Propagação do vírus da dengue: é possível modelar esse problema?

Dengue virus propagation: is it possible to model this problem?

Dengue virus de propagación: ¿es posible modelar este problema?

Revista Dissertar N°30 V.1 ANO XIV

DOI: 10.24119/16760867ed114241

Data de submissão: 21-08-2018

Data de aceite: 30-10-2018

por Carlos Alberto Martins de Assis¹

Resumo

O presente artigo, irá apresentar e analisar um modelo matemático baseado em Equações Diferenciais Ordinárias, que possibilita uma compreensão de como o vírus da Dengue se propaga em uma população de indivíduos constante. Tal modelo é intitulado como modelo SIR que significa Suscetível-Infectado-Recuperado. Uma rápida exposição histórica sobre a disseminação das Epidemias na humanidade será explicitada, e por fim, com o uso do software MATLAB uma análise matemática conclusiva do modelo será elaborada.

Palavras-Chaves: Dengue, Modelagem Matemática, Modelo SIR

Abstract

This paper will present and analyze a mathematical model based on Ordinary Differential Equations, which provides an understanding of how Dengue virus spreads in a constant population of individuals. Such a model is titled as SIR model meaning Susceptible-Infected-Retrieved. A brief historical exposition on the spread of Epidemics in mankind will be made explicit, and finally, with the use of MATLAB software a co-operative mathematical analysis of the model will be elaborated.

Key Words: Dengue, Mathematical Modeling, SIR Model

---

¹ Carlos Alberto Martins de Assis: Graduação em Matemática pela FERLAGOS/RJ, Especialista em Matemática pela UFF-Niterói, Professor Auxiliar I da Universidade Estácio de Sá (UNESA) - Campus Cabo Frio e Petrópolis. e-mail: carlosalbertodeassis@gmail.com

Resumen

En este artículo se va a presentar y analizar un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, lo que permite una comprensión de cómo el virus del dengue se propaga en una población de individuos constantes. Este modelo se titula como modelo SIR que significa Recuperado-Susceptible-Infected. Una exposición histórica rápida acerca de la propagación de las epidemias de la humanidad se pondrá de relieve, y por último, el uso del software MATLAB se produjo uno conclusiva análisis matemático del modelo.

Palabras clave: dengue, Modelación Matemática, señor Modelo

Introdução

As doenças epidemiológicas e endêmicas têm sido uma grande preocupação desde a antiguidade. Conhecer melhor como ocorre à propagação, os locais de maior incidência, o tempo de vida dos vetores (mosquitos), os processos de cura e morte, e outros fatores relacionados é essencial para controlar sua disseminação. Dessa forma, a modelagem matemática é uma técnica que visa utilizar métodos matemáticos para estudar problemas das mais diversas áreas. Nos estudos epidemiológicos, a modelagem matemática possibilita entender melhor a dinâmica de propagação de uma doença, em uma determinada situação. Sendo assim, ela proporciona uma melhor compreensão dos mecanismos reais de transmissão das doenças, e assim permite criar estratégias mais baratas e efetivas para o controle da doença.

Um dos primeiros a estudar a dinâmica das doenças transmissíveis foi o bacteriologista britânico, matemático amador, poeta, escritor e médico, Sir Ronald Ross (1857-1932) que após observar a dinâmica de transmissão da malária, formulou a hipótese de existir um limiar de densidade de mosquitos abaixo do qual ocorreria a extinção natural da doença. Este pode ter sido o início do Teorema do Limiar, proposto por Kermack e McKendrick em 1927, segundo o qual há uma densidade crítica de indivíduos suscetíveis, abaixo da qual a introdução de casos infecciosos em uma comunidade não provoca epidemia. Tal densidade de limiar depende de fatores como a força da infecção, recuperação da doença e taxa de mortalidade relativa à epidemia. Este trabalho intitulado por eles como “A contribution to the mathematical theory of epidemics”, foi um dos alicerces e um grande marco histórico para toda a modelagem de epidemias de nossos tempos que levaram à construção do modelo SIR (Suscetível-Infetado-Recuperado).

A palavra “epidemiologia” deriva do grego, epi que significa sobre, demos população e logos estudo. Portanto, em sua etimologia, significa “estudo do que ocorre em uma população”. Sabendo da importância em se estudar o comportamento de epidemias, este trabalho irá apresentar um retrospecto histórico, fazer uma análise qualitativa

e mostrar os pontos de equilíbrios do modelo epidemiológico clássico SIR.

