis e das coordenadas no referido ponto de equilíbrio. Tais constantes foram determinadas ao observar com quais variáveis cada função  $G$ , estava relacionada, de modo que ao percorrer um ciclo do multigrafo orientado, obtivéssemos uma função menor ou igual a zero. Observando a interação entre tais funções nestes ciclos, chegamos no multigrafo orientado da figura (2).

A função resultante obtida de cada ciclo/caminho, de acordo com os ciclos da figura (2), é menor ou igual a zero, sendo zero somente quando cada variável assume a coordenada do ponto de equilíbrio endêmico. Essa desigualdade foi garantida pelo fato de que a média geométrica é menor ou igual a média aritmética. É importante lembrar que tal método de determinar as constantes surgiu como inspiração, do método proposto por [10]. Mesmo as funções  $G'$ s satisfazendo as hipóteses, não é possível aplicar o método algébrico proposto devido ao terceiro índice existente em algumas de nossas funções. Fica como um trabalho futuro, a tentativa de adaptar o método algébrico de um grafo orientado para um multigrafo orientado, ou a obtenção de um outro método que seja válido para esta estrutura.

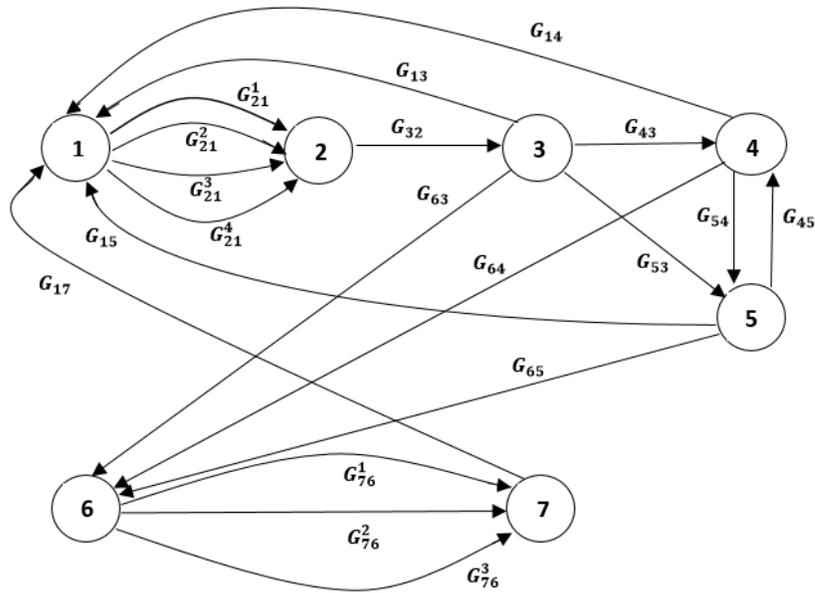


Figura 2: Multigrafo Direcionado dos Caminhos Associados às Funções de Lyapunov.

## 4. Análise de Sensibilidade

O intuito deste estudo é tentar mensurar o quanto a variação de um parâmetro pode influenciar na variação do sistema. Antes deste estudo, fizemos uma revisão de literatura e estimação dos parâmetros, na seção 2.1 de [8], e uma tabela na seção 2.2. Desta tabela fizemos os estudo I e II. A distinção entre estes estudos é que no primeiro, como  $\alpha_s$  e  $\alpha_c$  são lineares com relação aos termos em que aparecem, escolhemos um dos parâmetros de transmissão direta,  $\alpha_s$ , para ter um valor relativamente baixo, comparado a  $\alpha_c$ . Podemos dizer que no estudo I, estamos olhando para uma região de várias fazendas, onde a grande maioria não faz o compartilhamento de seringas, o que faz com que a média de compartilhamento de seringa seja relativamente baixa nessa região. Já no estudo II, podemos pensar em olhar para as fazendas onde ocorre esse tipo de compartilhamento, ou para apenas uma delas. Obviamente, aqui a taxa de compartilhamento de seringas é maior.

