

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica
Departamento de Matemática Aplicada

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

**Um Modelo Matemático para Estudo da Dinâmica e
Controle da Transmissão da Esquistossomose
considerando Imunidade Concomitante e Vacinação**

Tese de Doutorado sob orientação do **Prof. Dr. Hyun Mo Yang**

por

Sidinéia Barrozo

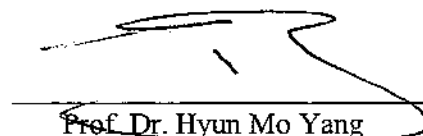
Julho de 2000

407.970000

UM MODELO MATEMÁTICO PARA ESTUDO DA DINÂMICA E CONTROLE DA
TRANSMISSÃO DA ESQUISTOSSOMOSE CONSIDERANDO IMUNIDADE CONCOMITANTE
E VACINAÇÃO

Este exemplar corresponde à redação final da tese devidamente corrigida e defendida por **Sidinéia Barrozo** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 07 de Julho de 2000.



Prof. Dr. Hyun Mo Yang

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Hyun Mo Yang - IMECC/UNICAMP (Orientador)
Prof. Dr. Cristiano dos Santos Neto - UFSCAR
Prof. Dr. Euclides Custódio Lima Filho - FEF/UNICAMP
Prof. Dr. José Roberto Machado e Silva - UERJ
Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi - IMECC/UNICAMP

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação - Científica, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de DOUTOR em Matemática Aplicada.



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	TI/UN/2000-4
V.	Ex.
TOMBO BC/	42954
PROC.	16-278100
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREC.	13511,00
DATA	25/10/00
N.º CPD	

CM-00145906-4

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP

Barrozo, Sidinéia

B2783 Um modelo matemático para estudo da dinâmica e controle da transmissão da esquistossomose considerando imunidade concomitante e vacinação / Sidinéia Barrozo – Campinas, [S.P. :s.n.], 2000.

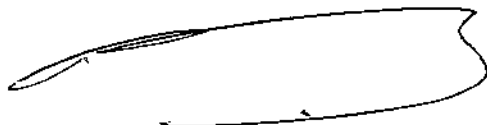
Orientador : Hyun Mo Yang

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Modelos matemáticos. 2. Esquistossomose. 3. Vacinação. I. Yang, Hyun Mo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Tese de Doutorado defendida em 07 de julho de 2000

e aprovada pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



Prof (a). Dr (a). HYUN MO YANG



Prof (a). Dr (a). CRISTIANO DOS SANTOS NETO



Prof (a). Dr (a). JOSÉ ROBERTO MACHADO E SILVA



Prof (a). Dr (a). EUCLYDES CUSTÓDIO LIMA FILHO



Prof (a). Dr (a). RODNEY CARLOS BASSANEZI

*Ao meu esposo Marcus e
minhas filhas Nara e Sofia.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu uma vida com tantas oportunidades e me dá luz e energia para aproveitá-las.

Ao Prof. Dr. Hyun Mo Yang, pelo brilhante trabalho de orientação e pelo crescimento profissional e pessoal que me proporcionou.

A todos os professores, funcionários, colegas e amigos que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho fosse realizado.

A Profa. Dra. Silvia Martorano Raimundo, pelas importantes sugestões apresentadas.

Ao Departamento de Matemática da UNESP de Bauru, pelo apoio dado para a realização deste trabalho.

A Capes, pelo apoio financeiro prestado.

A FAPESP, processo nº 97/12543-4.

Ao Marcus e a Nara, pelo amor, compreensão, incentivo e paciência irrestritos.

A Sofia que vai chegar, pela motivação que me levou a vencer as barreiras do cansaço.

Aos funcionários do IMECC, em particular às Secretarias da Pós-Graduação e da Matemática Aplicada.

A tantos amigos que compartilharam minhas alegrias e tornaram minhas dificuldades mais amenas.

A TODOS, minha eterna gratidão.

RESUMO

Neste trabalho propomos e estudamos um modelo matemático para descrever a transmissão da esquistossomose considerando imunidade concomitante e vacinação. O estudo analítico é feito em equilíbrio, através da determinação de seus estados estacionários, da análise da estabilidade dos mesmos e da obtenção da *razão de reprodutibilidade*, a qual fornece o valor limiar para uma endemia se estabelecer numa população suscetível. Estudamos dois mecanismos de ação de vacinas aplicados em duas variantes do modelo quanto ao tipo de imunidade, sendo que uma das variantes considera a imunidade dependente do meio ambiente, e a outra não. Quanto aos mecanismos de ação das vacinas, um confere proteção aos indivíduos e o outro, indiretamente aos caramujos. Através do estudo numérico do modelo, obtemos a região de estabilidade da doença, a análise da dinâmica e da sensibilidade dos parâmetros e o impacto da vacinação sobre a *razão de reprodutibilidade* e sobre as soluções de equilíbrio.

ABSTRACT

We propose a mathematical model to explain schistosomiasis transmission based on concomitant immunity and vaccination. The study is carried out in equilibrium condition, and the stability of the steady states and the *reproduction ratio* are assessed. We analyze two actions of mechanisms of the vaccine on two variants of the model : immunity dependent of the environment or not. The stability region of the disease, sensitivity analyses of the parameters, dynamics analyses and the influence of the vaccination on the threshold values and the equilibrium points are included through numerical simulations.

Índice

Introdução	3
1	6
1.1 Preliminares	6
1.2 Modelo Semi-Estocástico com Imunidade Concomitante	10
2 Modelo Determinístico com Imunidade Concomitante	19
2.1 Pontos de Equilíbrio	22
2.1.1 Modelo 1	22
2.1.2 Modelo 2	26
2.2 Estabilidade	29
2.2.1 Modelo 1	29
2.2.2 Modelo 2	31
2.3 Estudos Numéricos	34
2.3.1 Análise da região de estabilidade da doença	35
2.3.2 Análise dinâmica e valores de equilíbrio	38
2.3.3 Análise da sensibilidade dos parâmetros	41
3 Estratégias de Vacinação	50
3.1 Estratégia 1	51
3.1.1 Pontos de Equilíbrio	51
3.1.2 Estabilidade	60
3.1.3 Estudos Numéricos	66
3.2 Estratégia 2	81

3.2.1	Estabilidade	83
3.2.2	Estudos numéricos	83
4	Discussão e Conclusões	90
	Bibliografia	92
	Apêndice A	97
	Apêndice B	101

Introdução

Este trabalho tem por objetivo propor e analisar um modelo matemático que descreva a dinâmica da transmissão da esquistossomose e apresente mecanismos para seu controle. Inicialmente faremos uma breve descrição da doença a fim de que se compreenda melhor os propósitos de tal estudo.

A esquistossomose é uma doença parasitária que, embora manifeste-se menos freqüentemente nas formas graves e fatais, atinge um grande número de pessoas em todo o mundo, especialmente nos países sub-desenvolvidos e em desenvolvimento. Segundo informações da Organização Mundial de Saúde [43], existem cerca de 600 milhões de pessoas, em 74 países, expostas ao risco de infecção, enquanto que 200 milhões estão infectadas. É também estimado que 120 milhões de indivíduos sejam sintomáticos, sendo que 20 milhões sofrem de consequências severas da doença. No Brasil, dada a sua distribuição geográfica, a prevalência da doença varia muito com a região, sendo que em regiões como o Nordeste e o Norte da região Sudeste temos a maior incidência, chegando a prevalência a ultrapassar 90 % em algumas localidades.

Não é apenas pelo número de pessoas afetadas que a esquistossomose pode ser considerada uma das mais importantes doenças parasitárias. Além de afetar diretamente a capacidade de trabalho dos indivíduos infectados [2] e de se dispendir uma quantidade significativa de recursos financeiros no seu tratamento, a esquistossomose, quando se manifesta na forma grave, é extremamente agressiva ao seu portador, podendo provocar lesões no fígado, baço, intestino, bexiga e pulmão, bem como fibrose, varizes nas veias hepáticas, obstruções das artérias pulmonares, dentre outras. Como o parasita habita e faz sua postura de ovos nos vasos sanguíneos, facilitando a disseminação dos ovos a todo o organismo, é possível encontrar granulomas esquistossomóticos no coração, estômago, vesícula biliar, pâncreas, rim, bexiga, testículos, sistema genital feminino, sistema nervoso central, gânglios linfáticos, dentre outros, dos indivíduos infectados [23] [41]. Em muitos casos, pode provocar a morte do paciente. Recentemente vários estudos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de esclarecer a possível relação entre a esquistossomose e outras doenças, como o câncer, doenças genitais femininas e AIDS, por exemplo [16] [25] [42].

Apesar de muito antigo (em 1910 Ruffer comprovou a existência de ovos de *Schistosoma* em duas

múmias de 1250 a 1000 anos antes de Cristo), este parasita só foi descoberto em meados do século passado [5]. Desta época até os dias de hoje, muito se tem feito no sentido de erradicar ou ao menos controlar a transmissão da doença. Todavia, o complexo ciclo de vida do parasita, associado às poucas informações que ainda se têm sobre suas características fisiológicas e sobre as reações imunitárias do hospedeiro definitivo (homem) quando infectado, além dos problemas sócio-econômico-cultural e educacional dos países onde a doença persiste, torna difícil a aplicação de uma estratégia de controle que seja realmente eficaz. Nos últimos quarenta anos, os avanços na compreensão das características desta parasitose, combinando os conhecimentos básicos de biologia celular e a imunologia dos esquistossomas com os estudos epidemiológicos e o desenvolvimento da biotecnologia, têm sido relevantes na busca de uma solução para o problema [6]. Todavia, o problema ainda persiste. Tanto no Brasil quanto nos demais países que convivem com a esquistossomose, muitas estratégias de controle já foram utilizadas, porém têm contribuído apenas para baixar temporariamente a prevalência da doença e controlar as formas graves, como hepatomegalia e esplenomegalia. As estratégias mais utilizadas têm sido a quimeoterapia na população humana e o uso de moluscidas nos caramujos, os quais são hospedeiros intermediários do parasita [20] [24].

Um grande esforço, neste momento, têm sido direcionado ao desenvolvimento de uma vacina. Espera-se com isso, ao menos manter a doença em baixos níveis de endemicidade e evitar as formas graves e agudas [6]. Porém, as características próprias da doença, acrescida aos problemas de migração que ocorre em todo o mundo, leva a crer que a vacina, por si só, não será suficiente para levar a doença à extinção.

A modelagem matemática procura auxiliar a compreensão da dinâmica de transmissão da doença, bem como a quantificação de determinados parâmetros de difícil acesso na prática, e a previsão de resultados de certas estratégias de controle (e.g. [39] [40] [45] [46]). Embora sejam relativamente simples do ponto de vista biológico, incorporando apenas informações consideradas essenciais a fim de que sejam tratáveis matematicamente e computacionalmente, estes modelos têm sido de grande valia no esclarecimento de questões ainda não respondidas sobre esta persistente doença [18] [30].

Neste trabalho propomos e estudamos um modelo matemático que procura descrever a transmissão da esquistossomose incorporando fatores imunológicos e ambientais como reguladores da transmissão. Estes modelos estudam dois mecanismos de ação de vacinas, com o objetivo de estudar seu efeito na transmissão e no controle da doença. É um modelo determinístico que descreve o fluxo entre sete compartimentos, dos quais quatro referem-se à população humana e três, à de caramujos. O modelo leva em conta também a carga parasitária média entre os indivíduos infectados. Consideramos que estes indivíduos desenvolvem imunidade concomitante [12] [37] e analisamos dois casos: um onde fatores ambientais afetam a imunidade para regular a transmissão, e outro onde fatores ambientais não afetam a imunidade. Estudamos o modelo em equilíbrio, através da determinação de seus estados estacionários e

da análise da estabilidade dos mesmos. Desta análise foi possível obter um valor limiar para a manutenção da doença em estado endêmico, a partir da determinação da *razão de reprodutibilidade efetiva* do modelo, e estudar o impacto da vacinação sobre este valor.

O trabalho está dividido em quatro capítulos. No primeiro, apresentamos uma seção de pré-requisitos biológicos, onde descrevemos com mais detalhes o ciclo vital do parasita, seu desenvolvimento no hospedeiro definitivo e algumas questões importantes relativas à resposta imunológica do hospedeiro. Numa segunda seção propomos um modelo semi-estocástico para a transmissão da esquistossomose, o qual considera estrutura etária, imunidade concomitante e múltiplas entradas de parasitas por indivíduo, por evento infeccioso. A variação dos valores médios deste modelo culmina num modelo determinístico, o qual é estudado no capítulo seguinte.

No segundo capítulo desenvolvemos um modelo determinístico, o qual é obtido a partir do modelo semi-estocástico do Capítulo 1 e o estudamos analítica e numericamente. O estudo analítico compreende a investigação dos pontos de equilíbrio do modelo, bem como a análise da estabilidade destes pontos, da qual se obtém um valor limiar para o estabelecimento da doença numa população suscetível. Numericamente avaliamos o ponto de equilíbrio não trivial, encontramos a região de existência e estabilidade da doença, realizamos o estudo dinâmico do modelo através da resolução numérica do sistema que o representa e analisamos a sensibilidade de seus parâmetros.

No terceiro capítulo estudamos o efeito de dois mecanismos de ação da vacina, os quais foram incorporados ao modelo do Capítulo 2. O estudo analítico e numérico destes “novos modelos” é análogo ao realizado no Capítulo 2, sendo que a influência da vacinação sobre o valor limiar para o estabelecimento da doença também foi investigada.

O quarto capítulo destina-se às conclusões do trabalho.

Capítulo 1

Neste capítulo apresentamos uma seção contendo informações sobre o ciclo biológico dos esquistossomas, bem como um sucinto histórico da evolução dos estudos realizados sobre a sua ação nos hospedeiros. Na segunda seção apresentamos um modelo estocástico que descreve a transmissão da esquistossomose, considerando imunidade concomitante, estrutura etária e múltiplas entradas de parasitas por indivíduo em cada evento infeccioso.

1.1 Preliminares

A esquistossomose é uma doença parasitária, cujo agente causador, um helminto do gênero *Schistosoma*, possui um complexo ciclo biológico. Este ciclo envolve dois tipos de hospedeiros (um intermediário e o outro definitivo) e dois estágios de transmissão do parasita (cercária e miracídio). O hospedeiro intermediário é um molusco aquático do gênero *Biomphalaria*, sendo que o mais importante em termos de transmissão é o *Biomphalaria glabrata*. É um tipo de caramujo, popularmente conhecido por aroá. Os hospedeiros definitivos são sempre mamíferos, sendo o ser humano o principal deles. As três principais espécies que infectam o homem são *S. mansoni*, encontrada nas Américas Central e do Sul e na África; *S. japonicum*, encontrada na China, Japão e Filipinas e *S. haematobium*, encontrada na África e Oriente Médio. As duas primeiras vivem no sistema venoso hepato-intestinal, enquanto que a última, no sistema urinário do hospedeiro. No Brasil temos a presença de *Schistosoma mansoni*.

Uma importante característica destes parasitas é que, no homem, eles reproduzem-se sexualmente. Os ovos produzidos abrigam um embrião denominado miracídio. Estes ovos, uma vez eliminados pelas fezes ou urina de indivíduos contaminados, ao entrar em contato com água, eclodem libertando os

miracídios que, por sua vez, encontrando caramujos suscetíveis, penetram através de seus tecidos mais “moles” e reproduzem-se assexuadamente em milhares de esporocistos secundários. Estes organismos migram da área de penetração para as glândulas digestivas do caramujo, onde são transformados em cercárias, que são organismos com grande capacidade de movimento e munidos de cauda em forma de forca. Atingindo a maturidade (cerca de 4 a 6 semanas), são eliminados na água e, entrando em contato com o ser humano, penetra sua pele com o auxílio de enzimas especiais e fortes movimentos. Imediatamente após penetrar na pele do hospedeiro, estes organismos modificam-se anatômica, fisiológica e bioquimicamente, transformando-se em esquistossômulos. Estes jovens esquistossômulos permanecem na epiderme por uns poucos dias e a seguir caem na corrente sanguínea, migrando para o pulmão através dos vasos linfáticos. A maioria das espécies migram daí para o sistema porta-hepático, onde transformam-se em vermes adultos e acasalam-se. O verme macho acolhe a fêmea em uma goteira ventral, chamada canal ginecóforo, e leva-a contra a corrente sanguínea aos capilares mesentéricos, onde se dá a oviposição. Eles podem permanecer em estado de cópula por muitos anos, durante os quais produzem entre 300 e 3000 ovos diariamente, dependendo das condições do hospedeiro [41] [44]. Cerca de 50 % destes ovos conseguem chegar à luz intestinal ou à bexiga, de onde são eliminados para o meio ambiente para dar continuidade ao seu ciclo vital [19].

Nas doenças parasitárias, o número de parasitas por indivíduo é relevante tanto na transmissão da doença, quanto na estimulação do sistema imunológico do hospedeiro, na morbidade e no controle da infecção. Indivíduos com carga parasitária muito intensa, além de sofrerem sérios agravos à saúde, provavelmente eliminam maior quantidade de ovos, contribuindo para aumentar as taxas de infecção. Porém, ao contrário dos vermes intestinais que, quando morrem, são eliminados pelas fezes e podem ser contados a fim de se estimar a intensidade da infecção, no caso de *Shistosoma mansoni*, que vive na corrente sanguínea, quando morre permanece no organismo do hospedeiro, dificultando assim sua quantificação. Esta quantificação usualmente é feita através da contagem de ovos por grama de fezes que são eliminados pelos indivíduos infectados. Todavia, como nem todos os ovos são eliminados, torna-se difícil estabelecer uma relação entre ovos por grama de fezes e carga parasitária do hospedeiro. Em 1968, Cheever [11] publicou os resultados de perfusão e dissecação de 197 cadáveres de pessoas que haviam morrido por diferentes causas num hospital em Salvador, na Bahia, dos quais 103 estavam infectados com *S. mansoni*. Os vermes de cada indivíduo eram coletados e contados, ao mesmo tempo em que se realizava a contagem de ovos nas fezes. Na maioria dos casos foram encontrados menos de 100 pares de vermes (macho e fêmea) por indivíduo, sendo que o maior número foi de 1608 pares (3669 vermes). A relação entre ovos por grama de fezes e o número de casais de parasitas encontrada por Cheever foi de 5,5 : 1 em média. Porém esta relação é questionável, uma vez que os indivíduos eram, na sua maioria, pacientes terminais e, portanto, em condições bem distintas daquelas vividas por pessoas

normais infectadas. Gryseels *et al.* [19] construíram um modelo para se estimar esta relação, onde sugere a relação de 1:1 como sendo razoável, ou seja, um ovo por grama de fezes corresponde a um par de parasitas no indivíduo. Como podemos observar, é grande a dificuldade para se quantificar, em campo, a carga parasitária média de uma população infectada. É por esse motivo que a maioria dos modelos matemáticos que descrevem a transmissão da esquistossomose procuram incorporá-la, a fim de obtê-la indiretamente (veja p. ex. [21] [29] [31] [38]). Através destes modelos é possível quantificar aproximadamente a carga parasitária média da população em estudo.

