Modelagem matemática da dinâmica de transmissão de tuberculose - resistência ao tratamento

M.R.Sabino[1], S.M.Raimundo[2] and H.M.Yang[3]

[1]marciorsabino@yahoo.com.br, [2]silviamr@dim.fm.usp.br and [3]hyunyang@ime.unicamp.br

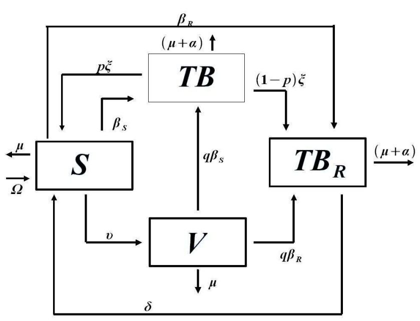
[1,3]Instituto de Matemática, Estatística e Comp. Científica - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
[2]Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, DIM, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Neste trabalho desenvolve-se um modelo matemático com o objetivo de estudar a dinâmica de transmissão e o controle da tuberculose multi resistente a drogas (TBMR) na população. O modelo é descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares, onde a população total está dividida em indivíduos suscetíveis à doença, vacinados, com TB e TBMR. Utilizando a análise qualitativa, investiga-se a existência e estabilidade dos pontos de equilíbrio trivial e não triviais.

2 O MODELO

Assume-se que a população total é dividida em indivíduos suscetíveis *(S)* (suscetíveis + latentes), indivíduos vacinados *(V)*, indivíduos com TB *(TB)*, indivíduos com TB resistente (TB_R).
A dinâmica do modelo é representada pelo seguinte diagrama de fluxo:



O modelo é governado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu + \alpha(TB + TB_R) + p\xi TB + \delta TB_R - \beta_S S \cdot TB - \beta_R S \cdot TB_R - (\mu+\nu)S, \\ \frac{dV}{dt} = \nu S - \mu V - q\beta_R V \cdot TB_R - q\beta_S V \cdot TB, \\ \frac{dTB}{dt} = TB\left[q\beta_S V + \beta_S S - (\mu+\alpha+\xi)\right], \\ \frac{dTB_R}{dt} = TB_R\left[\beta_R S + q\beta_R V - (\mu+\alpha+\delta)\right] + (1-p)\xi TB, \end{cases} \tag{1}$$

onde $N = S + V + TB + TB_R = 1$ e $\frac{dN}{dt} = 0$.

Os parâmetros (todos positivos) utilizados no modelo são μ,α: taxas de mortalidade natural e pela doença; β_R, β_S: taxas de infecção para TB_R e para *TB*; p: proporção de indivíduos com *TB* que tiveram sucesso no tratamento; ξ, δ: taxas de tratamento para *TB* e para TB_R; ν: taxa de vacinação; o parâmetro q $(0 \leq q \leq 1)$ ilustra o efeito da memória imunológica, portanto é um fator que reduz o risco de infecção.

3 PONTO DE EQUILÍBRIO LIVRE DA DOENÇA

Para o sistema(1) sempre existe o equilíbrio livre da doença e este ponto trivial é dado por,

$$P_0 = (S_0, V_0, TB_0, TB_{R0}) = (\tfrac{\mu}{\mu+\nu}, \tfrac{\nu}{\mu(\mu+\nu)}, 0, 0). \tag{2}$$

A estabilidade do ponto de equilibrio trivial é verificada analizando a parte real dos autovalores associados ao polinômio característico $P(\lambda) = det(J_0 - \lambda I) = 0$, onde J_0 é a matriz jacobiana do sistema (1) no ponto P_0. Do polinômio característico, conclui-se que $\lambda_{1,2} < 0$. Para $\lambda_{3,4} < 0$ teremos as condições abaixo:

$$\lambda_3 < 0 \; e \; \lambda_4 < 0 \Leftrightarrow R^s_{vac} = R^s_0 \cdot f < 1 \; e \; R^r_{vac} = R^r_0 \cdot f < 1 \; respectivamente, \tag{3}$$

onde $R^s_0 = \frac{\beta_s}{(\mu+\alpha+\xi)}$, $R^r_0 = \frac{\beta_r}{(\mu+\alpha+\delta)}$ e $f = \frac{\mu+q\nu}{\mu+\nu}$. Note que $R^s_{vac} < R^s_0$ e $R^r_{vac} < R^r_0$ pois $f < 1$, já que $0 < q < 1$. Portanto, quando $R^s_{vac} < 1$ e $R^r_{vac} < 1$, o ponto de equilíbrio trivial é L.A.E e a doença pode ser eliminada da população.

References

[1] S.M. Raimundo and H.M. Yang, Dinâmica da transmissão da Tuberculose: questões sobre infecções múltiplas e período de latência, TEMA Tend. Mat. Apl. Comput., 6, N. 1, pp 134-140, 2005.

[2] Moghadas, S.M. , Modelling The Effect Of Imperfect Vaccines On Disease Epidemiology, Discrete And Continuous Dynamical Systems Series B, Vol 4, Number 4 (2004).

[3] S.M. Raimundo and H.M. Yang, Transmission of tuberculosis with exogenous re-infection and Endogenous Reativation, Mathematical Population Studies,13(4), pp 181-203, 2006.