Tal estudo seguirá uma das metodologias apresentadas por [6]. Dentre as metodologias, optamos pela que acopla os métodos *Latin hypercube sampling (LHS)*, e *Partial Rank Correlation Coefficient (PRCC)*, daí o nome LHS/PRCC. Os programas em Matlab são disponibilizados pelos autores<sup>2</sup>. Neste mesmo trabalho os próprios autores elencam uma variedade de técnicas utilizadas no estudo da análise de sensibilidade, e optamos por esta metodologia por ter se mostrado eficiente neste tipo de modelo. Além do mais, nos pareceu produzir bons resultados, de acordo com o que sabemos sobre os parâmetros. Os resultados estão disponíveis na tabela 1. Aqui apresentamos o estudo somente para os parâmetros  $\alpha_m$ ,  $\alpha_s$  e  $\alpha_c$ .

O PRCC é uma medida que diz o grau de correlação entre o parâmetro e a variável avaliada. Se positivo, há correlação direta. Se negativo, a correlação é inversa. Um parâmetro com correlação direta a  $S$ , por exemplo, será benéfico para esta categoria de cavalos, trazendo mais benefícios quanto maior for este parâmetro. Por outro lado, uma correlação inversa será prejudicial à esta categoria, trazendo maiores prejuízos quanto maior for este parâmetro. Já o valor- $p$  é uma medida que retrata o quanto o valor escolhido do respectivo parâmetro, é ou não, uma boa estimativa. Quanto mais próximo de zero, melhor será a estimativa deste parâmetro.

<sup>2</sup><http://malthus.micro.med.umich.edu/lab/usadata/>

Cuadro 1: Resultados da análise de sensibilidade global, com relação a  $S$ .

Parâmetro	Dia	Estudo I		Estudo II	
		PRCC	valor- $p$	PRCC	valor- $p$
$\alpha_m$	40	-0,866	$1,29 \times 10^{-182}$	-0,123	0,00264
	80	-0,861	$6,72 \times 10^{-178}$	-0,118	0,00386
	170	-0,858	$6,9 \times 10^{-175}$	-0,0469	0,2509
	500	-0,850	$1,93 \times 10^{-171}$	-0,084	0,0396
	700	-0,853	$4,59 \times 10^{-171}$	-0,070	0,0856
	1000	-0,850	$9,6 \times 10^{-169}$	-0,066	0,1044
	1500	-0,807	$5,45 \times 10^{-139}$	-0,088	0,0310
	2000	-0,664	$1,36 \times 10^{-77}$	-0,097	0,0174
	3000	-0,573	$8,13 \times 10^{-54}$	-0,093	0,0228
$\alpha_s$	40	-0,128	0,00161	-0,993	0
	80	-0,122	0,00264	-0,993	0
	170	-0,122	0,00276	-0,995	0
	500	-0,122	0,00283	-0,992	0
	700	-0,120	0,00314	-0,989	0
	1000	-0,118	0,00384	-0,987	0
	1500	-0,106	0,00962	-0,991	0
	2000	-0,083	0,0415	-0,994	0
	3000	0,093	0,0223	-0,995	0
$\alpha_c$	40	-0,966	0	-0,924	$2,64 \times 10^{-252}$
	80	-0,964	0	-0,926	$3,5 \times 10^{-255}$
	170	-0,964	0	-0,942	$7,08 \times 10^{-287}$
	500	-0,963	0	-0,918	$1,05 \times 10^{-242}$
	700	-0,963	0	-0,893	$2,14 \times 10^{-209}$
	1000	-0,962	0	-0,877	$3,59 \times 10^{-192}$
	1500	-0,951	$9,22 \times 10^{-308}$	-0,910	$1,93 \times 10^{-231}$
	2000	-0,911	$3,79 \times 10^{-232}$	-0,934	$8,6 \times 10^{-271}$
	3000	-0,863	$1,38 \times 10^{-179}$	-0,941	$7,05 \times 10^{-284}$

Podemos observar na tabela 1 que quando  $\alpha_s$  e  $\alpha_c$  assumem valores que ocasionam um  $R_g$  alto,  $\alpha_m$  passa a ter uma influência muito baixa na dinâmica do modelo (o que também acontece com  $\beta_2$ , e  $\varepsilon$ ). Isso quer dizer que em cenários onde há um alto índice de compartilhamento de tralhas, e de seringas/agulhas contaminadas, o contágio por vetor passa a ter uma influência baixíssima na dinâmica de transmissão de doença. Com isso, podemos dizer que o aumento destes parâmetros (além de  $\beta_1$ , e  $\beta_3$ ), se dá pelo contato dos insetos com os cavalos, ou seja, de acordo com o hábito alimentar dos insetos.