Como mencionado anteriormente, a presença de parasitas estimula o sistema imunológico do indivíduo infectado a produzir anticorpos. O tipo de imunidade desenvolvida, porém, é diferente daquela ocorrida nas doenças viróticas ou bacterianas. Existem fortes evidências de que o indivíduo infectado por esquistossomas desenvolve uma imunidade dita concomitante [12] [37]. Esta imunidade é gradativamente construída, age parcialmente contra novas infecções, não afeta os parasitas existentes e só é estimulada na presença deles, ou seja, se o indivíduo perder todos os parasitas, depois de algum tempo, perderá também a imunidade. Alguns estudos sugerem que é a imunidade, e não a taxa de contato, a maior responsável pelo padrão usual das curvas de prevalência das regiões infectadas, onde observamos a curva inicialmente crescente, com um pico que varia entre a idade de 10 e 25 anos e a seguir, é decrescente com o aumento da idade [22]. Acredita-se também que esta imunidade é o fator preponderante para a estabilidade da doença, uma vez que ela faz com que poucos indivíduos tenham alta carga parasitária, enquanto que muitos possuam poucos parasitas, sendo na maioria das vezes assintomáticos e responsáveis pela manutenção do ciclo biológico do parasita, mesmo quando ocorre tratamento na região. Isto se dá pelo fato de que indivíduos com carga parasitária muito baixa dificilmente são detectados em exames de fezes e, conseqüentemente, não são tratados. Todavia, estão eliminando ovos e contribuindo para a manutenção da doença.

Dada a complexidade destes parasitas, não se tem ainda um estudo completo sobre sua biologia e principalmente dos fatores envolvidos na resposta imune do hospedeiro. Os estudos até agora desenvolvidos têm demonstrado que os antígenos destes parasitas se modificam com o tempo, mascarando sua presença e dificultando assim, a resposta imune. Também, por serem organismos muito grandes, se comparados com os agentes causadores de infecções diretas, por exemplo, possuem uma grande quantidade de antígenos, o que dificulta o reconhecimento de todos eles pelo sistema imunológico do hospedeiro. A compreensão dos múltiplos fatores envolvidos nos vastos mecanismos de evasão ocorridos durante sua evolução será fundamental para o desenvolvimento de vacinas eficazes e drogas melhores [6]. Alguns Institutos de Pesquisa, como o Instituto Oswaldo Cruz, no Brasil, e o Instituto Pasteur, na França, estão empenhados no desenvolvimento de uma vacina, que certamente trará grandes benefícios, principalmente no sentido de prevenir infecções intensas e reduzir as formas graves [14]. No entanto, não se tem ainda

um estudo de como se fará sua aplicação [47].

A modelagem matemática tem sido utilizada no auxílio da compreensão da dinâmica da transmissão da esquistossomose desde 1965, quando George Macdonald [26] apresentou a primeira contribuição neste sentido. Embora fosse um modelo sem formalismo matemático, tem sido de fundamental importância para todos os demais trabalhos realizados posteriormente, uma vez que Macdonald explicitou em seu modelo uma série de hipóteses inerentes ao processo de transmissão da doença que são observadas até hoje. Após este trabalho, muitos outros foram desenvolvidos e o que faremos aqui é uma breve descrição daqueles que consideramos mais relevantes para o avanço da modelagem matemática. Em 1973, Näsell e Hirsch [31] publicaram um modelo estocástico baseado nas hipóteses de Macdonald, considerando o número de parasitas (separados em machos, fêmeas e casais) por indivíduo (incluindo a probabilidade de acasalamento), e o número de caramujos infectados, encontrando os valores médios, na população, de cada um deles. Realizaram uma análise assintótica da variação das médias em termos de parâmetros ambientais de transmissão (denotados por T_1 e T_2) e encontraram valores limiares para o estabelecimento da doença em função destes parâmetros. Posteriormente, Näsell publicou alguns trabalhos incorporando imunidade concomitante aos modelos, a qual foi definida em termos do número de parasitas por indivíduo (saturação), ou seja, quando a carga parasitária atinge um determinado valor k , o indivíduo torna-se imune, e trabalhando também com modelos híbridos, ou seja, considerando estocástica a dinâmica dos parasitas e determinística a dos caramujos (*e.g.* [32] [33] [34]). Os modelos de Näsell, apesar do inegável valor teórico em função do elevado rigor matemático considerado em sua análise, fenomenologicamente não explicam a grande estabilidade da doença. Em 1976, Holford e Hardy [21] publicaram um modelo estocástico de onde obtiveram as curvas de prevalência da esquistossomose em função da idade. O modelo considera a taxa de infecção variando com a idade, através de uma função apropriada, e não considera imunidade. Realizaram o ajuste dos parâmetros através do método de verossimilhança [35], baseando-se em dados relativos à *S. hematobium* e *S. mansoni* oriundos do Egito. Em 1977 May [29] publicou um modelo também baseado nas hipóteses de Macdonald, onde estudou os efeitos da introdução da função de acasalamento dos parasitas adultos e de um período de latência para os caramujos infectados. Este modelo de May também é semi-estocástico, considerando estocástica a entrada de parasitas no indivíduo e determinística a dinâmica dos caramujos, e não considera imunidade. Uma boa revisão de todos os trabalhos na área pode ser vista em [45] [46]. Na década de 90 surgiram modelos mais elaborados, tentando compreender melhor os mecanismos de transmissão e explicar a forte persistência da doença. Neste sentido podemos citar os trabalhos de Yang *et al.* [38] [39] [40], onde desenvolvem um modelo semi-estocástico que considera múltiplas entradas de parasitas por evento infeccioso e imunidade adquirida (uma vez efetivada a imunidade, ela continua ativa mesmo na ausência de parasitas). A dinâmica dos caramujos foi tratada deterministicamente, considerando um período de latência para os caramujos

infectados, a exemplo de Näsell e May. Através deste modelo obtiveram as curvas de prevalência em função da idade, o número e a dispersão média de parasitas por indivíduo, o ajuste dos parâmetros através do método de verossimilhança, baseados em dados de Touros (Brasil) e Misungwi (Tanzania), e uma análise da estabilidade da doença em termos dos parâmetros ambientais. Embora seja um modelo muito bem elaborado, a imunidade adquirida é justificada apenas em regiões de alta endemicidade, onde os contatos com água contaminada se repetem com grande frequência. Nos últimos anos Chan *et al.* [8] [9] [10] e Woolhouse *et al.* [48] [49] têm desenvolvido vários modelos para a transmissão da esquistossomose incorporando a interação homem \longleftrightarrow meio-ambiente, com taxa de transmissão variando com a idade, a exemplo de Holford, imunidade concomitante e introdução de vacinação e quimioterapia. Todavia, dada a complexidade matemática gerada em considerar taxas não constantes, estes modelos têm sido estudados através de simulações numéricas e não explicam a estabilidade da doença.

Neste trabalho propomos um modelo matemático para descrever a transmissão da esquistossomose, o qual é uma evolução do modelo de Yang *et al.* [38] [39], no sentido de que o modelo que propomos considera imunidade concomitante ao invés de imunidade adquirida. A imunidade concomitante, ao contrário da adquirida, representa também as regiões de baixa endemicidade, onde os contatos com água contaminada não são necessariamente frequentes. Todas as demais hipóteses e considerações do modelo que propomos são as mesmas do modelo de Yang *et al.*

Apresentamos o modelo proposto em duas formas: na primeira, é um modelo semi-estocástico com imunidade concomitante, estrutura etária e múltiplas entradas de parasitas por evento infeccioso. Na segunda, é um modelo que descreve a população humana, de caramujos e a carga parasitária média subdividida em compartimentos próprios, através de um modelo determinístico. Este segundo é obtido do primeiro, tomando-se seus valores médios.

1.2 Modelo Semi-Estocástico com Imunidade Concomitante

O modelo que apresentamos aqui descreve a transmissão da esquistossomose incorporando imunidade concomitante, a qual representa também as regiões de baixa endemicidade, como é o caso dos focos existentes no Estado de São Paulo. Assim, este modelo considera que os indivíduos, após serem infectados pela primeira vez, o que supomos que ocorra na idade A , inicia o desenvolvimento de uma resposta imune ao parasita e esta resposta será parcialmente efetiva após transcorrido um período de tempo L . Durante este período, entrando novamente em contato com água infectada, o indivíduo reinfesta-se com taxa λ_s e, caso perca todos os parasitas, torna-se suscetível novamente. Após transcorrido o período de tempo L , o indivíduo torna-se parcialmente imune, reinfestando-se com uma taxa λ_c , $\lambda_c < \lambda_s$. Assumimos que nesta fase, caso o indivíduo perca todos os parasitas, não se torna suscetível, ou seja, entrando em

contato novamente com o parasita, rapidamente sua imunidade será reconstituída, devido ao efeito da “memória” imunológica. Dada esta suposição, não consideraremos perda de imunidade nesta fase.

A figura abaixo mostra um esquema das hipóteses consideradas, onde a é a idade do indivíduo num tempo qualquer e k é o número de parasitas por indivíduo infectado. As setas indicam que os indivíduos que perderem todos os parasitas antes de se tornarem imunes ($k = 0$) voltam a ser suscetíveis, enquanto que os imunes ficam com “memória” imunológica quando $k = 0$.

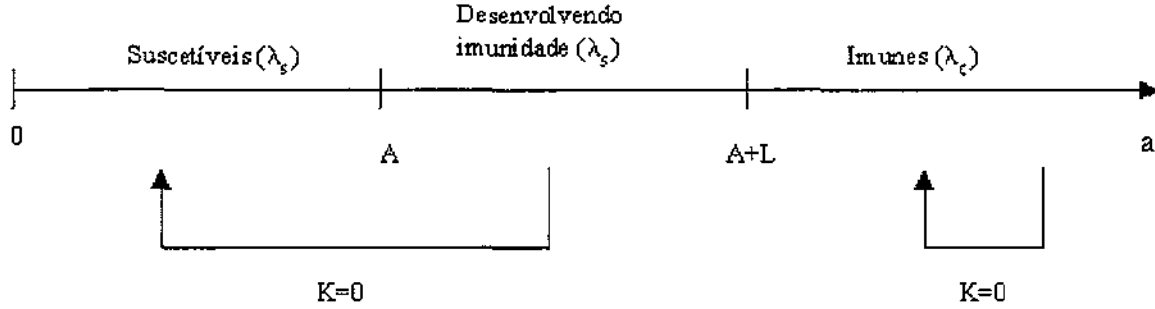


Figura 1.1: Esquema da dinâmica de transmissão do modelo.

As setas indicam apenas a classe de destino quando $k = 0$.

A aquisição de vermes pelo hospedeiro definitivo (Homem) é representada estocasticamente, sendo considerado o Processo de Imigração-Morte de Poisson com múltiplas entradas [14] [38]. Assumimos que os vermes adultos nos hospedeiros definitivos morrem com uma taxa μ_w . A dinâmica dos hospedeiros definitivos é tratada deterministicamente e é assumido que estes morrem com uma taxa μ_h .

Sejam:

(i) A , a idade da primeira infecção dos indivíduos suscetíveis com carga parasitária nula. Dentre estes indivíduos, estão aqueles nunca antes infectados mais aqueles que já se infectaram alguma vez, porém perderam toda a carga parasitária antes de desenvolverem imunidade.

(ii) $W(t, a)$, uma variável aleatória que descreve a distribuição do número de vermes adultos, k , dentre a densidade da população humana com idade entre a e $a + da$, no instante t ;

(iii) $\omega(t, a, A)$, uma variável aleatória que descreve a distribuição do número de vermes adultos, k , dentre a fração da densidade da população humana que no tempo t , possui idade entre a e $a + da$ e adquiriu a primeira infecção com idade entre A e $A + da$;

(iv) $b(i)$, a probabilidade de penetarem i cercárias por evento infeccioso, $1 \leq i \leq r$ e $\sum_{i=1}^r b(i) = 1$, sendo considerada a distribuição binomial para $b(i)$;

(v) $\pi(t, a, A, k ; t_0, a_0, A, k_0) \equiv \Pr\{\omega(t, a, A) = k \mid \omega(t_0, a_0, A) = k_0\}$, a matriz de transição do processo de Markov da variável ω , com as possíveis transições entre t e $t + dt$ e entre a e $a + da$, considerando as hipóteses do modelo dadas abaixo;

(vi) $\lambda_s(t, a, k)$, a taxa de infecção dos indivíduos suscetíveis;

(vii) $\lambda_c(t, a, k)$, a taxa de infecção dos indivíduos parcialmente imunes, $\lambda_c(t, a, k) < \lambda_s(t, a, k)$ e

(viii) $da = dt$.

Devido às suposições relativas ao desenvolvimento da imunidade, a variável aleatória $W(t, a)$ possui duas componentes relacionadas a variável $\omega(t, a, A)$, dadas por:

$$W_s(t, a) = \int_{a-L}^a \omega(t, a, A) dA \quad (1.1)$$

e

$$W_c(t, a) = \int_0^{a-L} \omega(t, a, A) dA, \quad (1.2)$$

onde os subscritos s e c referem-se aos indivíduos suscetíveis e parcialmente imunes, respectivamente.

Com estas definições, formalizamos as hipóteses do modelo da seguinte forma:

(1) Se os indivíduos, nunca antes infectados, infectarem-se com i cercárias no intervalo de tempo dt , em que a primeira infecção tenha sido na idade A , então:

$$\pi(t + dt, a + dt, A, i; t, a, A, 0) = \lambda_s(t, a, 0)b(i) dt + o(dt), \quad a < A \leq a + dt.$$

(2) Se os indivíduos com k parasitas, com $k > 0$, reinfectarem-se com i cercárias antes de desenvolverem imunidade, então:

$$\pi(t + dt, a + dt, A, k + i; t, a, A, k) = \lambda_s(t, a, k)b(i) dt + o(dt), \quad A < a < A + L, k > 0.$$

(3) Se os indivíduos que perderam todos os parasitas antes de desenvolverem imunidade, reinfectarem-se com i cercárias, então:

$$\pi(t + dt, a + dt, A, i; t, a, A, 0) = \lambda_s(t, a, 0)b(i) dt + o(dt), \quad A < a < A + L.$$

(4) Se os indivíduos infectados com k parasitas, com $k \geq 0$, que já tenham desenvolvido imunidade, reinfectarem-se com i cercárias, então:

$$\pi(t + dt, a + dt, A, k + i; t, a, A, k) = \lambda_c(t, a, k)b(i)dt + o(dt), \quad a \geq A + L, k \geq 0.$$

(5) Se os indivíduos que não possuem vermes e ainda não desenvolveram imunidade, continuarem com a mesma condição, então:

$$\pi(t + dt, a + dt, 0; t, a, 0) = \pi(t + dt, a + dt, A, 0; t, a, A, 0) = 1 - \lambda_s(t, a, 0)dt + o(dt), \quad a < A + L.$$

(6) Se um parasita adulto morre no hospedeiro definitivo, temos

$$\pi(t + dt, a + dt, A, k - 1; t, a, A, k) = \mu_\omega k dt + o(dt).$$

(7) Se não há alteração no número de vermes dos indivíduos que ainda não desenvolveram imunidade, então:

$$\pi(t + dt, a + dt, A, k; t, a, A, k) = 1 - [\lambda_s(t, a, k) + \mu_\omega k] dt + o(dt), \quad A < a < A + L, \quad k > 0.$$

(8) Se não há alteração no número de vermes dos indivíduos imunes, então:

$$\pi(t + dt, a + dt, A, k; t, a, A, k) = 1 - [\lambda_c(t, a, k) + \mu_\omega k] dt + o(dt), \quad a \geq A + L, \quad k \geq 0.$$

(9) A população de hospedeiros definitivos satisfaz a equação

$$\pi(t + dt, a + dt, A, k) - \pi(t, a, A, k) = -\mu_h \pi(t, a, A, k) dt + o(dt) \quad [38].$$

Utilizando as equações de Chapman-Kolmogorov [13], neste caso dadas por

$$\pi(t + dt, a + dt, A, k) = \sum_{j=0}^{\infty} \pi(t + dt, a + dt, A, k; t, a, A, j) \pi(t, a, A, j), \quad (1.3)$$

obtemos

$$\begin{aligned} \pi_s(t + dt, a + dt, A, k) &= \Pr\{\omega(t, a, A) = k \text{ e } \omega(t + dt, a + dt, A) = 0\} + \\ &\Pr\{\omega(t, a, A) = k - i \text{ e } \omega(t + dt, a + dt, A) = i, 1 \leq i \leq r\} + \\ &\Pr\{\omega(t, a, A) = k + 1 \text{ e } \omega(t + dt, a + dt, A) = -1\}, \end{aligned} \quad (1.4)$$

onde π_s denota as probabilidades para os indivíduos suscetíveis.