4 PONTOS DE EQUILÍBRIO ENDÊMICO

4.1 TB = 0 e $\beta_r S + q\beta_r V - (\mu+\alpha+\delta) = 0$

Determinar a população de individuos com TB resistente equivale determinar as raízes reais positivas do polinômio:

$$P(TB_r) = a_1 TB_r^2 + b_1 TB_r + c_1 = 0, \tag{4}$$

onde

$$a_1 = q\beta_r^2, \quad b_1 = \beta_r\left[\mu + q(\mu+\alpha+\delta+\nu)\right](1 - R^*) \quad e \quad c_1 = (\mu+\nu)(\mu+\alpha+\delta)(1 - R^r_{vac}). \tag{5}$$

Define-se $R^* = \frac{\beta_r}{\beta_1}$ com $\beta_1 = \frac{\mu+q(\mu+\alpha+\delta+\nu)}{q}$ e $R^r_{vac} = \frac{\beta_r}{\beta^c_r}$ com $\beta^c_r = \frac{(\mu+\nu)(\mu+\alpha+\delta)}{\mu+q\nu}$.
Do polinômio (4) determina-se o valor crítico de vacinação (quando existe uma única raíz real positiva):

$$\nu_{crit} = \frac{\mu}{q}\frac{(1-R^r_0)}{(R^r_0 - \frac{1}{q})}. \tag{6}$$

Como o parâmetro ν é positivo, para $R^r_0 > 1$, a condição (6) é válida para $R^r_0 < \frac{1}{q}$. Quando $\nu < \nu_{crit}$ o equilíbrio endêmico é estável, e a doença torna-se endêmica na população. Para $\nu > \nu_{crit}$, o equilíbrio trivial é estável e a doença é eliminada da população. Quando o polinômio (4) tem duas raízes reais positivas, então para $R^r_{vac} < R_{crit}$ a doença pode ser erradicada.

4.2 $q\beta_s V + \beta_s S - (\mu+\alpha+\xi) = 0, \quad TB \neq 0$ e $TB_R \neq 0$

$$TB = g \cdot TB_r, \; onde \; g = \frac{(1-\Psi)(\mu+\alpha+\delta)}{(1-p)\xi} \; com \; \Psi = \frac{R^r_{vac}}{R^s_{vac}} = \frac{\beta_r(\mu+\alpha+\xi)}{\beta_s(\mu+\alpha+\delta)} \; e \; 0 < p < 1. \tag{7}$$

Determinar TB_r equivale a determinar as raízes do seguinte polinômio:

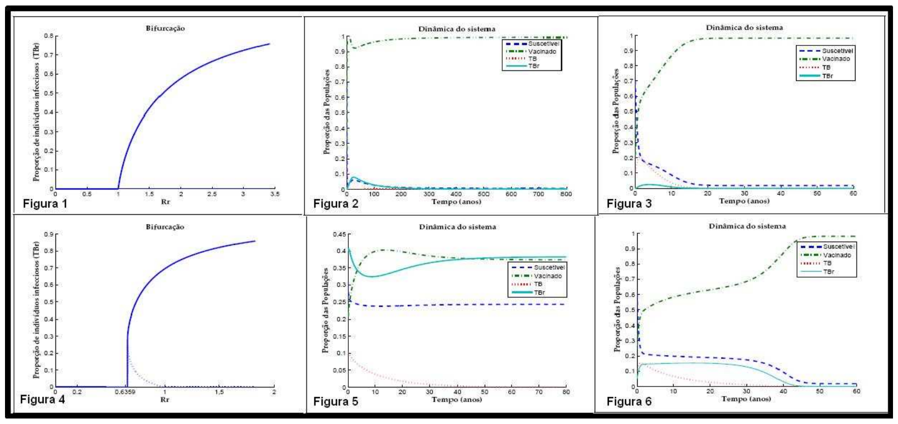
$$P(TB_r) = a_2 TB_r^2 + b_2 TB_r + c_2, \tag{8}$$

onde

$$\begin{aligned} a_2 &= q\beta_s(g+1)(\beta_r + g\beta_s), \\ b_2 &= -q\beta_s\beta_r + qg\beta_s^2 + \beta_s(g+1)(\mu+q\nu) + q(\mu+\alpha+\xi)(\beta_r - g\beta_s), \\ c_2 &= (\mu+\nu)(\mu+\alpha+\xi)(1 - R^s_{vac}). \end{aligned} \tag{9}$$

Dependendo dos valores dos coeficientes, o polinômio (8) pode ter uma ou duas raízes reais positivas, e portanto o sistema (1) pode ter um ou dois pontos de equilíbrio não trivias. O estudo desse caso é análogo ao caso 4.1.

5 SIMULAÇÃO NUMÉRICA



As Figuras 1 e 4 mostram o gráfico das bifurcações (forward e backward) que ocorrem para o polinômio (4). Na Figura 2, $\nu > \nu_{crit}$ e a doença é erradicada (bif. forward). Na Figura 3, $R^r_{vac} < R_{crit}$, e a doença é erradicada (bif. backward); Nas Figuras 5 e 6, $R_{crit} < R^r_{vac} < 1$. Neste caso, dependendo da condição inicial dada para o sistema (1), a doença pode ou não ser erradicada da população.

6 DISCUSSÃO

É possível erradicar a doença na população desde que $R^s_{vac} < 1$ e $R^r_{vac} < 1$, ou seja, quando o ponto de equilíbrio trivial é estável. Para $R^s_{vac} > 1$ e $R^r_{vac} > 1$ o equilíbrio endêmico é estável e a doença permanece em níveis endêmicos. A estratégia adotada para o controle e/ou erradicação é baseada no valor crítico de vacinação, ou seja, $\nu > \nu_{crit}$ é condição suficiente para se obter a erradicação da doença na comunidade. Quando ocorre a bifurcação backward, o sistema (1) possui dois pontos de equilíbrio não triviais onde um é estável e outro instável. Isto implica que existe um intervalo onde é possível a doença ser endêmica na população, mesmo que $R_{vac} < 1$ (Figura 5 e 6).