Um breve Contexto Histórico sobre as Epidemias

Apresentaremos uma linha histórica bem resumida sobre a epidemia. Caso o leitor queira saber mais sobre o assunto, poderá consultar em [2]. Sendo assim, comecemos destacando que o estudo da Epidemiologia de doenças infecciosas tem seu registro já na obra Epidemia de Hipócrates (458 – 377 a. C.). A primeira epidemia da história, foi conhecida como “Praga de Atenas” ocorrida no verão de 430 a.C. em Atenas.

Seguindo a linha do tempo, em 396 a.C. aconteceu a epidemia “Peste de Siracusa” quando o exército cartaginês sitiou Siracusa, na Itália. A “Peste Antonina” surgiu no século II d.C, o nome era uma alusão à família que governava o Império Romano na época. No ano de 542 d.C. surgiu a “Peste Justiniana”, o nome refere-se pelo início da doença no Império bizantino, quando o Imperador Justiniano governava Bizâncio e logo se espalhou pela Ásia e Europa, esta epidemia chegou a causar 10.000 mortes por dia. Já a “Lepra” na Europa medieval surgiu entre os anos de 1000 a 1350, e as pessoas eram isoladas e sofriam enormes preconceitos.

A pior epidemia da história da humanidade, que teve início em 1347, foi a “Peste Negra” matando cerca de um terço da população europeia. Um grande fator de propagação da doença era os ratos que portavam pulgas contaminadas pelo bacilo.

No século XV houve uma doença misteriosa e epidêmica, na cidade de Londres, chamada “Suor Inglês”. Já no século XIV as rotas marítimas entre a Europa e o Oriente Médio eram constantemente massacradas por epidemias de maior ou menor porte. Os navios, além de trazer suas preciosas cargas, traziam também um estoque razoável de hospedeiros transmissores de doenças. O estudo sobre como encontrar modelos matemáticos que ajudassem a encontrar maneiras de evitar as epidemias começou por volta de 1760, com o trabalho de Daniel Bernoulli sobre a varíola. Em uma publicação de 1906, William Hamer postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende de alguns fatores, como o número de suscetíveis, o número de infectados e a taxa de contato entre suscetíveis e infectados. Mas, somente a partir da segunda metade do século XIX, com o avanço do conhecimento médico sobre as causas das doenças infecciosas, ocorreu o desenvolvimento de modelos matemáticos epidemiológicos para estudar esses fenômenos. No Brasil, o primeiro relato, porém não confirmado, da Dengue no país data de 1923 em Niterói (RJ) e o primeiro surto epidêmico documentado ocorreu em Boa Vista (RR).

A dengue é uma doença infecciosa, a qual tem como principal transmissor o mosquito *Aedes Aegypti*, que tem origem africana e reconhecido pela primeira vez no Egito é espécie domesticada e urbana.

Como não há vacina, ao encontrar condições favoráveis, a transmissão da dengue tornou-se um problema de saúde pública em nível nacional e tem sido registrada anualmente. Nas Américas é o maior transmissor da doença com importância epidemiológica. Ela é uma doença de grande complexidade, devido às interações entre os seres humanos, mosquitos e vários sorotipos do vírus.

Pré-requisitos Necessários para a Compreensão do Modelo SIR

Em [8] aponta que, as hipóteses sobre um sistema ambiental envolvem frequentemente uma taxa de variação de uma ou mais variáveis, a descrição matemática de todas essas hipóteses pode ser uma ou mais equações envolvendo derivadas. Em outras palavras, o modelo matemático pode ser uma equação diferencial ordinária ou um sistema de equações diferenciais ordinárias. As equações diferenciais ordinárias são usadas para construir modelos matemáticos de fenômenos físicos, sistemas ambientais, entre outros. Deste modo, o estudo de tais equações é um campo extenso tanto na matemática pura quanto na matemática aplicada.

Apresentaremos a seguir algumas definições que serão necessárias para analisarmos o desenvolvimento do modelo epidemiológico SIR.

a) O que é uma Equação Diferencial Ordinária (EDO)?