Levando em conta que os eventos são independentes (o processo é de Poisson), considerando a taxa de transmissão λ_s constante a fim de simplificar os cálculos, utilizando a matriz de transição do processo e, tomando apenas $k > 0$, ou seja, assumindo $\pi_s(t + dt, a + dt, A, -i) = \pi_s(t + dt, a + dt, A, 0) = 0$, $\forall i > 0$, obtemos

$$\begin{aligned} \pi_s(t + dt, a + dt, A, k) &= \pi_s(t, a, A, k)[1 - (\lambda_s + \mu_\omega k) dt] + \sum_{i=1}^r \lambda_s b(i) \pi_s(t, a, A, k - i) dt + \\ &(k + 1) \mu_\omega \pi_s(t, a, A, k + 1) dt - \mu_h \pi_s(t, a, A, k) dt + o(dt), \end{aligned} \quad (1.5)$$

o que é equivalente a

$$\frac{\pi_s(t+dt, a+dt, A, k) - \pi_s(t, a, A, k)}{dt} = \sum_{i=1}^r \lambda_s b(i) \pi_s(t, a, A, k-i) - (\lambda_s + \mu_\omega k + \mu_h) \pi_s(t, a, A, k) + (k+1) \mu_\omega \pi_s(t, a, A, k+1) + \frac{o(dt)}{dt}, \quad a < A+L, \quad k > 0. \quad (1.6)$$

Tomando o limite quando dt tende a zero, obtemos

$$\frac{d}{dt} \pi_s(t, a, A, k) = \sum_{i=1}^r \lambda_s b(i) \pi_s(t, a, A, k-i) - (\lambda_s + \mu_\omega k + \mu_h) \pi_s(t, a, A, k) + (k+1) \mu_\omega \pi_s(t, a, A, k+1), \quad a < A+L, \quad k > 0, \quad (1.7)$$

onde $\frac{d}{dt} \pi_s(t, a, A, k)$ denota a derivada total de $\pi_s(t, a, A, k)$ em relação a variável t , e neste caso assumimos $\pi_s(t, a, A, 0) = 0$. O caso $k = 0$ será desenvolvido posteriormente.

De modo análogo, para o caso dos indivíduos parcialmente imunes obtemos

$$\frac{d}{dt} \pi_c(t, a, A, k) = \sum_{i=1}^r \lambda_c b(i) \pi_c(t, a, A, k-i) - (\lambda_c + \mu_\omega k + \mu_h) \pi_c(t, a, A, k) + (k+1) \mu_\omega \pi_c(t, a, A, k+1), \quad a \geq A+L, \quad k \geq 0. \quad (1.8)$$

Como $\frac{d}{dt} \pi(t, a, A, k) = \frac{\partial \pi}{\partial t}(t, a, A, k) + \frac{\partial \pi}{\partial a}(t, a, A, k)$, segue que o modelo é então representado pelas equações:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \pi_s}{\partial t}(t, a, A, k) + \frac{\partial \pi_s}{\partial a}(t, a, A, k) = \sum_{i=1}^r \lambda_s b(i) \pi_s(t, a, A, k-i) - (\lambda_s + \mu_\omega k + \mu_h) \pi_s(t, a, A, k) + (k+1) \mu_\omega \pi_s(t, a, A, k+1), \quad a < A+L, \quad k > 0 \\ \frac{\partial \pi_c}{\partial t}(t, a, A, k) + \frac{\partial \pi_c}{\partial a}(t, a, A, k) = \sum_{i=1}^r \lambda_c b(i) \pi_c(t, a, A, k-i) - (\lambda_c + \mu_\omega k + \mu_h) \pi_c(t, a, A, k) + (k+1) \mu_\omega \pi_c(t, a, A, k+1), \quad a \geq A+L, \quad k \geq 0. \end{array} \right. \quad (1.9)$$

O caso $k = 0$ nos indivíduos suscetíveis é dividido em duas possibilidades: os indivíduos que nunca se infectaram e aqueles que se infectaram, porém perderam todos os parasitas antes de desenvolverem a imunidade. A população de indivíduos que nunca se infectaram satisfaz

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial S}{\partial a}(t, a) = -(\lambda_s + \mu_h) S(t, a) \\ S(t, 0) = S_0(t) \\ S(0, a) = S_0(a), \end{array} \right. \quad (1.10)$$

onde $S(t, a)$ denota o número de indivíduos suscetíveis da comunidade que nunca se infectaram, e que no tempo t estão com idade a . Já os indivíduos que se infectaram ao menos vez e perderam todos os parasitas antes de se tornarem parcialmente imunes, e que no tempo t estão com idade a , são denotados por $\Pi_s(t, a)$, com

$$\Pi_s(t, a) = \int_{a-L}^a \pi_s(t, a, A, 0) dA, \quad (1.11)$$

onde $\pi_s(t, a, A, 0)$ é dado pela equação

$$\frac{\partial \pi_s}{\partial t}(t, a, A, 0) + \frac{\partial \pi_s}{\partial a}(t, a, A, 0) = \mu_\omega \pi_s(t, a, A, 1) - (\lambda_s + \mu_h) \pi_s(t, a, A, 0), \quad A \leq a < A + L. \quad (1.12)$$

Assim, as condições de contorno do problema são dadas por :

$$\begin{cases} \pi_s(t, A, A, i) = \lambda_s b(i) S'(t, A), \quad 1 \leq i \leq r \\ \pi_c(t, A + L, A, k) = \pi_s(t, A + L, A, k), \end{cases} \quad (1.13)$$

onde $S'(t, A) = S(t, A) + \Pi_s(t, A)$ e a segunda condição de contorno garante a continuidade do processo na passagem de suscetíveis para imunes. A figura abaixo representa um esquema destas condições.

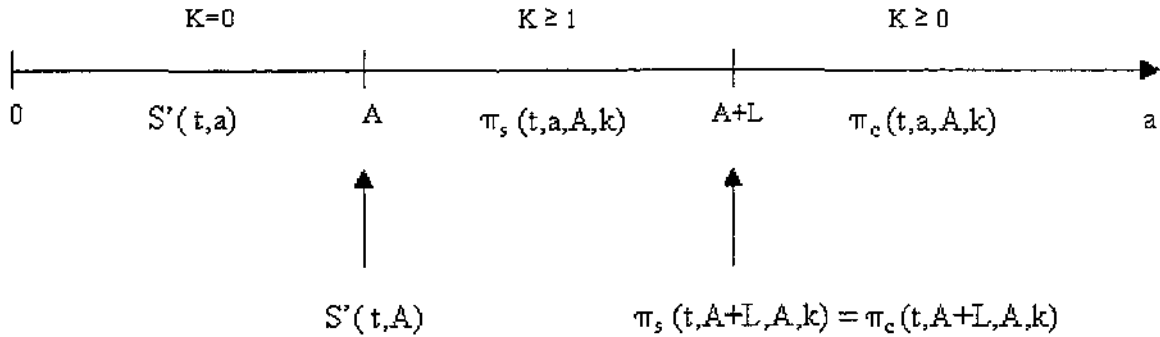


Figura 1.2 : Esquema que representa as condições de contorno do modelo

Sejam

$$\begin{cases} \bar{P}(t, a, A, x) = \sum_{k=1}^{\infty} \pi_s(t, a, A, k) x^k \\ Q(t, a, A, x) = \sum_{k=0}^{\infty} \pi_c(t, a, A, k) x^k, \end{cases} \quad (1.14)$$

as funções geratriz de probabilidade de π_s e π_c , respectivamente. Assim,

$$\frac{d}{dt} \bar{P}(t, a, A, x) = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{d}{dt} \pi_s(t, a, A, k) x^k, \quad (1.15)$$

ou seja,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \bar{P}(t, a, A, x) &= \frac{\partial \bar{P}}{\partial t}(t, a, A, x) + \frac{\partial \bar{P}}{\partial a}(t, a, A, x) = \\ &= \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^r \lambda_s b(i) \pi_s(t, a, A, k-i) x^k - \sum_{k=1}^{\infty} (\lambda_s + \mu_{\omega} k + \mu_h) \pi_s(t, a, A, k) x^k + \\ &+ \mu_{\omega} \sum_{k=1}^{\infty} (k+1) \mu_{\omega} \pi_s(t, a, A, k+1) x^k, \quad k > 0. \end{aligned} \quad (1.16)$$

Após reorganização dos índices, podemos escrever

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \bar{P}(t, a, A, x) &= \frac{\partial \bar{P}}{\partial t}(t, a, A, x) + \frac{\partial \bar{P}}{\partial a}(t, a, A, x) = \\ &= \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{i=1}^r \lambda_s b(i) \pi_s(t, a, A, j) x^{j+i} - (\lambda_s + \mu_h) \sum_{k=1}^{\infty} \pi_s(t, a, A, k) x^k - \\ &- \mu_{\omega} \sum_{k=1}^{\infty} k \pi_s(t, a, A, k) x^k + \sum_{l=2}^{\infty} \mu_{\omega} l \pi_s(t, a, A, l) x^{l-1}, \end{aligned} \quad (1.17)$$

onde $j = k - i$ e $l = k + 1$. Considerando que $\pi_s(t, a, A, 0) = 0$ e escrevendo a expressão acima de forma conveniente, obtemos

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{P}}{\partial t}(t, a, A, x) + \frac{\partial \bar{P}}{\partial a}(t, a, A, x) &= \\ &= \sum_{i=1}^r \lambda_s b(i) x^i \sum_{j=1}^{\infty} \pi_s(t, a, A, j) x^j - (\lambda_s + \mu_h) \sum_{k=1}^{\infty} \pi_s(t, a, A, k) x^k - \\ &- \mu_{\omega} x \sum_{k=1}^{\infty} k \pi_s(t, a, A, k) x^{k-1} + \mu_{\omega} \left[\sum_{l=1}^{\infty} l \pi_s(t, a, A, l) x^{l-1} - \pi_s(t, a, A, 1) \right]. \end{aligned} \quad (1.18)$$

Lembrando que $\bar{P}(t, a, A, x) = \sum_{k=1}^{\infty} \pi_s(t, a, A, k) x^k$ e portanto, $\pi_s(t, a, A, 1) = \frac{\partial \bar{P}}{\partial x}(t, a, A, 0)$, a equação acima torna-se

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{P}}{\partial t}(t, a, A, x) + \frac{\partial \bar{P}}{\partial a}(t, a, A, x) + \mu_{\omega} (x-1) \frac{\partial \bar{P}}{\partial x}(t, a, A, x) &= \\ \{ \lambda_s [\sum_{i=1}^r b(i) x^i - 1] - \mu_h \} \bar{P}(t, a, A, x) - \mu_{\omega} \frac{\partial \bar{P}}{\partial x}(t, a, A, 0), \quad k > 0, A \leq a < A+L. \end{aligned} \quad (1.19)$$

De modo análogo podemos verificar que a função Q satisfaz

$$\begin{aligned} \frac{\partial Q}{\partial t}(t, a, A, x) + \frac{\partial Q}{\partial a}(t, a, A, x) + \mu_\omega(x-1) \frac{\partial Q}{\partial x}(t, a, A, x) = \\ \{\lambda_c[\sum_{i=1}^r b(i)x^i - 1] - \mu_h\}Q(t, a, A, x), \quad k \geq 0, a \geq A+L. \end{aligned} \quad (1.20)$$

Supondo o sistema em equilíbrio, isto é, tomando $\frac{\partial \bar{P}}{\partial t}(t, a, A, x) = \frac{\partial Q}{\partial t}(t, a, A, x) = 0$, obtemos o seguinte sistema de EDPs :

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial \bar{P}}{\partial a}(a, A, x) + \mu_\omega(x-1) \frac{\partial \bar{P}}{\partial x}(a, A, x) = \\ \{\lambda_s[\sum_{i=1}^r b(i)x^i - 1] - \mu_h\}\bar{P}(a, A, x) - \mu_\omega \frac{\partial \bar{P}}{\partial x}(a, A, 0), \quad A \leq a < A+L. \\ \frac{\partial Q}{\partial a}(a, A, x) + \mu_\omega(x-1) \frac{\partial Q}{\partial x}(a, A, x) = \{\lambda_c[\sum_{i=1}^r b(i)x^i - 1] - \mu_h\}Q(a, A, x), \quad a \geq A+L. \end{aligned} \right. \quad (1.21)$$

As condições de contorno são agora dadas por

$$\left\{ \begin{aligned} \bar{P}(A, A, x_0) &= \sum_{i=1}^r \pi_s(A, A, i)x_0^i = \lambda_s[S_0(A, 0) + \Pi(A, 0)] \sum_{i=1}^r b(i)x_0^i \\ Q(A+L, A, x_0) &= \bar{P}(A+L, A, x_0) \\ \pi_s(A, A, 0) &= 0, \end{aligned} \right. \quad (1.22)$$

onde

$$\left\{ \begin{aligned} S_0(A, 0) &= S_0 e^{-(\lambda_s + \mu_h)A} \\ \Pi(A, 0) &= \int_{A-L}^A \pi_s(A, y, 0)dy \end{aligned} \right. \quad (1.23)$$

e $\pi_s(a, A, 0)$ satisfaz a equação diferencial

$$\frac{\partial \pi_s}{\partial a}(a, A, 0) = \mu_\omega \pi_s(a, A, 1) - (\lambda_s + \mu_h) \pi_s(a, A, 0), \quad A \leq a < A+L. \quad (1.24)$$

Como a condição de contorno de Q exige a solução de \bar{P} , o trabalho inicial consiste em encontrar a solução analítica do problema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \bar{P}}{\partial a}(a, A, x) + \mu_\omega(x-1) \frac{\partial \bar{P}}{\partial x}(a, A, x) = \{\lambda_s [\sum_{i=1}^r b(i)x^i - 1] - \mu_h\} \bar{P}(a, A, x) - \\ \mu_\omega \frac{\partial \bar{P}}{\partial x}(a, A, 0), \quad A \leq a < A+L \\ \frac{\partial \pi_s}{\partial a}(a, A, 0) = \mu_\omega \pi_s(a, A, 1) - (\lambda_s + \mu_h) \pi_s(a, A, 0), \quad A \leq a < A+L, \end{array} \right. \quad (1.25)$$

sujeito a

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{P}(A, A, x_0) = \sum_{i=1}^r \pi_s(A, A, i) x_0^i = \lambda_s [S_0(A, 0) + \Pi(A, 0)] \sum_{i=1}^r b(i) x_0^i \\ \pi_s(A, A, 0) = 0. \end{array} \right. \quad (1.26)$$

Da teoria de Processos Estocásticos (veja, por exemplo, [13]) é sabido que, uma vez conhecidas as funções $P(a, A, x) = \bar{P}(a, A, x) + \pi_s(a, A, 0)$ e $Q(a, A, x)$, podemos obter, dentre outras informações, a prevalência da doença (proporção de indivíduos infectados na população), a média e dispersão dos parasitas, ambas com estrutura etária, como também o número médio de parasitas por indivíduo na população. Estas informações constituem o objetivo central do estudo de modelos como estes. Todavia, o conhecimento das funções P e Q implicam na resolução analítica das equações (1.21), com condições de contorno dadas por (1.22).

O modelo semi-estocástico descrito neste capítulo tem uma importância fundamental para o presente trabalho, pois além de ter nos proporcionado maior clareza da estrutura biológica do problema durante sua elaboração, também nos forneceu uma nova equação diferencial parcial, a qual pode ser objeto de amplos estudos futuros, tanto analíticos quanto numéricos.

As equações das médias podem ser obtidas a partir das equações dadas em (1.9), de onde podemos obter a equação para a variação da densidade de indivíduos não imunes, em função do tempo e da idade, a qual é dada por $\frac{d}{dt} \int_0^\infty \sum_{k=1}^\infty \pi_s(t, a, A, k) dA$, uma vez que $\sum_{k=1}^\infty \pi_s(t, a, A, k)$ descreve a fração média da população não imune dentre a densidade de indivíduos com idade $a > A$ no instante de tempo t , e que adquiriu a primeira infecção com idade A . Integrando em relação à idade da primeira infecção, obtemos a densidade de indivíduos não imunes que no tempo t possui idade a . Analogamente obtemos a variação da densidade de indivíduos imunes, a qual é dada por $\frac{d}{dt} \int_0^\infty \sum_{k=0}^\infty \pi_c(t, a, A, k) dA$ e a de parasitas por indivíduo, a qual é dada por $\frac{d}{dt} \int_0^\infty \sum_{k=0}^\infty k [\pi_s(t, a, A, k) + \pi_c(t, a, A, k)] dA$. Estas variações serão estudadas no próximo capítulo.