O parâmetro  $\alpha_s$ , devido à sua alta influência no sistema, em um cenário onde há o compartilhamento de agulhas/seringas infectadas, não parece fazer sentido que tenha um valor muito baixo, quanto o considerado no Estudo I. Esse valor fará sentido se considerado em uma região onde muitas propriedades não fazem este compartilhamento e uma propriedade o faz. Dessa forma, o compartilhamento médio seria baixo. No entanto, se considerarmos esta propriedade que está fazendo tal compartilhamento, obviamente este parâmetro terá a influência obtida no Estudo II, no sistema. Além do mais, em nossa estimativa ele pode estar subestimado. Dessa forma a real consequência em um cenário considerado, pode ser muito maior do que o obtido neste trabalho.

## 5. Soluções Estocástica e Determinística no Modelo que Considera Somente Transmissão Direta

Vamos agora analisar o efeito das taxas de controle diárias,  $\theta_1$  e  $\theta_2$ , referente ao controle aplicado nas categorias  $I$  e  $A_c$ , respectivamente, considerando o submodelo que trata exclusivamente da transmissão direta, tendo em vista os resultados obtidos na análise de sensibilidade. Tal estudo considera o modelo (1) com  $\alpha_m = \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 0$  e conseqüentemente  $Y = 0$ . Vamos comparar o equilíbrio endêmico, dado pelas equações (2) a (6) (atualizado com estas condições nulas), com a solução de um método estocástico. Antes disso, fizemos as simulações com o *ode45* do Matlab, no referido sistema. Tal pacote é uma versão otimizada do Runge-Kutta. Com isso, verificamos um tempo em que o sistema já está em equilíbrio, ao aplicar a menor taxa de controle não nulo, dentre os valores escolhidos. Assim, para  $\theta_2$  este tempo foi de 60 000 dias e, para  $\theta_1$  de 20 000 dias.

Quanto ao método estocástico, optamos pelo *Algoritmo de Simulação Estocástica* (ASE), dado na página 417 e 419 de [4]. Em resumo, tal método converte um sistema de edo's, transformando cada acontecimento deste modelo, cada taxa, em um evento. Logo, cada transição do modelo será discreta, e não contínua, como no caso anterior. Utilizamos o algoritmo de Gillespie dado em [1], já que foi melhor descrito computacionalmente.

Os parâmetros seguem um dos cenários do estudo II. Quando  $\theta_1 = \theta_2 = 0$ , a condição inicial é de  $S(0) = 48999$ ,  $L(0) = 1$ , e  $A_d(0) = I(0) = A_c(0) = 0$ . Para valores não-nulos de  $\theta_1$  e  $\theta_2$ , a condição inicial é o ponto de equilíbrio obtido das equações (2) a (6), isto é,  $S(0) = 2054$ ,  $L(0) = 126$ ,  $A_d(0) = 93$ ,  $I(0) = 1340$ , e  $A_c(0) = 116$ .

Na subfigura 3(a) é possível observar, com exceção da média obtida na ausência de controle, que a média, mediana e o ponto de equilíbrio estão muito próximos. A subpopulação de cavalos suscetíveis aumenta à medida que  $\theta_2$  aumenta. Uma taxa de decaimento muito semelhante é observada entre os cavalos soropositivos. O valor de  $R_g$  cai de 13,65 (sem controle) para 11,09 (com  $\theta_2 = 0,3$ ). Já na