Definição: Se uma equação contém somente derivadas comuns com relação a uma única variável independente é chamada de *equação diferencial ordinária* (EDO). Por exemplo, $\frac{dy}{dx} = 3y$, onde y é variável

dependente da variável independente x . Em modelos ambientais, geralmente as equações estão em função do espaço ou do tempo (variável independente).

b) Equação Diferencial Ordinária de Primeira Ordem: a sua definição e exemplos

Definição: Uma equação diferencial de primeira ordem é dada por $\frac{dy}{dt} = f(t, y)$ onde f é uma função dada de duas variáveis. Qualquer função diferenciável $y = \phi(t)$ que satisfaz essa equação para todo x

em algum intervalo é chamada de *solução*. Por exemplo, $\frac{dy}{dx} = \frac{y+1}{x}$. Uma classe simples de equações diferenciais de primeira ordem que pode ser resolvida usando integração é a de *equações diferenciais separáveis*¹. As equações separáveis tem a forma $\frac{dy}{dx} = \frac{g(x)}{h(y)}$, onde $g(x)$ e $h(y)$ são funções e $h(y)$ é definida num conjunto no qual $h(y) \neq 0$.

c) Equações Diferenciais Ordinárias Lineares e não Lineares de Primeira Ordem: o que seriam?

Definição: Uma equação diferencial de primeira ordem da forma

$$\frac{dy}{dt} = f(t)y + g(t), \quad (1)$$

é chamada de *equação linear*, onde f e g são funções dadas da variável independente t . Se g não é uma função nula, a equação é chamada de *linear não homogênea*², do contrário se g é uma função nula ($g(t) = 0$ para todo t), chamada de *linear homogênea*. Uma equação que não é da forma (1) é uma equação *não linear*. Por exemplo, as equações (2) e (3) a seguir,

$$\frac{dy}{dt} = 3y, \quad (2)$$

$$\frac{dy}{dt} = 3y + 6, \quad (3)$$

são, respectivamente, EDO de primeira ordem homogênea e EDO de primeira ordem não homogênea. E, para explicitar um exemplo de equação não linear, citaremos a equação, $(1 - y)\frac{dy}{dx} + 2y = e^x$.

d) Definindo Sistemas de Equações Lineares de Primeira Ordem

Definição: Seja um sistema n com equações diferenciais de primeira ordem expressas como

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (1)$$

Tal sistema de equações (1), é chamado de *sistema de primeira ordem*. Quando cada uma das funções $f_1, \dots, f_n$ em (1) for linear nas variáveis

dependentes $x_1, \dots, x_n$, obteremos um sistema linear de equações de primeira ordem expressas como

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t) \end{cases}$$

onde suporemos que os coeficientes a_{ij} e as funções f_n são contínuos em um intervalo comum I .

e) Introdução ao Plano de Fase

Definição: Seja o sistema de duas equações diferenciais de primeira ordem, na forma

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) \end{cases} \quad (1)$$

Observe que a variável independente t não aparece explicitamente no segundo membro (lado direito) de cada equação do sistema (1); esses sistemas são chamados de *autônomos*. Como t não parece no sistema (1), certamente podemos dividir as duas equações,

acarretando a regra da cadeia, $\frac{dy}{dx} = \frac{\frac{dy}{dt}}{\frac{dx}{dt}}$, e considerar a equação

diferencial ordinária de primeira ordem, $\frac{dy}{dx} = \frac{g(x, y)}{f(x, y)}$. Esta equação se referirá como a equação do *plano de fase*. Por exemplo, tomemos o seguinte sistema de equações conhecido como modelo predador-presa de Volterra-Lotka³,

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax - Bxy \\ \frac{dy}{dt} = -Cy + Dxy \end{cases} \quad (2)$$

onde as constantes A, B, C e D são todas positivas; A e C são as taxas de crescimento da população de presas e de morte da população de predadores, respectivamente, e B e D são medidas do efeito da interação entre as duas espécies. Assim, a equação do plano de fase do sistema

(2), será a equação $\frac{dy}{dx} = \frac{-Cy + Dxy}{Ax - Bxy}$. Convém destacar que o sistema (2)

é *não linear* por causa de expressões envolvendo o produto xy .

f) Solução Numérica de um Sistema não Linear: método do Runge-Kutta de quarta ordem