Capítulo 2

Modelo Determinístico com Imunidade Concomitante

Neste capítulo desenvolvemos um modelo determinístico, baseado no modelo estocástico apresentado anteriormente. É constituído pelas equações das médias das variáveis aleatórias, incorporando também as equações que representam a variação da população de caramujos e, a exemplo de May [29], considera um período de latência para os caramujos infectados se tornarem fontes de infecção. Desta forma, a população humana com idade estruturada fica dividida em quatro classes de indivíduos: suscetíveis $[S'(t, a)]$, denominada $X_1(t, a)$; desenvolvendo imunidade $[\int_0^\infty \sum_{k=0}^\infty \pi_s(t, a, A, k) dA]$, denominada $X_2(t, a)$; parcialmente imunes $[\int_0^\infty \sum_{k=0}^\infty \pi_c(t, a, A, k) dA]$, denominada $X_3(t, a)$ e com “memória” imunológica $[\int_0^\infty \pi_c(t, a, A, 0) dA]$, denominada $X_4(t, a)$. Acrescentamos neste modelo a hipótese de que os indivíduos com “memória” imunológica, caso não se reinfectem, após transcorrido um certo período de tempo, voltam a ser suscetíveis, ou seja, estamos supondo que a “memória” imunológica tem duração limitada na ausência de contato com o parasita. A carga parasitária média na densidade da população com idade a e desenvolvendo imunidade $[\int_0^\infty \sum_{k=0}^\infty k \pi_s(t, a, A, k) dA]$, é aqui denominada $W_2(t, a)$, e na densidade da população com idade a e imune $[\int_0^\infty \sum_{k=0}^\infty k \pi_c(t, a, A, k) dA]$, é aqui denominada $W_3(t, a)$. A fração de caramujos suscetíveis no tempo t é representada por $y_1(t)$, a de caramujos latentes, por $y_2(t)$, e a de caramujos patentes (eliminando cercárias), por $y_3(t)$. Como estamos interessados no estudo dinâmico do modelo, integramos as equações referentes à população humana e à carga parasitária, em relação a idade, e obtivemos equações que dependem apenas do tempo. Para fins de simplificação dos resultados,

trabalhamos com todas as variáveis normalizadas e tomamos as populações humanas N_h e de caramujos N_c constantes e homogeneamente distribuídas. O modelo considera a comunidade fechada, ou seja, livre dos fenômenos de migração, sendo que fatores ambientais e imunológicos são considerados relevantes no mecanismo de transmissão. No Apêndice A apresentamos a sua construção mais detalhada, cujo resultado é similar ao modelo que utiliza a clássica lei da ação das massas numa população homogeneamente distribuída. Este modelo pode ser descrito através do seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt}(t) = \mu_h + \sigma_1 x_2(t) + \nu_2 x_4(t) - [\lambda_h(t) + \mu_h] x_1(t) \\ \frac{dx_2}{dt}(t) = \lambda_h(t) x_1(t) - (\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) x_2(t) \\ \frac{dx_3}{dt}(t) = \nu_1 x_2(t) + \lambda_h(t) x_4(t) - (\sigma_2 + \mu_h) x_3(t) \\ \frac{dx_4}{dt}(t) = \sigma_2 x_3(t) - [\lambda_h(t) + \nu_2 + \mu_h] x_4(t) \\ \frac{dw_2}{dt}(t) = \lambda_{w2}(t) x_1(t) + \lambda_{w2}(t) x_2(t) - (\mu_w + \mu_h + \nu_1) w_2(t) \\ \frac{dw_3}{dt}(t) = \lambda_{w3} x_3(t) + \lambda_{w2}(t) x_4(t) + \nu_1 w_2(t) - (\mu_w + \mu_h) w_3(t) \\ \frac{dy_2}{dt}(t) = \lambda_s(t) [1 - y_2(t) - y_3(t)] - (\tau^{-1} + \mu'_s) y_2(t) \\ \frac{dy_3}{dt}(t) = \tau^{-1} y_2(t) - \mu''_s y_3(t) , \end{array} \right. \quad (2.1)$$

onde λ_h representa a força de infecção dos indivíduos suscetíveis e com “memória” imunológica, λ_{w2} é taxa de aquisição de parasitas pelos indivíduos dos compartimentos X_1 , X_2 e X_4 , λ_{w3} é a taxa de aquisição de parasitas pelos indivíduos do compartimento X_3 , sendo $\lambda_{w3} < \lambda_{w2}$, e λ_s representa a força de infecção dos caramujos; σ_1 é a taxa com que os indivíduos infectados não imunes perdem seus parasitas e se tornam novamente suscetíveis, ν_1 é a taxa com que os indivíduos infectados se tornam imunes ($\nu_1^{-1} = L$), σ_2 é a taxa com que os indivíduos parcialmente imunes, ao perderem seus parasitas, perdem a imunidade e passam a ter “memória” imunológica e ν_2 é a taxa com que os indivíduos com “memória” imunológica tornam-se suscetíveis (não contemplado no modelo semi-estocástico); μ_h e μ_w são as taxas de mortalidade natural dos indivíduos e dos parasitas, respectivamente, τ é o período de latência dos caramujos infectados, e μ_s , μ'_s e μ''_s são as taxas de mortalidade dos caramujos suscetíveis, latentes e infecciosos, respectivamente.

Definimos as forças de infecção como sendo $\lambda_h(t) = \lambda_0 y_3(t)$, $\lambda_{w2}(t) = \bar{b} \lambda_0 y_3(t)$, $\lambda_{w3}(t) = \bar{b} \lambda_1(t)$ e $\lambda_s(t) = \eta [w_2(t) + w_3(t)]$, sendo que λ_0 é a taxa com que os indivíduos suscetíveis, com “memória” imunológica e desenvolvendo imunidade se infectam (ou reinfectam), λ_1 é a taxa com que os indivíduos parcialmente imunes se reinfectam, \bar{b} é o número médio de cercárias que consegue penetrar na população em cada evento infeccioso e η é a taxa com que os caramujos se infectam. Todos os parâmetros do modelo são estritamente positivos. As variáveis dinâmicas estão todas normalizadas e, portanto, tomamos $y_1(t) = 1 - y_2(t) - y_3(t)$.

A figura 2.1 representa o esquema de transmissão da doença considerado no modelo.

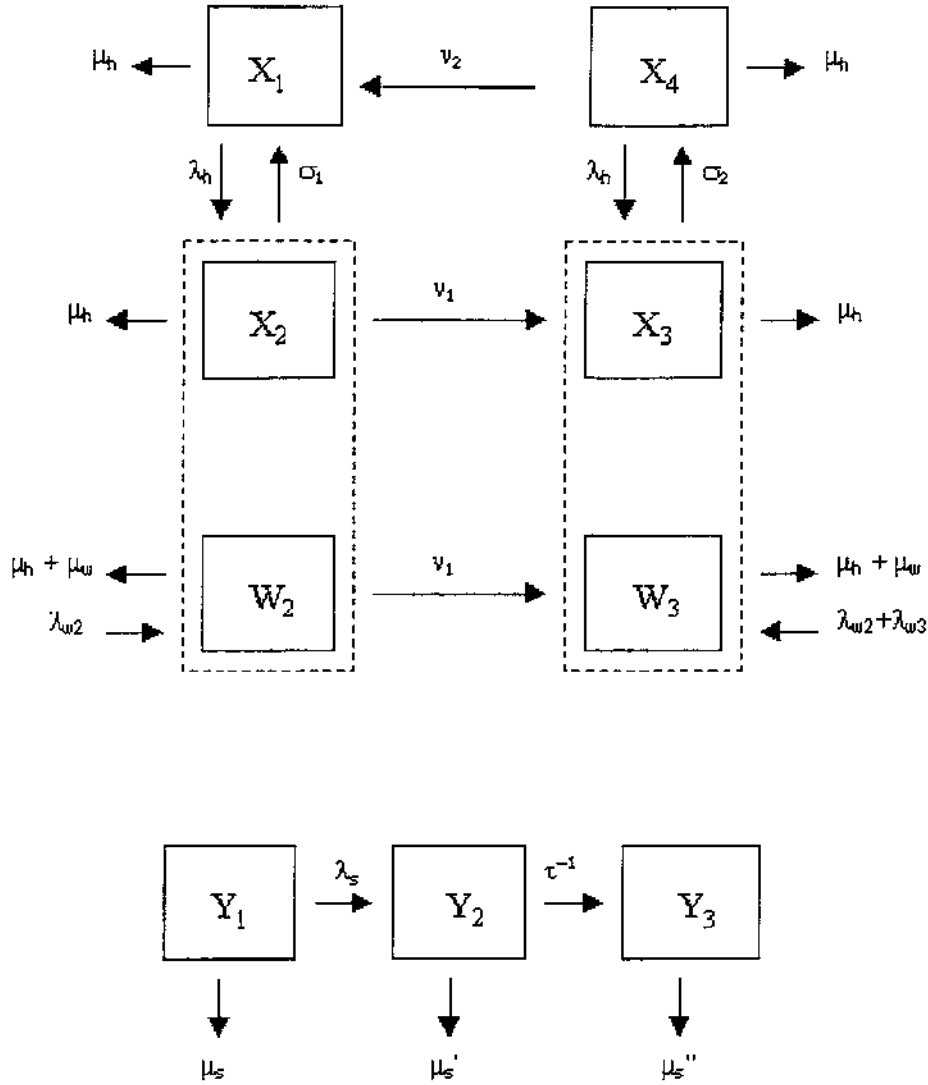


Figura 2.1: Estrutura compartimental da dinâmica de transmissão

A presença de $\lambda_{w2} + \lambda_{w3}$ no compartimento w_3 se dá pelo fato de que a aquisição de parasitas pelos indivíduos do compartimento x_3 é proveniente da infecção dos indivíduos do compartimento x_4 mais a reinfecção dos indivíduos do compartimento x_3 , e as taxas de infecção são diferentes devido a imunidade dos indivíduos de x_3 . Em w_2 temos apenas a presença de λ_{w2} pelo fato de que tanto os indivíduos do compartimento x_2 quanto x_1 adquirem parasitas com esta mesma taxa, por não serem parcialmente imunes.

No estudo deste modelo consideramos duas situações: na primeira, supomos que a força de infecção dos indivíduos parcialmente imunes depende tanto da imunidade quanto de fatores ambientais, ou seja, tomamos $\lambda_1(t) = \xi \lambda_0 y_3(t)$, onde $0 < \xi < 1$ é o parâmetro relativo à imunidade. Chamaremos este caso de Modelo 1. Na segunda, supomos que a força de infecção dos indivíduos parcialmente imunes não depende de fatores ambientais, ou seja, consideramos que a imunidade é o único fator que regula a transmissão da doença. Neste caso tomamos $\lambda_1(t) = \lambda_1$, e nos referimos a este modelo como Modelo 2.

Estudamos o sistema de equações (2.1) em equilíbrio com o objetivo de obter um valor limiar para o estabelecimento da doença em uma população suscetível, em termos de seus parâmetros, o qual resultou do estudo dos pontos de equilíbrio estacionários do sistema.

2.1 Pontos de Equilíbrio

2.1.1 Modelo 1

Considerando $\lambda(t) = \xi \lambda_0 y_3(t)$, os pontos de equilíbrio estacionários do sistema de equações (2.1) são dados por:

$$P_0 = (x_1, x_2, x_3, x_4, w_2, w_3, y_2, y_3) = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) , \quad (2.2)$$

o qual é dito ponto de equilíbrio trivial do sistema e, biologicamente representa a situação de ausência de infecção na população e

$$P^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, w_2^*, w_3^*, y_2^*, y_3^*) , \quad (2.3)$$

que é o ponto de equilíbrio não trivial e, biologicamente representa a situação endêmica na população considerada, cujas coordenadas são dadas por:

$$\left\{ \begin{array}{l}
x_1^*(y_3^*) = \frac{k [\mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)]}{\lambda_0 y_3^* \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + a)} x_3^*(y_3^*) \\
x_2^*(y_3^*) = \frac{\mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)}{\nu_1 (\lambda_0 y_3^* + a)} x_3^*(y_3^*) \\
x_3^*(y_3^*) = \frac{\lambda_0 y_3^* \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + a)}{(\nu_1 + \mu_h) (\lambda_0 y_3^*)^2 + \lambda_0 [\nu_1 \nu_2 + k \mu_h + (\sigma_2 + \mu_h) (a + \nu_1)] y_3^* + k (\sigma_2 + \mu_h) a} \\
x_4^*(y_3^*) = -\frac{1}{\lambda_0 y_3^*} \left[\frac{\sigma_2 \nu_1 \lambda_0 y_3^*}{\nu_1 (\lambda_0 y_3^* + a)} \right] x_3^*(y_3^*) \\
w_2^*(y_3^*) = \frac{\bar{b} (\lambda_0 y_3^* + k) [\mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)]}{(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + a)} x_3^*(y_3^*) \\
w_3^*(y_3^*) = \frac{\bar{b}}{\mu_\omega + \mu_h} \left[\xi \lambda_0 y_3^* + \frac{(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) \nu_1 \sigma_2 \lambda_0 y_3^* + \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + k) [\mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)]}{(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + a \nu_1)} \right] x_3^*(y_3^*) \\
y_2^*(y_3^*) = \tau \mu_s'' y_3^* ,
\end{array} \right. \quad (2.4)$$

sendo que y_3^* é obtido através da equação algébrica de terceiro grau

$$A y_3^{*3} + B y_3^{*2} + C y_3^* + D = 0, \quad (2.5)$$

onde A, B, C e D são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l}
A = \bar{b} \eta (\lambda_0)^3 (\mu_s'' \tau + 1) (\mu_h + \xi \nu_1) \\
B = \bar{b} \eta (\lambda_0)^2 (\mu_s'' \tau + 1) [\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + \xi a \nu_1] + \\
\quad (\lambda_0)^2 \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) (\nu_1 + \mu_h) \left[1 - \frac{(\xi \nu_1 + \mu_h)}{(\nu_1 + \mu_h)} R_0 \right] \\
C = \bar{b} \eta \lambda_0 k a (\sigma_2 + \mu_h) (\mu_s'' \tau + 1) + \mu_s'' \lambda_0 (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) \times \\
\quad [\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + a \nu_1] \left[1 - \frac{\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + \xi a \nu_1}{\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + a \nu_1} R_0 \right] \\
D = \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) k a (\sigma_2 + \mu_h) (1 - R_0) ,
\end{array} \right. \quad (2.6)$$

com as variáveis auxiliares

$$\begin{cases} a = \nu_2 + \mu_h \\ k = \sigma_1 + \nu_1 + \mu_h, \end{cases} \quad (2.7)$$

e

$$R_0 = \frac{\bar{b}\eta\lambda_0}{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)}, \quad (2.8)$$

o qual fornece o valor limiar para a doença se estabelecer na população, e é dito *razão de reprodutibilidade basal*. No caso de macro-parasitas, é definido como sendo o *número de parasitas fêmeas viáveis que uma parasita fêmea consegue reproduzir durante toda a sua vida reprodutiva, independente da densidade populacional* [1].

É possível mostrarmos que se $R_0 > 1$, então o ponto de equilíbrio não trivial é único, ou seja, temos a possibilidade de uma única situação endêmica na população em estudo. Isso pode ser visto no teorema abaixo.

Teorema 2.1 : *Se $R_0 > 1$, então a equação (2.5) possui uma única solução real positiva.*

Demonstração: Seja $P(x) = Ax^3 + Bx^2 + Cx + D$, onde A, B, C e D são dados por (2.6). Mostremos que $P(x)$ possui uma única raiz real positiva, mostrando que a variação de $R_0 > 1$ provoca uma única mudança de sinal nos coeficientes de $P(x)$.

Sejam R_B, R_C e R_D os valores de R_0 que anulam B, C e D , respectivamente. É imediato que $R_D = 1$. Como B, C e D decrescem linearmente com R_0 , basta mostrarmos que $R_B > 1, R_C > 1$ e $R_B > R_C$ pois, se isso ocorrer, então teremos as seguintes possibilidades para R_0 (considerando $R_0 > 1$):

$$R_D < R_0 < R_C \quad \text{ou} \quad R_C < R_0 < R_B \quad \text{ou} \quad R_0 > R_B.$$

Como $A > 0$, nas três possibilidades verificamos a ocorrência de uma única mudança de sinal nos coeficientes de $P(x)$. Logo, pela regra de sinal de Descartes para polinômios [36], existe uma única raiz real positiva para $P(x)$ nos três casos.

Mostremos, portanto, que $R_B > 1, R_C > 1$ e $R_B > R_C$.

Fazendo $B = C = 0$, obtemos:

$$\begin{cases} R_B = \frac{\mu_h + \nu_1}{\mu_h + \xi\nu_1} + \frac{\bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + \xi a\nu_1]}{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\xi\nu_1 + \mu_h)} \\ R_C = \frac{\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + a\nu_1}{\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + \xi a\nu_1} + \frac{\bar{b}\eta ka(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1)}{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + \xi a\nu_1]} \end{cases} \quad (2.9)$$

Temos $R_B > 1 \Leftrightarrow$

$$\begin{aligned} & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\nu_1 + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \xi a\nu_1] - \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\xi\nu_1 + \mu_h) > 0. \end{aligned}$$

Porém isso sempre ocorre, uma vez que $\xi < 1$. Logo $R_B > 1$.

Temos $R_C > 1 \Leftrightarrow$

$$\begin{aligned} & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + a\nu_1] + \bar{b}\eta ka(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1) - \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \xi a\nu_1] > 0. \end{aligned}$$

No entanto isso também sempre ocorre, já que $\xi < 1$. Logo $R_C > 1$.

Analogamente, $R_B > R_C \Leftrightarrow$

$$\begin{aligned} & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \xi a\nu_1] \times \\ & \left\{ \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\nu_1 + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \xi a\nu_1] \right\} - \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\xi\nu_1 + \mu_h) \times \\ & \left\{ \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + a\nu_1] + \bar{b}\eta ka(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1) \right\} > 0 \Leftrightarrow \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) [(\mu_h k + \sigma_2(a + \nu_1))(1 - \xi)\nu_1] + \\ & \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1) \{ \mu_h^2(a^2 + ak + k^2) + \sigma_2(a + \nu_1)[\mu_h(2a + k) + a + \nu_1(1 + 2a\xi)] + \\ & \mu_h a\nu_1(\sigma_2 + \xi(2a + k)) + a^2\xi^2\nu_1^2 - \xi ak\sigma_2\nu_1 \} > 0. \end{aligned}$$

Todavia, a última desigualdade sempre ocorre, já que os parâmetros que compõem os termos negativos são todos menores que um. Logo $R_B > R_C$.

Portanto, $P(x)$ possui uma única raiz real positiva, o que é equivalente à equação (2.5) possuir uma única solução real positiva, como queríamos demonstrar. \square

Corolário 2.1: *Se $R_0 \leq 1$ então o único ponto de equilíbrio é o ponto de equilíbrio trivial.*

Demonstração: Se $R_0 < 1$, então, utilizando a mesma idéia da demonstração do Teorema 2.1, notamos que não ocorre nenhuma de sinal nos coeficientes de $P(x)$. Assim, pela Regra do Sinal de Descartes, não existe raiz real positiva para $P(x)$ e, conseqüentemente, não existe solução real positiva para (2.5), ou seja, não existe nenhum ponto de equilíbrio não trivial.

Se $R_0 = 1$, então, das equações (2.6) notamos que a única solução possível para a equação (2.5) é $y_3^* = 0$, o que implica na solução de equilíbrio trivial para o sistema de equações (2.1).

Logo, o Modelo 1 possui apenas o ponto de equilíbrio trivial se $R_0 \leq 1$. \square

2.1.2 Modelo 2

Como já mencionamos, este modelo considera que a força de infecção dos indivíduos parcialmente imunes depende apenas da imunidade e é dada por $\lambda_1(t) = \lambda_1$. A sua análise é análoga à feita no Modelo 1. Os pontos de equilíbrio, bem como a *razão de reprodutibilidade efetiva*, são apresentados a seguir.