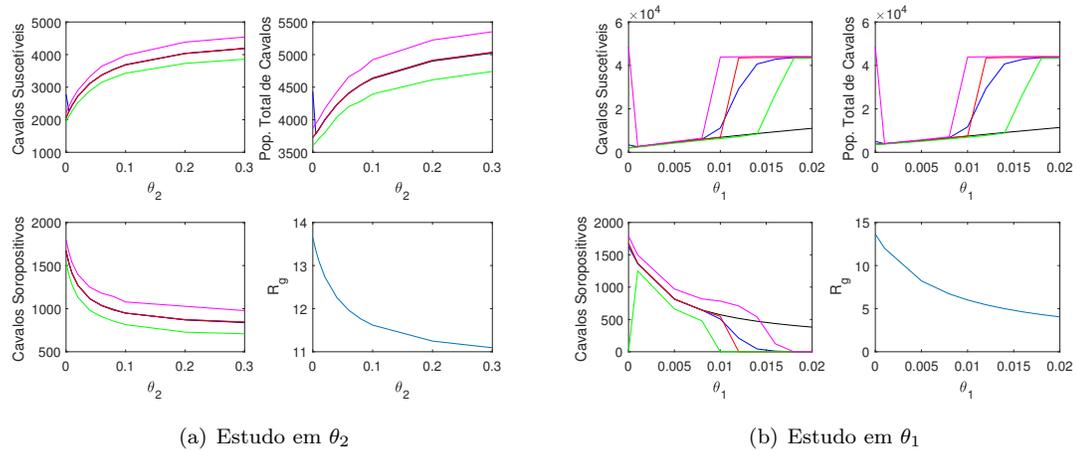


Figura 3: Soluções determinística e estocástica com taxas diárias de controle,  $\theta_2$ , subfigura (a), e  $\theta_1$ , (b), no modelo com somente transmissão direta. Da esquerda para a direita e de cima para baixo, por subfigura: cavalos suscetíveis, população total de cavalos, cavalos soropositivos e  $R_g$ . Com exceção deste último gráfico, nos demais termos as curvas: média (azul), mediana (vermelha), coordenada no equilíbrio endêmico (preta), quantis 2, 5% (verde) e 97, 5% (rosa), os quais limitam um intervalo de confiança de aproximadamente 95%. Foram utilizados os valores de  $\theta_2$  : 0; 0,005; 0,01; 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,1; 0,2; 0,3. E para  $\theta_1$  : 0; 0,001; 0,005; 0,008; 0,01; 0,012; 0,014; 0,016; 0,018; 0,02. Em cada valor foram 520 iterações, de 20 000 dias cada, em  $\theta_1$ , e 60 000 dias cada, em  $\theta_2$ . Consideramos os valores do último dia.

subfigura 3(b) é possível observar que o ASE prevê a extinção de soropositivos. A curva dos pontos

de equilíbrio tem um decaimento muito mais suave, pois no ASE a transição de um compartimento para outro se dá de maneira discreta. O  $R_g$  teve um decaimento de 13,65 (sem controle) para 4,04 (com  $\theta_2 = 0,02$ ). é possível ainda observar no gráfico dos cavalos suscetíveis, que o quantil 0,975 dá um salto abrupto, entre 0,008 e 0,01, e um crescimento da média.

Diante destes resultados podemos afirmar que, em cenários onde as duas taxas de controle são não-nulas, o valor de  $\theta_1$  será predominante para o comportamento do sistema. É importante observar que estas taxas de controle foram simuladas mantendo fixas as taxas de transmissão. Dessa forma, uma política de controle aliada prática adequada de manejo, que faz com que a contribuição para a transmissão diminua drasticamente, pode contribuir para resultados ainda melhores. Isto é, além de sacrificar e/ou segregar animais soropositivos de maneira adequada, se também forem adotadas as medidas de prevenção recomendadas, tais como compartilhamento de tralhas entre animais somente do mesmo grupo (soropositivo ou suscetíveis) e o não compartilhamento de agulhas/seringas contaminadas, é possível que a doença seja controlada e erradicada da tropa em um tempo muito menor.