A solução do sistema da forma a seguir

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (1)$$

pode ser encontrada usando um dos métodos mais preciosos. Tal método é conhecido como *método de Runge-Kutta*⁴ de 4ª ordem. Este método tem maior precisão do que o *método de Euler*⁵, pois, qualquer vantagem que o método de Euler tenha em decorrência de sua simplicidade é perdida pela imprecisão de suas aproximações. A espinha dorsal do método de Euler é a fórmula $y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n)$ (2),

onde f é uma função obtida da equação diferencial $\frac{dy}{dx} = f(x, y)$. O uso recursivo de (2) para $n = 0, 1, 2, \dots$ permite obter as coordenadas de $y_1, y_2, y_3, \dots$ de pontos sobre sucessivas “retas tangentes” à curva integral em $x_1, x_2, y_3, \dots$ ou $x_n = x_0 + nh$, onde a constante h é o tamanho do passo entre x_n e x_{n+1} . Os valores $y_1, y_2, y_3, \dots$ aproximam os valores de uma solução $y(x)$ do problema de valor inicial em

$x_1, x_2, x_3, \dots$. Assim, o método de Runge-Kutta de quarta ordem aplicado ao sistema (1), apresenta a seguinte forma

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= x_n + \frac{h}{6}(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + m_4) \\ y_{n+1} &= y_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned} m_1 &= f(t_n, x_n, y_n) & k_1 &= g(t_n, x_n, y_n) \\ m_2 &= f\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}hm_1, y_n + \frac{1}{2}hk_1\right) & k_2 &= g\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}hm_1, y_n + \frac{1}{2}hk_1\right) \\ m_3 &= f\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}hm_2, y_n + \frac{1}{2}hk_2\right) & k_3 &= g\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + \frac{1}{2}hm_2, y_n + \frac{1}{2}hk_2\right) \\ m_4 &= f(t_n + h, x_n + hm_3, y_n + hk_3) & k_4 &= g(t_n + h, x_n + hm_3, y_n + hk_3) \end{aligned}$$

A Dinâmica do Modelo SIR: apresentação e análise qualitativa do Modelo

Um dos ramos da matemática que tem maior proximidade com outras ciências é o das Equações Diferenciais Ordinárias. Provenientes de equações desse tipo podem destacar diversas aplicações da matemática contemporânea na física, biologia, economia e engenharia. Assim, este trabalho visa colaborar na compreensão do quadro epidemiológico através do estudo do modelo SIR, proposto por Kermack e Mc Kendrick. Para isso, os indivíduos são divididos em três classes. A primeira classe é dos indivíduos suscetíveis (S), isto é, aqueles que ainda não foram contaminados pela doença. A segunda classe é dos indivíduos infectados (I), aqueles que já tiveram contato com a doença e, portanto foram contaminados. E a terceira classe, é dos indivíduos recuperados (R), ou seja, os casos de cura e também os casos de óbitos. O esquema da Figura 1 abaixo descreve essa dinâmica:

Figura 1

E, conforme está em [4] esse modelo é representado pelo seguinte Sistema de Equações não Lineares de Primeira Ordem

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI & (1) \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I & (2) \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I & (3) \end{cases}$$

O modelo considera a população constante (N), isto é, são desprezados os nascimentos e os fenômenos migratórios. Ou seja, $N = S + I + R$. O coeficiente de transmissão que determina a taxa em que novas infecções surgem como consequência do contato entre suscetíveis e infectados é definido por (β) . A taxa de indivíduos infectados que são recuperados é dada por (γ) . Note que $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$, o que está de acordo com

(1), (2) e (3), para todo $t \in \mathbb{R}_+$. Como $\frac{dN}{dt} = 0$, logo podemos escrever $R = N - (S + I)$. Considerando o sistema de equações (1), (2) e (3), os

pontos de equilíbrio do modelo SIR ocorrem quando a variação em cada uma das equações diferenciais do sistema é nula, isto é, os pontos de equilíbrio são as soluções constantes do sistema. Assim $\frac{dR}{dt} = 0 \Leftrightarrow \gamma I = 0 \Leftrightarrow I = 0$. Portanto, se $I = 0$ então $R = N - S$. Com efeito, o

ponto de equilíbrio será $\bar{P} = (S, 0, N - S)$.