Os pontos de equilíbrio estacionários, trivial e não trivial, são dados, respectivamente, por:

$$\bar{P}_0 = (x_1, x_2, x_3, x_4, w_2, w_3, y_2, y_3) = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \quad (2.10)$$

e

$$\bar{P}^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, w_2^*, w_3^*, y_2^*, y_3^*) , \quad (2.11)$$

cujas coordenadas são iguais às do Modelo 1, com exceção da coordenada w_3^* , a qual é dada por

$$w_3^*(y_3^*) = \frac{\bar{b}}{\mu_\omega + \mu_h} \left[\lambda_1 + \frac{\zeta}{(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + a \nu_1)} \right] x_3^*(y_3^*) , \quad (2.12)$$

onde

$$\zeta = (\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) (\nu_1 \sigma_2 \lambda_0 y_3^*) + \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + k) [\mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)] .$$

A coordenada y_3^* é obtida através da equação

$$A y_3^{*3} + B y_3^{*2} + C y_3^* + D = 0, \quad (2.13)$$

sendo que agora os coeficientes A, B, C e D são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l} A = \bar{b} \eta (\lambda_0)^3 \mu_h (\mu_s'' \tau + 1) \\ B = \bar{b} \eta (\lambda_0)^2 (\mu_s'' \tau + 1) [\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + \lambda_1 \nu_1] + (\lambda_0)^2 \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) \times \\ \quad (\mu_\omega + \mu_h) (\nu_1 + \mu_h) \left[1 - \frac{\mu_h}{(\nu_1 + \mu_h)(1 + \Psi)} R_0^* \right] \\ C = \bar{b} \eta \lambda_0 (\mu_s'' \tau + 1) [k a (\sigma_2 + \mu_h) + \lambda a \nu_1] + \mu_s'' \lambda_0 (\mu_s' \tau + 1) \times \\ \quad (\mu_\omega + \mu_h) [\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + a \nu_1] \times \\ \quad \left[1 - \frac{[\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + \lambda_1 \nu_1]}{[\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + a \nu_1] (1 + \Psi)} R_0^* \right] \\ D = \mu_s'' k a (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) (\sigma_2 + \mu_h) (1 - R_0^*) , \end{array} \right. \quad (2.14)$$

onde

$$R_0^* = R_0 (1 + \Psi), \quad (2.15)$$

e

$$\Psi = \frac{\lambda_1 \nu_1}{k(\sigma_2 + \mu_h)} \quad (2.16)$$

dá a contribuição da imunidade, sendo que R_0 é obtido no Modelo 1, representado pela equação (2.8).

$R_0^* = 1$ é o valor limiar para o estabelecimento de uma endemia neste modelo, como podemos observar no teorema abaixo. Dada a dependência de densidade populacional introduzida pela imunidade, R_0^* é dita *razão de reprodutibilidade efetiva*.

Teorema 2.2 : *Se $R_0^* > 1$, então a equação (2.13) possui uma única solução real positiva.*

Demonstração: A demonstração deste Teorema é semelhante à demonstração do Teorema 2.1. As expressões para R_B e R_C , aqui denotadas por R_B^* e R_C^* , são mais complexas devido à complexidade da expressão para R_0^* . A fim de não sermos repetitivos, faremos apenas a demonstração de que $R_B^* > 1$, $R_C^* > 1$ e $R_B^* > R_C^*$.

As expressões de R_B^* e R_C^* são dadas por:

$$R_B^* = \frac{(\mu_h + \nu_1)(1 + \Psi)}{\mu_h} + \frac{\bar{b} \eta (\mu_s'' \tau + 1) [\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + \lambda_1 \nu_1] (1 + \Psi)}{\mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) \mu_h}$$

e

$$R_C^* = \left[\frac{[\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + a \nu_1] (1 + \Psi)}{\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + \lambda_1 \nu_1} + \frac{\bar{b} \eta (\mu_s'' \tau + 1) a [k (\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1 \nu_1] (1 + \Psi)}{\mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) [\mu_h (a + k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + \lambda_1 \nu_1]} \right].$$

Temos $R_B^* > 1 \Leftrightarrow$

$$\begin{aligned} & (1 + \Psi)\{(\mu_h + \nu_1)\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \lambda_1\nu_1]\} - \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\mu_h > 0 \Leftrightarrow \\ & \Psi\{(\mu_h + \nu_1)\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \lambda_1\nu_1]\} + \\ & \nu_1\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) > 0. \end{aligned}$$

Porém a última desigualdade é sempre verdadeira. Logo, $R_B^* > 1$.

Temos $R_C^* > 1 \Leftrightarrow$

$$\begin{aligned} & (1 + \Psi)\{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) [\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + a\nu_1] + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)a[k(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1\nu_1]\} - \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \lambda_1\nu_1] > 0 \Leftrightarrow \\ & (1 + \Psi) [\bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1) a[k(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1\nu_1]] + \\ & \Psi [\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) [\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + a\nu_1]] + \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\nu_1(a - \lambda_1) > 0. \end{aligned}$$

No entanto, a última desigualdade também é verdadeira, já que podemos sempre considerar $\lambda_1 < a$. Logo, $R_C^* > 1$.

Finalmente, $R_B^* > R_C^* \Leftrightarrow$

$$\begin{aligned} & \{(\mu_h + \nu_1)\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \lambda_1\nu_1]\} \times \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \lambda_1\nu_1] - \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\mu_h\{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) [\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + a\nu_1] + \\ & \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)a[k(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1\nu_1]\} > 0 \Leftrightarrow \\ & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) \{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\nu_1 [(\mu_h + \nu_1)\lambda_1 + \mu_h k + \sigma_2(a + \nu_1)] + \\ & \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1) [\sigma_2(a + \nu_1) + \lambda_1\nu_1] [\mu_h(a + k) + \sigma_2(a + \nu_1) + \lambda_1\nu_1] + \\ & (a + k)(\mu_h k + \sigma_2\nu_1) + a^2\mu_h(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1\nu_1\mu_h k\} > 0. \end{aligned}$$

Todavia, a última desigualdade é sempre verdadeira. Logo $R_B^* > R_C^*$. \square

A interpretação biológica deste Teorema é a mesma do Teorema 2.1.

Corolário 2.2: Se $R_0^* \leq 1$, então o Modelo 2 possui apenas o ponto de equilíbrio trivial.

Demonstração: Análoga à demonstração do Corolário 2.1.

2.2 Estabilidade

O estudo da estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema de equações (2.1) foi feito através da análise de sua matriz jacobiana J , denotada por $(J_{ij})_{8 \times 8}$, a qual é dada por:

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & J_{14} & 0 & 0 & 0 & J_{18} \\ J_{21} & J_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{28} \\ 0 & J_{32} & J_{33} & J_{34} & 0 & 0 & 0 & J_{38} \\ 0 & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 & 0 & 0 & J_{48} \\ J_{51} & J_{52} & 0 & 0 & J_{55} & 0 & 0 & J_{58} \\ 0 & 0 & J_{63} & J_{64} & J_{65} & J_{66} & 0 & J_{68} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & J_{76} & J_{77} & J_{78} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{87} & J_{88} \end{bmatrix} \quad (2.17)$$

onde

$$\left\{ \begin{array}{lll} J_{11} = -(\mu_h + \lambda_0 y_3) & J_{38} = \lambda_0 x_4 & J_{65} = \nu_1 \\ J_{12} = \sigma_1 & J_{43} = \sigma_2 & J_{66} = -(\mu_\omega + \mu_h) \\ J_{14} = \nu_2 & J_{44} = -(a + \lambda_0 y_3) & J_{68} = \bar{b}\lambda_0(\xi x_3 + x_4) \\ J_{18} = -\lambda_0 x_1 & J_{48} = -\lambda_0 x_4 & J_{75} = \eta(1 - y_2 - y_3) \\ J_{21} = \lambda_0 y_3 & J_{51} = \bar{b}\lambda_0 y_3 & J_{76} = \eta(1 - y_2 - y_3) \\ J_{22} = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & J_{52} = \bar{b}\lambda_0 y_3 & J_{77} = -\eta(w_2 + w_3) - (\tau^{-1} + \mu'_s) \\ J_{28} = \lambda_0 x_1 & J_{55} = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) & J_{78} = -\eta(w_2 + w_3) \\ J_{32} = \nu_1 & J_{58} = \bar{b}\lambda_0(x_1 + x_2) & J_{87} = \tau^{-1} \\ J_{33} = -(\sigma_2 + \mu_h) & J_{63} = \bar{b}\xi\lambda_0 y_3 & J_{88} = -\mu''_s \\ J_{34} = \lambda_0 y_3 & J_{64} = \bar{b}\lambda_0 y_3 & \end{array} \right. \quad (2.18)$$

O estudo da estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial dos dois modelos estão apresentados abaixo, porém o estudo analítico da estabilidade do ponto não trivial não foi viável.

2.2.1 Modelo 1

Quando avaliada no ponto P_0 , o qual é apresentado em (2.2), $J(P_0)$ é dada por:

$$J(P_0) = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & J_{14} & 0 & 0 & 0 & J_{18} \\ 0 & J_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{28} \\ 0 & J_{32} & J_{33} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{55} & 0 & 0 & J_{58} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{65} & J_{66} & 0 & J_{68} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & J_{76} & J_{77} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{87} & J_{88} \end{bmatrix} \quad (2.19)$$

onde

$$\left\{ \begin{array}{ll} J_{11} = -\mu_h & J_{55} = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) \\ J_{12} = \sigma_1 & J_{58} = \bar{b}\lambda_0 \\ J_{14} = \nu_2 & J_{65} = \nu_1 \\ J_{18} = -\lambda_0 & J_{66} = -(\mu_\omega + \mu_h) \\ J_{22} = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & J_{68} = \bar{b}\lambda_0 \\ J_{28} = \lambda_0 & J_{75} = \eta \\ J_{32} = \nu_1 & J_{76} = \eta \\ J_{33} = -(\sigma_2 + \mu_h) & J_{77} = -(\tau^{-1} + \mu'_s) \\ J_{43} = \sigma_2 & J_{87} = \tau^{-1} \\ J_{44} = -(\nu_2 + \mu_h) & J_{88} = -\mu''_s \end{array} \right. \quad (2.20)$$

Os autovalores de $J(P_0)$ são dados por

$$\left\{ \begin{array}{l} \varphi_1 = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1), \\ \varphi_2 = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h), \\ \varphi_3 = -(\sigma_2 + \mu_h), \\ \varphi_4 = -(\nu_2 + \mu_h), \\ \varphi_5 = -\mu_h, \end{array} \right. \quad (2.21)$$

mais os autovalores da matriz

$$J^* = \begin{bmatrix} -(\mu_\omega + \mu_h) & 0 & \bar{b}\lambda_0 \\ \eta & -(\tau^{-1} + \mu'_s) & 0 \\ 0 & \tau^{-1} & -\mu''_s \end{bmatrix}, \quad (2.22)$$

cujo polinômio característico é dado por

$$P(\varphi) = \varphi^3 + a_2\varphi^2 + a_1\varphi + a_0, \quad (2.23)$$

onde

$$\begin{cases} a_2 = \mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s \\ a_1 = (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s \\ a_0 = \mu''_s(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)(1 - R_0). \end{cases} \quad (2.24)$$

Teorema 2.3: *O ponto de equilíbrio trivial P_0 , dado por (2.2), é localmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$.*

Demonstração : Das equações (2.24) podemos observar que :

$$(i) \ a_2 > 0;$$

$$(ii) \ a_2 a_1 - a_0 = \{(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + (\mu_\omega + \mu_h)^2(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s)\} + \mu''_s(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)R_0 > 0;$$

$$(iii) \ a_0 > 0 \Leftrightarrow R_0 < 1.$$

Logo, utilizando o critério de Routh-Hurwitz [15] [28] notamos que todos os autovalores da matriz J^* possuem parte real negativa se $R_0 < 1$. Observando os demais autovalores, dados em (2.21), concluímos que todos os autovalores de $J(P_0)$ são negativos ou possuem parte real negativa. Portanto, P_0 é localmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$. \square

Corolário 2.3: *Se $R_0 > 1$, então P_0 é instável.*

Demonstração : De fato, se $R_0 > 1$, então $a_0 < 0$ e, pelo critério de Routh-Hurwitz [28], P_0 é instável. \square

$R_0 = 1$ é ponto de bifurcação do sistema, ou seja, temos uma bifurcação de uma situação livre de doença para o caso endêmico na comunidade.

2.2.2 Modelo 2

Quando avaliada no ponto \overline{P}_0 , apresentado em (2.10), $J(\overline{P}_0)$ é dada por:

$$J(\overline{P}_0) = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & J_{13} & 0 & 0 & 0 & J_{18} \\ 0 & J_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{28} \\ 0 & J_{32} & J_{33} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{55} & 0 & 0 & J_{58} \\ 0 & 0 & J_{63} & 0 & J_{65} & J_{66} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & J_{76} & J_{77} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{87} & J_{88} \end{bmatrix} \quad (2.25)$$

onde

$$\left\{ \begin{array}{lll} J_{11} = -\mu_h & J_{33} = -(\sigma_2 + \mu_h) & J_{66} = -(\mu_\omega + \mu_h) \\ J_{12} = \sigma_1 & J_{43} = \sigma_2 & J_{75} = \eta \\ J_{14} = \nu_2 & J_{44} = -(\nu_2 + \mu_h) & J_{76} = \eta \\ J_{18} = -\lambda_0 & J_{55} = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) & J_{77} = -(\tau^{-1} + \mu'_s) \\ J_{22} = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & J_{58} = \bar{b}\lambda_0 & J_{87} = \tau^{-1} \\ J_{28} = \lambda_0 & J_{63} = \bar{b}\lambda_1 & J_{88} = \mu''_s \\ J_{32} = \nu_1 & J_{65} = \nu_1 & \end{array} \right. \quad (2.26)$$

Os autovalores de $J(\overline{P}_0)$ são agora dados por

$$\left\{ \begin{array}{l} \varphi_1 = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1), \\ \varphi_2 = -(\nu_2 + \mu_h), \\ \varphi_3 = -\mu_h, \end{array} \right. \quad (2.27)$$

mais os autovalores da matriz

$$\overline{J}^* = \begin{bmatrix} -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & \lambda_0 \\ \nu_1 & -(\sigma_2 + \mu_h) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \bar{b}\lambda_1 & -(\mu_\omega + \mu_h) & 0 & \bar{b}\lambda_0 \\ 0 & 0 & \eta & -(\tau^{-1} + \mu'_s) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \tau^{-1} & -\mu''_s \end{bmatrix} \quad (2.28)$$

cujo polinômio característico é dado por

$$\overline{P}(\varphi) = \varphi^5 + a_4 \varphi^4 + a_3 \varphi^3 + a_2 \varphi^2 + a_1 \varphi + a_0, \quad (2.29)$$

onde

$$\left\{ \begin{array}{l} a_4 = k + \sigma_2 + \mu_h + \mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s \\ a_3 = (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s + \\ \quad (k + \sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + k(\sigma_2 + \mu_h) \\ a_2 = (k + \sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ \quad k(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s(1 - R_0) \\ a_1 = k(\sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ \quad (k + \sigma_2 + \mu_h)\mu''_s(\tau^{-1} + \mu'_s)(\mu_\omega + \mu_h)(1 - R_0) \\ a_0 = k(\sigma_2 + \mu_h)\mu''_s(\tau^{-1} + \mu'_s)(\mu_\omega + \mu_h)(1 - R_0^*) . \end{array} \right. \quad (2.30)$$

A estabilidade de \bar{P}_0 , dado por (2.10), também é obtida a partir da demonstração de que todos os autovalores da matriz $J(\bar{P}_0)$, dada por (2.25), são negativos ou possuem parte real negativa. Para isto basta mostrarmos que todos os autovalores da matriz \bar{J}^* satisfazem esta condição, uma vez que os demais, dados por (2.27), são reais negativos. Porém, como o polinômio característico de \bar{J}^* (2.29) é um polinômio de quinto grau, o critério de Routh-Hurwitz não é o mais indicado para esta análise. Faremos a demonstração deste resultado utilizando o procedimento usado por [3] e, para isto, necessitamos dos lemas abaixo.

Lema 2.1: *Se $R_0^* < 1$, então todos os coeficientes do polinômio característico, dados por (2.30), são positivos.*

Demonstração : Das expressões dos coeficientes, dadas em (2.30), temos que a_4 e a_3 são sempre positivos, e que a_0 é positivo se $R_0^* < 1$.

Portanto, basta mostrarmos que a_1 e a_2 são positivos. Para isso, observamos que se $R_0^* < 1$, então $R_0 < 1$, já que de (2.15) temos $R_0^* = R_0(1 + \Psi)$, onde Ψ é dado por (2.16). Assim, como $R_0 < 1$, segue que a_1 e a_2 são positivos, o que conclui a demonstração do Lema. \square

Lema 2.2: *Seja A uma matriz real, $m \times m$, quase monótona e suponha que $\bar{\lambda} = \max\{\text{Re } \lambda : \lambda \in \sigma(A)\}$, onde $\sigma(A)$ é o conjunto de todos os auto-valores de A . Então $\bar{\lambda} \in \sigma(A)$.*

A demonstração deste Lema pode ser vista em [27].

Teorema 2.4: *Se $R_0^* < 1$, então o ponto de equilíbrio trivial \bar{P}_0 , dado por (2.10), é localmente assintoticamente estável.*

Demonstração: Seja $\sigma(\bar{J}^*)$ o conjunto de todos os autovalores de \bar{J}^* (2.28). Mostremos que

$$\bar{\lambda} = \max\{\operatorname{Re} \lambda : \lambda \in \sigma(\bar{J}^*)\} < 0. \quad (2.31)$$

Para isso, tomemos o polinômio característico de \bar{J}^* , o qual é dado por (2.29). Do lema 2.1 segue que

$$\bar{P}'(\varphi) = 5\varphi^4 + 4a_4 \varphi^3 + 3a_3 \varphi^2 + 2a_2 \varphi + a_1 > 0, \quad \forall \varphi > 0, \quad (2.32)$$

onde $\bar{P}'(\varphi)$ denota a derivada primeira de \bar{P} em relação a φ . Logo, $\bar{P}(\varphi)$ é crescente para todo φ positivo. Como $\bar{P}(0) = a_0$ é positivo quando $R_0^* < 1$, segue que $\bar{P}(\varphi)$ não possui nenhuma raiz real positiva se $R_0^* < 1$.

Dado que \bar{J}^* é uma matriz quase monótona [27], segue pelo Lema 2.2 que $\bar{\lambda}$ pertence a $\sigma(\bar{J}^*)$, o que implica que $\bar{\lambda}$ é negativo.