## 6. Conclusões

Apesar de  $R_g$  e  $\chi_0$  serem limiares distintos, no estudo da estabilidade do modelo, são equivalentes. Na análise de sensibilidade constatamos que em cenários onde as duas formas de transmissão direta apresentam taxas relativamente altas, a transmissão indireta tem um peso muito pequeno na transmissão. Isso porque ao aumentar os valores e os intervalos de variação dos parâmetros de transmissão direta, as variâncias dos parâmetros de transmissão indireta não foram afetadas. Ou seja, neste modelo, um aumento considerável na transmissão direta não significa que a transmissão indireta irá aumentar na mesma proporção. A real consequência destes parâmetros pode ser muito maior, tendo em vista uma possível subestimação destes. Apesar destes resultados alarmantes, constatamos que ao aplicar taxas de controle diário nas categorias  $I$  e  $A_c$ , as quais combinadas com o manejo adequado, podem controlar e até a erradicar a doença.

A obtenção de um multigrafo orientado, relacionando as funções de Lyapunov da prova da estabilidade global, do ponto de equilíbrio endêmico, possibilitou estabelecer uma interação/relação entre as funções que dependem da mesma variável, e com isso diminuir a possibilidade de como formar cada constante. Este fato, como mencionado no texto, foi inspirado no método apresentado por [10], onde os autores propõem um método algébrico para um grafo orientado. Fica como trabalho futuro, estudar a viabilidade de um método algébrico para a obtenção dos coeficientes de uma função de Lyapunov, de acordo com a estrutura de grafo obtida.

## Referencias

- [1] Banks, H.; Broido, A.; Canter, B.; Gayvert, K.; Hu, S.; Joyner, M.; Link, K. *Simulation algorithms for continuous time Markov chain models*. Simulation and Modeling Related to Computational Science and Robotics Technology: Proceedings of SiMCRT, v. 37, n. 3, 2012.
- [2] Cook, R. F.; Leroux, C.; Issel, C. J. Equine infectious anemia and equine infectious anemia virus in 2013: a review. *Veterinary microbiology*, v. 167, n. 1-2, p. 181-204, 2013.
- [3] Driessche, P. V. d.; Watmough, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences* 180:29-48, 2002. DOI:10.1016/S0025-5564(02)00108-6.
- [4] Gillespie, D. T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of computational physics*, 22: 403-434, 1976. DOI:10.1016/0021-9991(76)90041-3.

- [5] Goh, B. S. Global stability in a class of prey-predator models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 40:525-533, 1978. DOI:10.1007/BF02460776.
- [6] Marino, S.; Hogue, I. B.; Ray, C. J.; Kirschner, D. E. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of theoretical biology*, 254:178-196, 2008. DOI:10.1016/j.jtbi.2008.04.011.
- [7] Marquesone, E.E. Modelo Matemático para o Estudo de Doenças de Transmissão Indireta via *Tabanus Tanamus* (Mutuca). Dissertação de Mestrado. UFABC, 2011.
- [8] Marquesone, E. E. Modelagem Matemática da Anemia Infecciosa Equina Considerando Transmissões Direta e por Mutuca. Tese de Doutorado, Unicamp, 2018.
- [9] Ruggiero, M. A. G.; Lopes, V. L. R. *Cálculo Numérico: Aspectos Teóricos e Computacionais*, 2a. edição. Makron Books do Brasil, São Paulo, 1997.
- [10] Shuai, Z; Driessche, P. V. d. Global stability of infectious disease models using Lyapunov functions. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73:1513-1532, 2013. DOI:10.1137/120876642.
- [11] Silva, R. A. M. S.; de Abreu, U. G. P. ; de Barros, A. T. M. Anemia infecciosa equina: epizootiologia, prevenção e controle no Pantanal. *Embrapa Pantanal-Circular Técnica (INFOTECA-E)*, 29:1-30, 2001.
- [12] Yang, H.M. *The basic reproduction number obtained from Jacobian and next generation matrices-A case study of dengue transmission modelling*. Biosystems, v. 126, p. 52-75, 2014.
- [13] Yang, H.M.; Greenhalgh, D. *Proof of conjecture in: The basic reproduction number obtained from Jacobian and next generation matrices-A case study of dengue transmission modelling*. Applied Mathematics and Computation, 265: 103-107, 2015.
- [14] Yang, H. M. The transovarial transmission in the dynamics of dengue infection: Epidemiological implications and thresholds. *Mathematical biosciences*, 286:1-15, 2017. DOI:10.1016/j.mbs.2017.01.006.