Convém observar que podemos verificar quando a epidemia aparentemente desaparece antes que toda a população de indivíduos morra, isto é, $I(t) \equiv 0$. Para analisarmos essa condição, vamos considerar a equação do plano de fase para (1) e (2), ou seja,

$$\frac{dI}{dS} = \frac{\frac{dI}{dt}}{\frac{dS}{dt}} = \frac{\beta SI - \gamma I}{-\beta SI} = -1 + \frac{\gamma}{\beta S}$$

Logo, $dI = \left[-1 + \frac{\gamma}{\beta S} \right] dS$. Utilizando o método de solução para equações

diferenciais separáveis, segue que $I(t) = -S + \frac{\gamma}{\beta} \ln S + C$, (4)

onde C é a constante de integração. Note que $S(\infty)$ não pode ser zero; caso contrário o lado direito da equação (4) por fim seria negativo, contradizendo $I(t) > 0$. Portanto, a equação (4) mostra que $I(t)$ tem um valor limite $I(\infty) = -S(\infty) + \frac{\gamma}{\beta} \ln S(\infty) + C$. Conforme observamos, $I(\infty)$

deverá então ser zero.

A importância da Reprodutividade Basal

Para os modelos epidemiológicos, um parâmetro essencial é o valor de reprodutividade basal, (R_0) , que dá o número de casos causados por um indivíduo infectado introduzido numa população totalmente suscetível. Esse parâmetro indica em que condições a doença se propaga na população.

Sabemos que uma epidemia cresce somente se o número de indivíduos infectados aumenta, isto é, se a taxa de infectados $\frac{dI}{dt}$ for maior que zero.

Então, temos $\frac{dI}{dt} > 0$. Logo, $\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I = (\beta S - \gamma)I > 0$. Assim,

$(\beta S - \gamma)I > 0 \Rightarrow \beta S > \gamma \Rightarrow \frac{\beta S}{\gamma} > 1$, onde βS é a taxa de infectados causadores de novas doenças e $\frac{1}{\gamma}$ é o tempo médio no qual um indivíduo é infectado. Definindo $R_0 = \frac{\beta S}{\gamma}$, acarreta $R_0 > 1$. Daí, podemos afirmar que se um indivíduo infectado consegue provocar mais de um novo caso, a doença se propaga. Por outro lado, quando $R_0 < 1$, a doença se extingue. Este parâmetro tem grande importância na epidemiologia, pois o esforço de se controlar ou erradicar a doença está intimamente relacionado a ele. Com efeito, o valor de R_0 é uma grandeza matemática e pode ser derivado da força da infecção.

Simulação do Modelo SIR através do MATLAB

Nesta parte será apresentada a aplicação do MATLAB⁶ à resolução de equações diferenciais. Este software fornece vários recursos para resolver numericamente problemas de valor inicial. Assim, neste laboratório, vamos nos concentrar no **ode45**. A função **ode45** baseia-se no método de Runge-Kutta de 4ª e 5ª ordem⁷, que se desenvolve a partir do método de Euler melhorado. A seguir, está à implementação do Modelo SIR usando valores fictícios para $\beta = 0,003$ e $\gamma = 1$.

```
% sir.m
%
% Implements a SIR infection model
% dS/dt = -beta SI
% dI/dt = beta SI - gama I
% dR/dt = gama I
%
% Inputs:
% t - Time variable: not used here because our equation
%      is independent of time, or 'autonomous'.
% x - Independent variable: this contains three
%      populations (S, I, and R)
% Output:
% dx - First derivative: the rate of change of the populations
function dx = sir(t, x)
dx = [0; 0; 0];
beta = .003;
gama = 1;

dx(1) = -beta * x(1) * x(2);
dx(2) = beta * x(1) * x(2) - gama * x(2);
dx(3) = gama * x(2);
```

Vamos usar as mesmas opções, mas adicionar uma população não negativa.

```
options = odeset('RelTol', 1e-4, 'NonNegative', [1 2 3]);
```

Finalmente, vamos modelar uma infecção de uma população fictícia de 1.000 indivíduos saudáveis e uma pessoa doente. O intervalo de tempo também fictício vai de 0 a 10 meses.

```
% Use ode45 to solve our ODE
% Place the time points in a vector 't'
% Place the solution in a vector 'x'
[t,x] = ode45('sir', [0 10], [1000 1 0], options);
plot(t,x);
legend('S', 'I', 'R');
```

Logo, o gráfico abaixo mostra como resultado:

Observe como o vírus inicialmente se acelera e se espalha rapidamente pela população, mas logo fica sem força como a população suscetível, e caí rapidamente. A simulação vai continuar indefinidamente e a população infectada lentamente vai decaindo e a população recuperada vai assintoticamente se aproximando de 1000. Note que $R_0 = 3 > 1$.