Portanto, todos os auto-valores de \bar{J}^* são negativos ou possuem parte real negativa se $R_0^* < 1$. Como os demais autovalores de $J(\bar{P}_0)$, dados por (2.27), são negativos, segue que \bar{P}_0 é localmente assintoticamente estável se $R_0^* < 1$. \square

Corolário 2.4: *Se $R_0^* > 1$, então \bar{P}_0 é instável.*

Demonstração : De fato, se $R_0^* > 1$, então $a_0 < 0$ e, pelo critério de Routh-Hurwitz [28], \bar{P}_0 é instável. \square

$R_0^* = 1$ é ponto de bifurcação do sistema.

2.3 Estudos Numéricos

Nesta seção realizamos um estudo numérico do modelo apresentado. Este estudo compreende a determinação da região de estabilidade da doença em termos de dois parâmetros ambientais (os quais serão definidos mais adiante), bem como as análises dinâmica e da sensibilidade dos parâmetros do sistema de equações dado em (2.1) e a avaliação numérica de seu ponto de equilíbrio não trivial. Como nosso modelo incorpora múltiplas entradas de parasitas por evento infeccioso, e a variação deste valor influencia os resultados, realizamos nossa análise considerando dois valores distintos para \bar{b} , baseando-nos no trabalho

de Yang *et al.* [39], sendo eles $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$, o que nos dá uma idéia do comportamento do modelo em relação a este parâmetro.

Tendo em vista que este modelo pretende, dentre outras coisas, ser de alguma utilidade na compreensão da dinâmica de transmissão da esquistossomose em regiões de baixa endemicidade, e como não existem dados suficientes para a realização do ajuste dos parâmetros de um modelo como este, o que dificulta o trabalho numérico, nossos estudos foram baseados em dados hipotéticos, com o objetivo de simular uma região com prevalência média em torno de 4 % em equilíbrio, a qual supomos representar razoavelmente estas regiões. Assim, os parâmetros fixos utilizados para a população humana foram $\xi = 0,5$, $\nu_2 = 0,05 \text{ anos}^{-1}$ e $\mu_h = 0,0143 \text{ anos}^{-1}$, e para a população de caramujos, utilizamos $\tau = 0,123 \text{ anos}$, $\mu'_s = 3,04 \text{ anos}^{-1}$, $\mu''_s = 12,17 \text{ anos}^{-1}$. Os demais parâmetros variam com a variação de \bar{b} e, para o caso $\bar{b} = 1$, tomamos $\lambda_0 = 0,735 \text{ anos}^{-1}$, $\lambda_1 = 0,00368 \text{ anos}^{-1}$, $\eta = 1,905 \text{ anos}^{-1}$, $\sigma_1 = 0,1 \text{ anos}^{-1}$, $\sigma_2 = 0,14 \text{ anos}^{-1}$, $\nu_1 = 0,2 \text{ anos}^{-1}$ e $\mu_\omega = 0,0667 \text{ anos}^{-1}$. Para o caso $\bar{b} = 21$ utilizamos $\lambda_0 = 0,235 \text{ anos}^{-1}$, $\eta = 0,664 \text{ anos}^{-1}$, $\lambda_1 = 0,00118 \text{ anos}^{-1}$, $\sigma_1 = 0,07 \text{ anos}^{-1}$, $\sigma_2 = 0,086 \text{ anos}^{-1}$, $\nu_1 = 0,285 \text{ anos}^{-1}$ e $\mu_\omega = 0,17 \text{ anos}^{-1}$.

2.3.1 Análise da região de estabilidade da doença

Quando estudamos um modelo em equilíbrio, é usual representarmos a fração média de parasitas por indivíduo e de caramujos infecciosos em termos de dois parâmetros de transmissão T_1 e T_2 [4] e da *razão de reprodutibilidade basal ou efetiva*. Definimos estes parâmetros de forma análoga ao que foi feito por May [29], Näsell e Hirsch [31] e Yang e Coutinho [40].

O parâmetro T_1 representa aqui a transmissão global do homem para o caramujo, incorporando os eventos probabilísticos ocorridos no ambiente, ou seja, o número de ovos produzidos por cada par de esquistossomos por unidade de tempo, a probabilidade de um ovo eliminado evoluir para miracídio e infectar um caramujo, a população total humana e a vida média dos caramujos infecciosos. No modelo em estudo, é dado por

$$T_1 = \frac{\eta}{\mu''_s} . \quad (2.33)$$

O parâmetro T_2 representa a transmissão global do caramujo para o homem, e incorpora também os eventos probabilísticos ocorridos no ambiente, ou seja, o número de cercárias produzidas por um caramujo infeccioso por unidade de tempo, a probabilidade de uma cercária infectar um hospedeiro humano, a vida média dos parasitas adultos e a população total de caramujos. Neste caso é definido por

$$T_2 = \frac{\lambda_0}{\mu_\omega + \mu_h} . \quad (2.34)$$

Podemos representar o quadro estacionário em termos destes dois parâmetros, e as taxas de transmissão e as *razões de reprodutibilidade* podem ser definidas como

$$\lambda_0 = (\mu_\omega + \mu_h) T_2 , \quad (2.35)$$

$$\eta = \mu_s'' T_1 , \quad (2.36)$$

$$R_0 = \frac{\bar{b} T_1 T_2}{\mu_s' \tau + 1} \quad (2.37)$$

e

$$R_0^* = \frac{\bar{b}}{\mu_s' \tau + 1} \left(1 + \frac{\lambda_1 \nu_1}{k (\sigma_2 + \mu_h)} \right) T_1 T_2 . \quad (2.38)$$

No modelo em estudo, a fração média de parasitas em equilíbrio na população é dada por $w^* = w_2^* + w_3^*$, onde w_2^* e w_3^* são obtidos das equações (2.4) no caso do Modelo 1 e, das equações (2.12), no caso do Modelo 2. A fração média de caramujos eliminando cercárias y_3^* é obtida das equações (2.5) e (2.13), para os Modelos 1 e 2, respectivamente. Usando as definições (2.35) para a taxa de transmissão dos indivíduos não imunes e (2.36) para a taxa de transmissão dos caramujos, podemos obter as frações médias de parasitas, de caramujos infecciosos e as *razões de reprodutibilidade* em termos de T_1 e T_2 . Fixando w^* e y_3^* e tomando o valor limiar para as *razões de reprodutibilidade* como sendo $R_0 = R_0^* = 1$, obtemos as regiões de existência e estabilidade da doença em termos destes parâmetros ambientais. Neste estudo tomamos $y_3^* = 0, 1$, $w^* = 5$ no caso $\bar{b} = 1$ e $w^* = 20$ no caso $\bar{b} = 21$. As regiões encontradas para os dois modelos são apresentadas nas figuras abaixo.

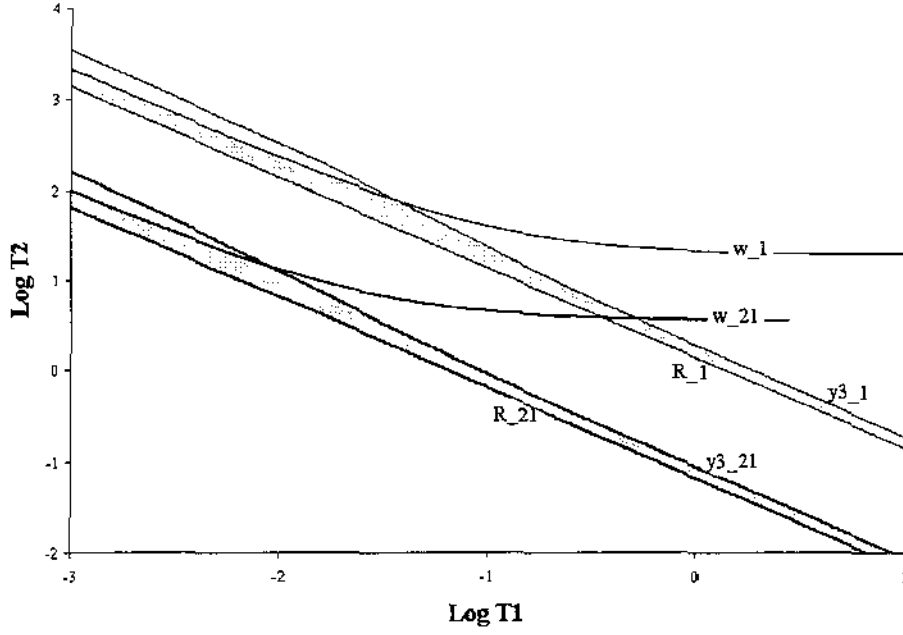


Figura 2.2: Região de estabilidade para o Modelo 1, considerando $\bar{b}=1$ (curvas finas) e $\bar{b}=21$ (curvas grossas)

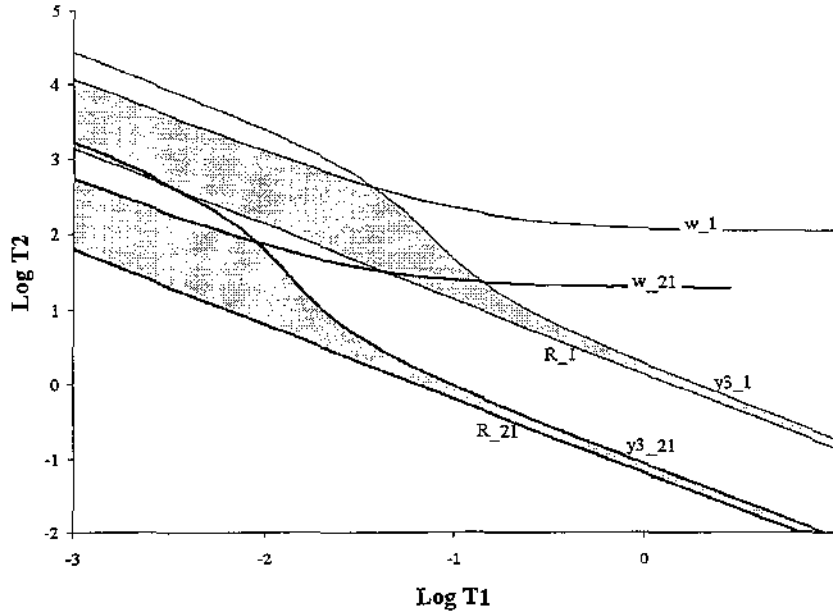


Figura 2.3: Região de estabilidade para o Modelo 2, considerando $\bar{b} = 1$ (curvas finas) e $\bar{b} = 21$ (curvas grossas).

As figuras mostram dois conjuntos de curvas para ω^* , y_3^* e os limiares R_0 (Modelo 1) e R_0^*

(Modelo 2). Em ambas, o conjunto superior (curvas finas) equivale a $\bar{b} = 1$ e o inferior (curvas grossas), a $\bar{b} = 21$. As regiões limitadas pelas intersecções entre as curvas w_b^* , $y_{3,b}^*$ e $R_{0,b}$ representam o quanto T_1 e T_2 podem variar antes de atingirem as curvas limiares $R_{0,b}$. Como podemos observar, no Modelo 2, onde somente a imunidade regula transmissão da doença, estas regiões são amplamente alargadas quando T_1 é menor que 0,1, o que sugere que a imunidade influencia fortemente na estabilidade da doença quando o meio é desfavorável à infecção dos caramujos pelos miracídios. Isso se dá pelo fato de que quando T_1 é pequeno, para que a doença se mantenha, T_2 deve ser grande, fazendo com que o meio seja amplamente favorável para a infecção do homem. Sem a presença da imunidade, teríamos a necessidade de altas cargas parasitárias para a manutenção da doença, o que não observamos na prática. Assim, o Modelo 2 nos mostra a importância da imunidade na manutenção da doença quando T_1 é pequeno. Todavia, quando T_1 é maior que 0,1, notamos que os dois modelos possuem regiões de estabilidade semelhantes, significando que a imunidade não tem influência, já que T_2 é pequeno e, conseqüentemente, o meio é desfavorável para a infecção do homem. Isso indica uma correlação positiva entre a carga parasitária e a imunidade. As figuras 2.2 e 2.3 mostram também que as múltiplas entradas de parasitas provocam um aumento na região onde a doença pode existir, uma vez que as curvas limiares são deslocadas em direção à origem quando $\bar{b} = 21$.

2.3.2 Análise dinâmica e valores de equilíbrio

As equações dadas em (2.1) podem ser resolvidas numericamente utilizando o método de Runge-Kuta de quarta ordem com passo controlado [35]. Para fazermos isso, utilizamos os mesmos parâmetros definidos na seção anterior.

As figuras 2.4a e 2.4b referem-se à análise dinâmica da fração de indivíduos infectados $[x_2(t) + x_3(t)]$ referentes ao Modelo 1 e as figuras 2.5a e 2.5b referem-se à análise dinâmica da fração de indivíduos infectados referentes ao Modelo 2. Consideramos os casos $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$ em ambos os modelos. Estas curvas representam a dinâmica da população infectada, ao longo do tempo, numa comunidade homogênea e fechada, sem interferência de nenhuma estratégia de controle, cuja prevalência em equilíbrio está em torno de 4 %.

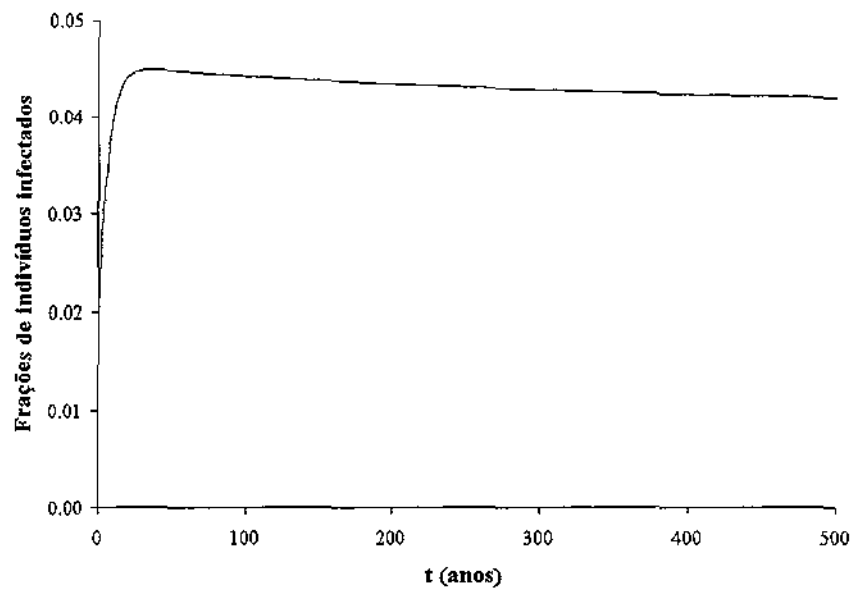


Figura 2.4a: Análise dinâmica do Modelo 1, considerando $\bar{b}=1$

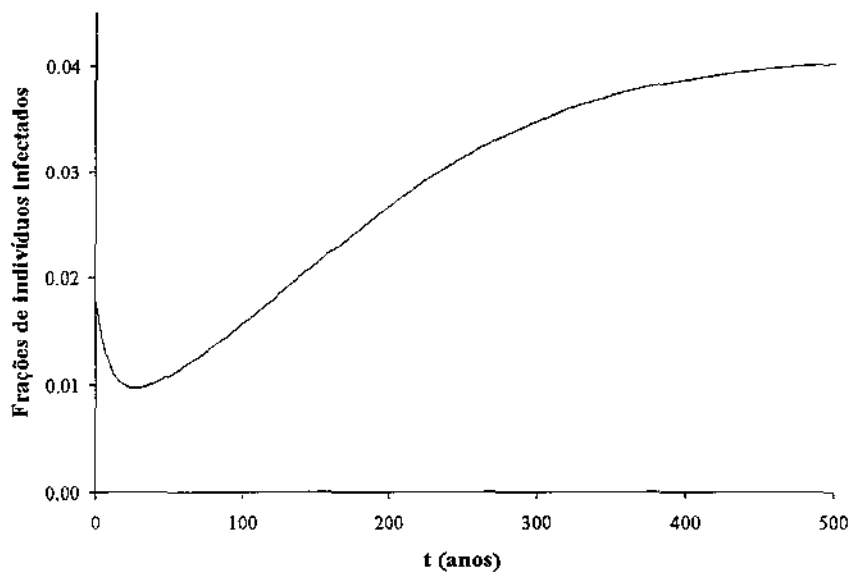


Figura 2.4b: Análise dinâmica do Modelo 1, considerando $\bar{b}=21$

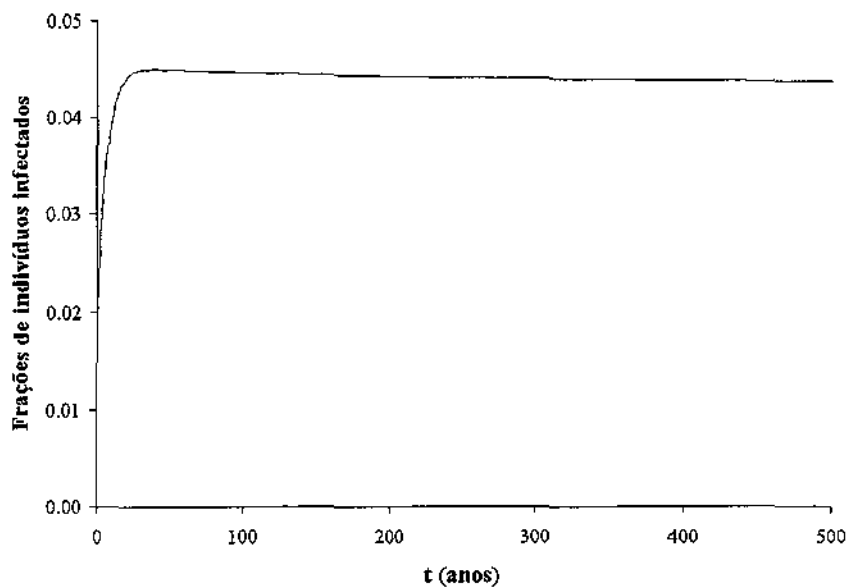


Figura 2.5a: Análise dinâmica do Modelo 2, considerando $\bar{b} = 1$

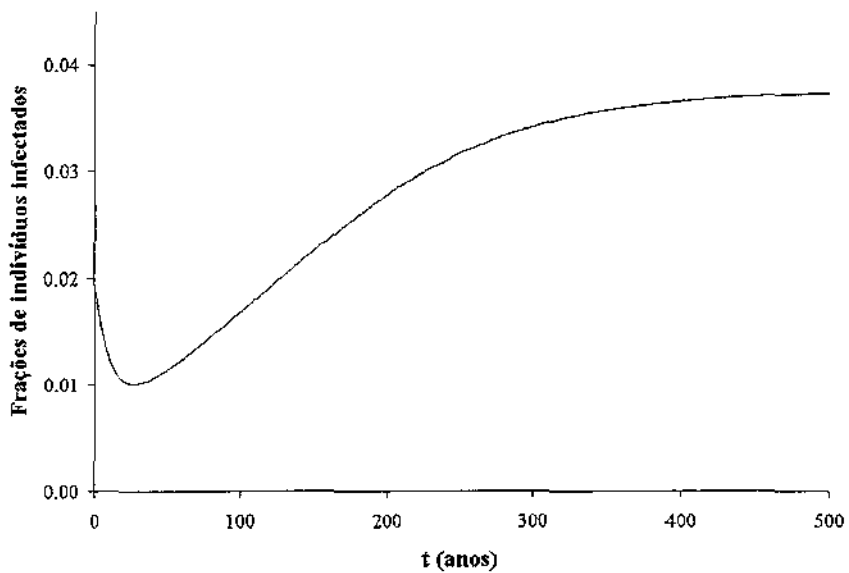


Figura 2.5b: Análise dinâmica do Modelo 2, considerando $\bar{b} = 21$

A análise dinâmica dos dois modelos são muito semelhantes pelo fato de estarmos usando taxas similares para a infecção de indivíduos parcialmente imunes.

Podemos observar nas figuras 2.4b e 2.5b que as múltiplas entradas de parasitas fazem com que o equilíbrio seja atingido mais lentamente. Os valores de equilíbrio para o Modelo 1, quando consideramos $\bar{b} = 1$, são dados por $x_1^* = 0,909$, $x_2^* = 0,018$, $x_3^* = 0,025$, $x_4^* = 0,049$, $\omega_2^* = 0,02$, $\omega_3^* = 0,054$, $y_2^* = 0,012$, $y_3^* = 0,008$. Quando consideramos $\bar{b} = 21$ obtemos valores semelhantes, uma vez que adequamos as taxas de transmissão a fim de obtermos a prevalência desejada. O valor de R_0 obtido nesta região foi $R_0 = 1,034$ quando $\bar{b} = 1$ e $R_0 = 1,063$ quando $\bar{b} = 21$. Para o Modelo 2 também obtivemos valores semelhantes aos do Modelo 1, pelo fato de considerarmos a força de infecção dos indivíduos imunes semelhante nos dois modelos. Assim, quando consideramos $\bar{b} = 1$, os valores de equilíbrio encontrados são $x_1^* = 0,904$, $x_2^* = 0,018$, $x_3^* = 0,026$, $x_4^* = 0,052$, $\omega_2^* = 0,021$, $\omega_3^* = 0,057$, $y_2^* = 0,013$, $y_3^* = 0,009$. O valor de R_0^* obtido nesta região foi $R_0^* = 1,05$, quando $\bar{b} = 1$ e $R_0^* = 1,07$ quando $\bar{b} = 21$.

2.3.3 Análise da sensibilidade dos parâmetros

A análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo fornece subsídios para a escolha da melhor estratégia de controle, uma vez que descreve a variação de cada variável do modelo em relação à variação de seus parâmetros. Desta forma, os parâmetros mais sensíveis são aqueles que mais contribuirão para o controle que desejamos fazer.

Se representarmos o sistema de equações (2.1), que descreve o modelo, por

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{F}[\mathbf{x}, \beta], \quad (2.39)$$

onde a variável \mathbf{x} é dada por

$$\mathbf{x} = [x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8]^T, \quad (2.40)$$

sendo que $x_5 = \omega_2$, $x_6 = \omega_3$, $x_7 = y_2$, $x_8 = y_3$ e β representa o espaço de parâmetros, dado por

$$\beta_1 = [\lambda_0, \xi, \sigma_1, \nu_2, \mu_h, \mu_\omega, \eta, \tau, \mu'_s, \mu''_s, \bar{b}, \nu_1, \sigma_2]^T \quad (2.41)$$

no caso do Modelo 1, e

$$\beta_2 = [\lambda_0, \lambda_1, \sigma_1, \nu_2, \mu_h, \mu_\omega, \eta, \tau, \mu'_s, \mu''_s, \bar{b}, \nu_1, \sigma_2]^T \quad (2.42)$$

no caso do Modelo 2, então a função \mathbf{F} será dada por

$$\mathbf{F} = \left[\frac{dx_1}{dt}, \frac{dx_2}{dt}, \frac{dx_3}{dt}, \frac{dx_4}{dt}, \frac{dx_5}{dt}, \frac{dx_6}{dt}, \frac{dx_7}{dt}, \frac{dx_8}{dt} \right]^T. \quad (2.43)$$

Utilizando a função de sensibilidade absoluta [17], obtemos a matriz de covariância para as variáveis dinâmicas \mathbf{x}

$$\mathbf{V}_x = \mathbf{H} \mathbf{V}_\beta \mathbf{H}^T, \quad (2.44)$$

onde \mathbf{V}_β é a matriz de covariância para os 13 parâmetros do modelo e \mathbf{H} é a matriz de sensibilidade, a qual é dada por

$$\mathbf{H} = \mathbf{J}^{-1} \mathbf{P}, \quad (2.45)$$

onde \mathbf{P} é dada por

$$\mathbf{P} = \frac{\partial \mathbf{F}[\mathbf{x}, \beta]}{\partial \beta} \Big|_{\mathbf{x}^*}, \quad (2.46)$$

e \mathbf{J} é a matriz jacobiana do sistema, avaliada no ponto de equilíbrio não trivial \mathbf{x}^* .

Se consideramos \mathbf{V}_β como sendo uma matriz diagonal, com seus elementos da diagonal dados por $\sigma_{\beta_j}^2$, $j = 1, \dots, 13$, então as variâncias relacionadas às variáveis dinâmicas (os elementos da diagonal de \mathbf{V}_β) são dadas por

$$\sigma_{x_k}^2 = \sum_{j=1}^{13} h_{kj}^2 \sigma_{\beta_j}^2, \text{ com } k = 1, \dots, 8. \quad (2.47)$$

A equação (2.47) fornece a variação que ocorre em cada variável após uma pequena perturbação nos parâmetros do modelo, ou seja, a partir desta expressão obtemos a contribuição de todos os parâmetros, bem como de cada um isolado, para cada variável.

Analizamos a sensibilidade dos parâmetros nos Modelos 1 e 2, considerando uma variação de 10 % simultaneamente em todos os parâmetros, o que nos permite visualizar de modo ampliado o efeito de uma pequena variação. A análise foi feita apenas no ponto de equilíbrio não trivial, uma vez que o trivial representa a ausência de doença na população. Em ambos os modelos estudamos os casos $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$ em várias situações endêmicas, considerando prevalências de 4 %, 20 %, 50 % e 80 %. Na tabela 2.1 abaixo apresentamos a contribuição dos parâmetros para cada variável do Modelo 1, no caso $\bar{b} = 1$ e correspondente a uma prevalência de 4 %. A contribuição é apresentada em ordem decrescente para a variável x_1 , a qual representa a fração de indivíduos suscetíveis na população, sendo que a componente da i -ésima linha e j -ésima coluna da tabela, $1 \leq i \leq 13$ e $1 \leq j \leq 8$, representa a variação ocorrida na variável j após uma variação de 10 % no parâmetro i .

	$\sigma_{x_1}^2$	$\sigma_{x_2}^2$	$\sigma_{x_3}^2$	$\sigma_{x_4}^2$	$\sigma_{x_5}^2$	$\sigma_{x_6}^2$	$\sigma_{x_7}^2$	$\sigma_{x_8}^2$
η	$1,3 \times 10^{-1}$	$1,3 \times 10^{-1}$	$1,2 \times 10^{-1}$	$1,3 \times 10^{-1}$	$7,6 \times 10^{-1}$	$7,6 \times 10^{-1}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$
μ_s''	$3,0 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-1}$	$1,7 \times 10^{-1}$	$3,2 \times 10^{-4}$	$6,3 \times 10^{-4}$
λ_0	$1,2 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^{-1}$	$1,2 \times 10^{-1}$	$2,1 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-4}$
μ_s'	$9,5 \times 10^{-3}$	$8,9 \times 10^{-3}$	$8,6 \times 10^{-3}$	$9,5 \times 10^{-3}$	$5,4 \times 10^{-2}$	$5,4 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-4}$
τ	$7,5 \times 10^{-3}$	$7,0 \times 10^{-3}$	$6,8 \times 10^{-3}$	$7,5 \times 10^{-3}$	$4,3 \times 10^{-2}$	$4,3 \times 10^{-2}$	$8,0 \times 10^{-5}$	$1,3 \times 10^{-4}$
ν_2	$2,6 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-3}$	$3,4 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-2}$	$4,7 \times 10^{-5}$	$9,1 \times 10^{-5}$
μ_ω	$2,3 \times 10^{-3}$	$2,2 \times 10^{-3}$	$2,1 \times 10^{-3}$	$2,3 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$2,3 \times 10^{-5}$	$4,5 \times 10^{-5}$
ν_1	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$7,9 \times 10^{-3}$	$8,4 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-5}$
μ_h	$1,2 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-5}$	$3,7 \times 10^{-5}$
\bar{b}	$7,3 \times 10^{-4}$	$6,8 \times 10^{-4}$	$6,5 \times 10^{-4}$	$7,2 \times 10^{-4}$	$4,2 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-3}$	$7,3 \times 10^{-6}$	$1,4 \times 10^{-5}$
σ_1	$6,7 \times 10^{-4}$	$7,8 \times 10^{-4}$	$7,6 \times 10^{-4}$	$8,1 \times 10^{-4}$	$7,7 \times 10^{-3}$	$7,7 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-5}$
σ_2	$2,2 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$2,2 \times 10^{-6}$	$4,3 \times 10^{-6}$
ξ	$7,8 \times 10^{-7}$	$7,4 \times 10^{-7}$	$7,2 \times 10^{-7}$	$7,9 \times 10^{-7}$	$4,5 \times 10^{-6}$	$4,6 \times 10^{-6}$	$7,9 \times 10^{-9}$	$1,5 \times 10^{-8}$

Tabela 2.1: Contribuição dos parâmetros para cada variável do Modelo 1, com $\bar{b} = 1$ e $x_2 + x_3 = 0,04$.

Podemos notar que a ordem de classificação da contribuição de cada parâmetro é observada em praticamente todas as variáveis, e não apenas em x_1 , ou seja, o parâmetro η , por exemplo, é o que mais contribui para todas as variáveis, seguido pelo parâmetro μ_s'' , e assim por diante. Os valores das contribuições, em si, não são significativos, uma vez que estamos considerando uma variação relativamente grande dos parâmetros a fim de melhor visualizarmos o fenômeno. O que importa, para fins de controle, é a ordem de contribuição e a diferença entre a contribuição de um parâmetro para o outro, em relação a uma mesma variável. Isso nos indicará qual a melhor estratégia a ser adotada a fim de atingirmos um determinado objetivo. Assim, a Tabela 2.1 nos diz que, segundo o Modelo 1, para uma região de baixa endemicidade, em que se observa uma pequena entrada de cercárias em cada evento infeccioso ($\bar{b} = 1$), o esforço mais eficaz para o controle da doença se dá na ação sobre os caramujos, tanto reduzindo a taxa de infecção, quanto aumentando as taxas de mortalidade, já que dos cinco parâmetros mais sensíveis, os quais representam 86,4 % da contribuição total, quatro estão diretamente relacionados à dinâmica dos caramujos. Além disso, notamos que nas variáveis relacionadas aos seres humanos (x_i , $1 \leq i \leq 4$), os valores associados à taxa de mortalidade dos caramujos infecciosos (μ_s'') é aproximadamente treze vezes maior que aqueles associados à taxa de mortalidade dos parasitas adultos (μ_ω), e que os valores associados à taxa de infecção dos caramujos (η) é aproximadamente dez vezes maior que os valores associados à

taxa de infecção dos seres humanos (λ_0), ou seja, o uso de moluscicidas e/ou a proteção dos caramujos é mais indicada neste caso que a quimioterapia e/ou a proteção dos seres humanos. Observamos também que os parâmetros relacionados à imunidade não têm grande expressão neste caso, o que é justificado pela baixa carga parasitária dos indivíduos. Todavia, para esta mesma região, e supondo uma entrada relativamente grande de parasitas por evento infeccioso ($\bar{b} = 21$), o que aumenta a carga parasitária, observamos uma contribuição relativamente grande de ν_1 (a taxa na qual os indivíduos se tornam imunes). Notamos também que o esforço mais eficaz para o controle da transmissão se dá quando agimos sobre os indivíduos e não mais sobre os caramujos. Conforme podemos observar na Tabela 2.2 abaixo, dos cinco parâmetros mais sensíveis, os quais representam aproximadamente 97,5 % da contribuição total dos parâmetros, quatro estão relacionados com a dinâmica dos indivíduos. Neste caso, a quimioterapia e a proteção dos indivíduos é mais vantajosa que a ação sobre os caramujos.

	$\sigma_{x_1}^2$	$\sigma_{x_2}^2$	$\sigma_{x_3}^2$	$\sigma_{x_4}^2$	$\sigma_{x_5}^2$	$\sigma_{x_6}^2$	$\sigma_{x_7}^2$	$\sigma_{x_8}^2$
μ_ω	$5,7 \times 10^0$	$5,1 \times 10^0$	$5,0 \times 10^0$	$5,7 \times 10^0$	$1,5 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	$1,2 \times 10^{-2}$	$2,3 \times 10^{-2}$
λ_0	$3,2 \times 10^0$	$2,8 \times 10^0$	$2,7 \times 10^0$	$3,1 \times 10^0$	$8,9 \times 10^{-2}$	$8,0 \times 10^{-2}$	$6,6 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$
\bar{b}	$3,1 \times 10^0$	$2,7 \times 10^0$	$2,6 \times 10^0$	$3,1 \times 10^0$	$8,6 \times 10^{-2}$	$7,6 \times 10^{-2}$	$6,3 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$
η	$8,9 \times 10^{-1}$	$7,9 \times 10^{-1}$	$7,6 \times 10^{-1}$	$8,8 \times 10^{-1}$	$2,4 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-3}$
ν_1	$6,9 \times 10^{-1}$	$6,6 \times 10^{-1}$	$6,5 \times 10^{-1}$	$7,3 \times 10^{-1}$	$1,8 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-3}$
μ_s''	$1,9 \times 10^{-1}$	$1,7 \times 10^{-1}$	$1,7 \times 10^{-1}$	$1,9 \times 10^{-1}$	$5,2 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-3}$	$4,4 \times 10^{-4}$	$8,7 \times 10^{-4}$
μ_s'	$6,0 \times 10^{-2}$	$5,4 \times 10^{-2}$	$5,2 \times 10^{-2}$	$6,0 \times 10^{-2}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-4}$
τ	$4,7 \times 10^{-2}$	$4,2 \times 10^{-2}$	$4,1 \times 10^{-2}$	$4,7 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$
μ_h	$4,3 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-2}$	$3,9 \times 10^{-2}$	$4,4 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$9,5 \times 10^{-5}$	$1,9 \times 10^{-4}$
ξ	$2,5 \times 10^{-3}$	$2,2 \times 10^{-3}$	$2,2 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$6,7 \times 10^{-5}$	$7,2 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$
ν_2	$1,6 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-6}$	$2,9 \times 10^{-6}$
σ_1	$5,6 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-5}$	$3,3 \times 10^{-5}$	$1,3 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-7}$	$2,3 \times 10^{-7}$
	$3,1 \times 10^{-6}$	$4,8 \times 10^{-6}$	$5,4 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-5}$	$7,2 \times 10^{-8}$	$7,2 \times 10^{-8}$	$6,0 \times 10^{-9}$	$1,2 \times 10^{-8}$

Tabela 2.2: Contribuição dos parâmetros para cada variável do Modelo 1, com $\bar{b} = 21$ e

$$x_2 + x_3 = 0,04.$$

O estudo do Modelo 2 apresenta um resultado extremamente semelhante ao do Modelo 1, conforme podemos observar nas tabelas 2.3 e 2.4 abaixo. Isso indica que a imunidade não age fortemente nas regiões de endemicidade muito baixa.

	$\sigma_{x_1}^2$	$\sigma_{x_2}^2$	$\sigma_{x_3}^2$	$\sigma_{x_4}^2$	$\sigma_{x_5}^2$	$\sigma_{x_6}^2$	$\sigma_{x_7}^2$	$\sigma_{x_8}^2$
η	$7,9 \times 10^{-2}$	$7,5 \times 10^{-2}$	$7,3 \times 10^{-2}$	$7,9 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-1}$	$4,0 \times 10^{-1}$	$1,7 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-3}$
μ_s''	$1,8 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-2}$	$1,8 \times 10^{-2}$	$9,1 \times 10^{-2}$	$9,1 \times 10^{-2}$	$3,2 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-4}$
μ_s'	$5,6 \times 10^{-3}$	$5,3 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-3}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-2}$	$5,4 \times 10^{-5}$	$9,5 \times 10^{-5}$
λ_0	$5,1 \times 10^{-3}$	$6,2 \times 10^{-3}$	$6,0 \times 10^{-3}$	$6,2 \times 10^{-3}$	$5,8 \times 10^{-2}$	$5,7 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-4}$
τ	$4,4 \times 10^{-3}$	$4,2 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-3}$	$4,4 \times 10^{-3}$	$2,2 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-2}$	$4,3 \times 10^{-5}$	$6,0 \times 10^{-5}$
μ_ω	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$7,0 \times 10^{-3}$	$7,1 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-5}$
ν_2	$1,2 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-5}$	$4,7 \times 10^{-5}$
ν_1	$8,3 \times 10^{-4}$	$8,3 \times 10^{-4}$	$9,3 \times 10^{-4}$	$8,6 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-3}$	$4,5 \times 10^{-3}$	$7,3 \times 10^{-6}$	$1,4 \times 10^{-5}$
μ_h	$5,8 \times 10^{-4}$	$6,8 \times 10^{-4}$	$7,1 \times 10^{-4}$	$7,4 \times 10^{-4}$	$5,3 \times 10^{-3}$	$5,3 \times 10^{-3}$	$9,8 \times 10^{-6}$	$1,9 \times 10^{-5}$
\bar{b}	$4,5 \times 10^{-4}$	$4,2 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-4}$	$4,4 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-3}$	$2,1 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$7,5 \times 10^{-6}$
σ_1	$2,7 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$7,5 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-5}$
σ_2	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$5,9 \times 10^{-4}$	$5,9 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-6}$	$2,2 \times 10^{-6}$
λ_1	$6,8 \times 10^{-7}$	$6,5 \times 10^{-7}$	$6,3 \times 10^{-7}$	$6,9 \times 10^{-7}$	$3,5 \times 10^{-6}$	$3,6 \times 10^{-6}$	$5,9 \times 10^{-9}$	$1,2 \times 10^{-8}$

Tabela 2.3: Contribuição dos parâmetros para cada variável do Modelo 2, com $\bar{b} = 1$ e $x_2 + x_3 = 0,04$.