Considerações Finais

No universo da Epidemiologia, a propagação da Dengue foi estudada neste trabalho através do Modelo SIR. Este estudo, com o uso de Equações Diferenciais Ordinárias levou-nos a compreender a

dinâmica da doença e seu controle. Por isso, acreditamos que toda a análise desenvolvida até aqui, irá mostrar para o leitor uma resposta de como a epidemia ocorre. E, mostrará também, que sem conhecer a Modelagem Matemática, não se pode avistar uma conclusão sobre a incidência e erradicação da doença.

Referências

- [1] CODEÇO, C. T.; COELHO, F. C. Modelagem de Doenças Transmissíveis. Revista Oecologia Australis, 2012.
  - [2] DENGUE: GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. New edition, 2009.
  - [3] SPERANDIO, D.; MENDES, J. T.; SILVA, L. H. M. Características Matemáticas e Computacionais dos Métodos Numéricos. São Paulo: Person Prentice Hall, 2003.
  - [4] KERMACK, W.O. & MCKENDRICK, A.G. Contributions to the mathematical theory of diseases. Proceedings of the Royal Society, 115A: 700-721, 1927.
  - [5] YANG, H. M.; FERREIRA, C. P. Estudo da Transmissão da Dengue entre os Indivíduos em Interação com a População de Mosquitos *Aedes Aegypti*. Revista TEMA 4 - nº 3, 2003.
  - [6] YANG, H. M.; FERREIRA, C. P.; TERNES, S. Dinâmica Populacional do Vetor Transmissor da Dengue. Revista TEMA 4 - nº 2, 2003.
  - [7] YANG, H. M. Epidemiologia da Transmissão da Dengue. Revista TEMA 4 - nº 3, 2003.
  - [8] ZILL, D. G. Equações Diferenciais com Aplicações em Modelagem. São Paulo: Cengage Learning, 2011.
- 1 Um procedimento para resolver equações separáveis foi descoberto implicitamente por Gottfried Leibniz em 1691. A técnica explícita chamada separação de variáveis foi formalizada por John Bernoulli em 1694.
  - 2 A solução geral das equações lineares não homogêneas foi obtida em 1743 pelo matemático suíço Leonhard Euler (1707-1783).
  - 3 Alfred J. Lotka (1880-1949), um biofísico americano, nasceu onde é hoje a Ucrânia, e a maior parte de sua educação foi adquirida na Europa. Foi também autor do primeiro livro sobre biologia matemática, com o título de *Elements of Mathematical Biology*. Vito Volterra (1860-1940), um importante matemático italiano, foi catedrático em Pisa, Turim e Roma. Sua teoria de espécies interagindo foi motivada por dados obtidos por um amigo, relativos à pesca no Mar Adriático.
  - 4 Carl David Runge (1856-1927), matemático e físico alemão, trabalhou muitos anos em espectroscopia. A análise de dados o levou a considerar problemas em computação numérica e o método de Runge-Kutta teve origem em seu artigo sobre soluções numéricas de equações diferenciais de 1895. O método foi estendido para sistemas de equações em 1901 por Martin Wilhelm Kutta (1867-1944), matemático alemão que trabalhava com aerodinâmica e é, também, muito conhecido por suas contribuições importantes à teoria clássica do aerofólio.
  - 5 Os métodos aproximativos de resolução do problema de valor inicial surgiram no século XVIII. Um dos mais notáveis foi proposto em 1768 pelo matemático suíço Leonhard Euler (1707-1783).
  - 6 O MATLAB, que significa "Matrix Laboratory" foi desenvolvido em 1984 pela The MathWorks, Inc., uma companhia baseada em Natick, Massachusetts, Estados Unidos.

7 Esse método foi desenvolvido por Erwin Fehlbeg (1911-1990). Nasceu na Alemanha e trabalhou na NASA. Esse método foi publicado pela primeira vez em um Relatório Técnico da NASA em 1969.