	$\sigma_{x_1}^2$	$\sigma_{x_2}^2$	$\sigma_{x_3}^2$	$\sigma_{x_4}^2$	$\sigma_{x_5}^2$	$\sigma_{x_6}^2$	$\sigma_{x_7}^2$	$\sigma_{x_8}^2$
μ_ω	$2,9 \times 10^0$	$2,5 \times 10^0$	$2,4 \times 10^0$	$2,9 \times 10^0$	$9,6 \times 10^{-2}$	$9,8 \times 10^{-2}$	$7,0 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-2}$
\bar{b}	$1,7 \times 10^0$	$1,4 \times 10^0$	$1,3 \times 10^0$	$1,6 \times 10^0$	$5,5 \times 10^{-2}$	$4,8 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$7,9 \times 10^{-3}$
λ_0	$1,6 \times 10^0$	$1,4 \times 10^0$	$1,3 \times 10^0$	$1,6 \times 10^0$	$5,6 \times 10^{-2}$	$4,9 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$8,0 \times 10^{-3}$
η	$4,6 \times 10^{-1}$	$4,0 \times 10^{-1}$	$3,8 \times 10^{-1}$	$4,6 \times 10^{-1}$	$1,5 \times 10^{-2}$	$1,5 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$2,2 \times 10^{-3}$
ν_1	$3,1 \times 10^{-1}$	$2,9 \times 10^{-1}$	$2,8 \times 10^{-1}$	$3,4 \times 10^{-1}$	$1,0 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-2}$	$7,6 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-3}$
μ_s''	$1,9 \times 10^{-1}$	$8,6 \times 10^{-1}$	$8,2 \times 10^{-1}$	$1,0 \times 10^{-1}$	$3,3 \times 10^{-3}$	$3,3 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$5,5 \times 10^{-4}$
μ_s'	$3,2 \times 10^{-2}$	$2,7 \times 10^{-2}$	$2,6 \times 10^{-2}$	$3,1 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$8,7 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-4}$
τ	$2,5 \times 10^{-2}$	$2,1 \times 10^{-2}$	$2,0 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-2}$	$8,2 \times 10^{-4}$	$8,2 \times 10^{-4}$	$6,9 \times 10^{-5}$	$8,5 \times 10^{-5}$
μ_h	$2,2 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-2}$	$1,8 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-2}$	$7,8 \times 10^{-4}$	$7,9 \times 10^{-4}$	$5,7 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-4}$
λ_1	$3,9 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-5}$	$9,5 \times 10^{-7}$	$1,9 \times 10^{-6}$
ν_2	$5,0 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-5}$	$9,3 \times 10^{-7}$	$1,8 \times 10^{-6}$
σ_2	$2,0 \times 10^{-6}$	$3,2 \times 10^{-6}$	$3,7 \times 10^{-6}$	$2,5 \times 10^{-5}$	$5,4 \times 10^{-8}$	$5,4 \times 10^{-8}$	$4,5 \times 10^{-9}$	$9,0 \times 10^{-9}$
σ_1	$8,1 \times 10^{-7}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$3,4 \times 10^{-6}$	$3,5 \times 10^{-6}$	$8,9 \times 10^{-7}$	$8,9 \times 10^{-7}$	$7,5 \times 10^{-8}$	$1,5 \times 10^{-7}$

Tabela 2.4: Contribuição dos parâmetros para cada variável do Modelo 2, com $\bar{b} = 21$ e $x_2 + x_3 = 0,04$.

À medida que a prevalência aumenta, nossos estudos mostram que os casos $\bar{b} = 21$ não apresentam mudanças significativas nos parâmetros mais sensíveis, porém quando $\bar{b} = 1$, os parâmetros relacionados à dinâmica da população humana tornam-se mais sensíveis (especialmente μ_ω , \bar{b} e ξ). Todavia, η mantém-se na posição de maior sensibilidade em todas as regiões no Modelo 2 e nas regiões de 20 % e 50 % no Modelo 1. Apenas na prevalência de 80 % e segundo o Modelo 1, os parâmetros relativos à dinâmica da população humana são os mais sensíveis, o que ocorre devido às hipóteses relacionadas à imunidade. Isso nos sugere que se \bar{b} for pequeno, então o esforço mais eficaz para o controle da doença deverá ser a ação sobre os caramujos, principalmente a sua proteção. Se \bar{b} for grande, uma ação sobre os indivíduos trará o melhor resultado.

As tabelas 2.5 e 2.7 abaixo apresentam a ordem de contribuição dos parâmetros nestas regiões, para a variável x_1 , e Modelos 1 e 2, respectivamente.

	$\bar{b} = 1$				$\bar{b} = 21$		
	20 %	50 %	80 %		20 %	50 %	80 %
η	η	λ_0		μ_ω	μ_ω	μ_ω	
μ_s''	μ_s''	μ_ω		λ_0	λ_0	λ_0	
μ_s'	μ_ω	\bar{b}		\bar{b}	\bar{b}	\bar{b}	
λ_0	λ_0	η		ν_1	ξ	ξ	
τ	\bar{b}	ξ		η	ν_1	ν_1	
μ_ω	μ_s'	μ_s''		μ_s''	η	μ_h	
ν_1	τ	μ_s'		ξ	μ_h	η	
\bar{b}	ν_1	ν_1		μ_h	μ_s''	μ_s''	
μ_h	ξ	τ		μ_s'	μ_s'	μ_s'	
ν_2	μ_h	μ_h		τ	τ	τ	
σ_1	σ_2	σ_2		ν_2	σ_2	σ_2	
ξ	ν_2	σ_1		σ_2	ν_2	ν_2	
σ_2	σ_1	ν_2		σ_1	σ_1	σ_1	

Tabela 2.5: Contribuição em ordem decrescente dos parâmetros para a variável x_1 , considerando prevalências de 20 %, 50 % e 80 %, nos casos $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$, segundo o Modelo 1.

A tabela 2.6 abaixo nos dá a porcentagem que cada parâmetro da tabela acima contribui para a

variável x_1 , segundo o Modelo 1. A ordem apresentada dos parâmetros é exatamente a mesma da tabela 2.5.

	$\bar{b} = 1$				$\bar{b} = 21$		
20 %	50 %	80 %		20 %	50 %	80 %	
65,75	58,89	25,14		45,64	39,83	31,09	
15,55	13,92	24,24		20,58	26,15	27,53	
4,87	6,62	22,64		20,52	26,12	27,51	
3,84	6,20	11,87		7,75	4,62	13,18	
3,80	4,43	10,53		3,35	2,76	0,53	
2,83	4,36	2,81		0,79	0,22	0,16	
1,50	3,44	0,88		0,62	0,21	$0,4 \times 10^{-3}$	
1,08	1,08	0,69		0,30	0,05	$0,9 \times 10^{-4}$	
0,39	0,68	0,69		0,25	0,02	$0,3 \times 10^{-4}$	
0,27	0,22	0,42		0,20	0,01	$0,3 \times 10^{-4}$	
0,08	0,15	0,08		$0,8 \times 10^{-4}$	$0,4 \times 10^{-4}$	$0,5 \times 10^{-5}$	
0,03	0,03	$0,7 \times 10^{-5}$		$0,3 \times 10^{-4}$	$0,1 \times 10^{-6}$	$0,1 \times 10^{-8}$	
0,003	0,001	$0,6 \times 10^{-5}$		$0,1 \times 10^{-7}$	$0,6 \times 10^{-7}$	$0,2 \times 10^{-11}$	

Tabela 2.6: Porcentagem da contribuição de cada parâmetro da Tabela 2.5 para a variável x_1 , segundo o Modelo 1 e para prevalências de 20 %, 50 % e 80 %.

	$\bar{b} = 1$				$\bar{b} = 21$		
	20 %	50 %	80 %		20 %	50 %	80 %
η	η	η		μ_ω	μ_ω	μ_ω	
μ_s''	μ_s''	μ_s''		\bar{b}	\bar{b}	\bar{b}	
μ_s'	μ_s'	λ_0		λ_0	λ_0	λ_0	
λ_0	τ	μ_s'		ν_1	ν_1	ν_1	
τ	λ_0	μ_ω		η	η	μ_h	
μ_ω	μ_ω	τ		μ_s''	μ_s''	η	
ν_1	\bar{b}	\bar{b}		μ_s'	μ_h	μ_s''	
\bar{b}	ν_1	ν_1		μ_h	μ_s'	λ_1	
ν_2	σ_2	σ_2		τ	τ	μ_s'	
μ_h	μ_h	μ_h		λ_1	λ_1	τ	
σ_1	ν_2	λ_1		ν_2	σ_2	σ_2	
σ_2	σ_1	ν_2		σ_2	ν_2	ν_2	
λ_1	λ_1	σ_1		σ_1	σ_1	σ_1	

Tabela 2.7: Contribuição em ordem decrescente dos parâmetros para a variável x_1 , considerando prevalências de 20 %, 50 % e 80 %, nos casos $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$, segundo o Modelo 2.

A tabela 2.8 abaixo nos dá a porcentagem que cada parâmetro da tabela acima contribui para a variável x_1 , segundo o Modelo 2. A ordem apresentada dos parâmetros é exatamente a mesma da tabela 2.7.

	$\bar{b} = 1$				$\bar{b} = 21$		
20 %	50 %	80 %		20 %	50 %	80 %	
66,76	66,95	63,55		44,17	44,23	42,08	
15,78	15,83	15,02		21,37	24,84	27,64	
4,95	4,96	5,20		20,65	24,12	27,08	
3,90	3,91	4,71		6,64	4,67	2,89	
3,39	2,78	3,86		5,02	1,39	0,22	
2,18	2,73	3,71		1,19	0,33	0,07	
1,34	1,40	2,60		0,37	0,23	0,02	
0,78	1,06	0,63		0,29	0,10	0,005	
0,43	0,19	0,61		0,29	0,08	0,005	
0,40	0,16	0,12		0,006	0,006	0,004	
0,10	0,02	0,002		$0,1 \times 10^{-3}$	$0,2 \times 10^{-3}$	$0,3 \times 10^{-3}$	
0,003	0,007	$0,2 \times 10^{-3}$		$0,2 \times 10^{-4}$	$0,1 \times 10^{-5}$	$0,8 \times 10^{-7}$	
0,001	0,001	$0,1 \times 10^{-3}$		$0,4 \times 10^{-7}$	$0,4 \times 10^{-6}$	$0,2 \times 10^{-9}$	

Tabela 2.8: Porcentagem da contribuição de cada parâmetro da Tabela 2.7 para a variável x_1 , segundo o Modelo 2 e para prevalências de 20 %, 50 % e 80 %.

Pelos resultados apresentados, observamos que as múltiplas entradas de cercárias influenciam significativamente no controle da doença, ou seja, se a entrada de cercárias for muito pequena ($\bar{b} = 1$), uma estratégia que atue no sentido de proteger a população de caramujos será mais eficaz, enquanto que se a entrada de cercárias for relativamente grande ($\bar{b} = 21$), a melhor estratégia será a proteção dos indivíduos. Estas tabelas nos mostram também que o uso de moluscicidas apresentará melhores resultados que a quimioterapia apenas nos casos onde \bar{b} é pequeno. Caso contrário, a quimioterapia trará melhores resultados com o menor esforço.

Para estudarmos o efeito da quimioterapia ou do uso de moluscicidas sobre a dinâmica da doença ao longo do tempo, basta aumentarmos as taxas de mortalidade dos parasitas adultos (μ_ω) ou as taxas de mortalidade dos caramujos (μ_s'' e μ_s'), respectivamente, e observarmos seu efeito na análise dinâmica do modelo, bem como nos valores limiares para o estabelecimento ou não da doença (R_0).

O nosso objetivo agora é estudar o efeito da vacinação como estratégia de controle, a qual será incorporada aos modelos estudados. Baseados nas informações obtidas através da análise de sensibilidade dos parâmetros, estudamos dois mecanismos de ação da vacina, sendo que um deles confere proteção ao homem e o outro, proteção indireta ao caramujo, a fim de atendermos às duas situações encontradas. Este estudo será apresentado no próximo capítulo.

Capítulo 3

Estratégias de Vacinação

Neste capítulo estudamos dois mecanismos de ação da vacina contra esquistossomose, as quais serão incorporadas ao modelo estudado no Capítulo 2. No primeiro, consideramos uma taxa de vacinação θ aplicada a todos os indivíduos suscetíveis, fazendo com que estes passem a ter “memória” imunológica (Estratégia 1). A proteção conferida por esta vacina consiste em reduzir a taxa de aquisição de novos parasitas pelos indivíduos vacinados, reduzindo, conseqüentemente, a força de infecção nestes indivíduos. É uma estratégia convencional de vacinação, que supõe que um indivíduo vacinado, ao entrar em contato com o parasita, terá seu sistema imonológico estimulado a agir, reduzindo as chances deste parasita desenvolver-se em verme adulto. No segundo mecanismo, consideramos que a vacina atuará no sentido de reduzir a fertilidade dos ovos produzidos pelos parasitas adultos, reduzindo conseqüentemente a força de infecção nos caramujos (Estratégia 2). É um mecanismo de proteção menos convencional, porém, segundo o que observamos no Capítulo 2, a proteção dos caramujos é a estratégia mais viável em algumas situações. Também, no VII Simpósio Internacional de Esquistossomose, ocorrido de 5 a 9 de Dezembro de 1999 no Rio de Janeiro (RJ), foi colocado que uma vacina com este mecanismo de ação (Estratégia 2) tem sido estudada e os resultados têm sido satisfatórios [7]. Desta forma, consideramos importante o estudo de seu desempenho.

A análise dos modelos com vacinação é análoga à que foi feita no capítulo anterior, porém com o objetivo de estudar o efeito da vacina sobre a *razão de reprodutibilidade*, na estabilidade do ponto de equilíbrio trivial e na estrutura dinâmica do modelo. E como conseqüência, obter os limiares de proteção e eficácia da vacina para levar a doença à extinção.

3.1 Estratégia 1

O nosso modelo, incorporando a Estratégia 1 de vacinação, pode ser representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt}(t) = \mu_h + \sigma_1 x_2(t) + \nu_2 x_4(t) - [\lambda_h(t) + \mu_h + \theta] x_1(t) \\ \frac{dx_2}{dt}(t) = \lambda_h(t) x_1(t) - (\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) x_2(t) \\ \frac{dx_3}{dt}(t) = \nu_1 x_2(t) + \lambda'_h(t) x_4(t) - (\sigma_2 + \mu_h) x_3(t) \\ \frac{dx_4}{dt}(t) = \theta x_1(t) + \sigma_2 x_3(t) - [\lambda'_h(t) + \nu_2 + \mu_h] x_4(t) \\ \frac{dw_2}{dt}(t) = \lambda_{\omega 2}(t) x_1(t) + \lambda_{\omega 2}(t) x_2(t) - (\mu_{\omega} + \mu_h + \nu_1) w_2(t) \\ \frac{dw_3}{dt}(t) = \lambda_{\omega 3} x_3(t) + \lambda'_{\omega 2}(t) x_4(t) + \nu_1 w_2(t) - (\mu_{\omega} + \mu_h) w_3(t) \\ \frac{dy_2}{dt}(t) = \lambda_s(t) [1 - y_2(t) - y_3(t)] - (\tau^{-1} + \mu'_s) y_2(t) \\ \frac{dy_3}{dt}(t) = \tau^{-1} y_2(t) - \mu''_s y_3(t) , \end{cases} \quad (3.1)$$

onde θ é a taxa de vacinação, $\lambda'_h(t) = f \lambda_0 y_3(t)$ e $\lambda'_{\omega 2}(t) = g \bar{b} \lambda_0 y_3(t)$, sendo que f é um fator redutor da força de infecção dos indivíduos devido à vacinação, isto é, $0 \leq f \leq 1$, e $f = 1$ se $\theta = 0$. Analogamente, g é um fator redutor na aquisição de parasitas pelos indivíduos devido à vacinação, isto é, $0 \leq g \leq 1$, sendo que $g = 1$ se $\theta = 0$. f e g estão relacionados à eficácia da vacina, sendo que o termo eficácia está sendo usado no sentido de indicar a redução na força de infecção e na aquisição de parasitas que a vacina proporciona. Todas as variáveis e os demais parâmetros são aqueles definidos no Capítulo 2.

O estudo deste modelo, analogamente ao que foi feito no Capítulo 2, compreende a sua divisão em dois casos: o Modelo 1, com $\lambda_1(t) = \xi \lambda_0 y_3(t)$ onde a imunidade é dependente de fatores ambientais e ambos regulam a transmissão da doença, e o Modelo 2, com $\lambda_1(t) = \lambda_1$, o qual incorpora a imunidade não dependente do ambiente como fator regulador da transmissão. Em ambos os casos, analisamos o modelo considerando $\theta > 0$.

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL

SEÇÃO CIRCULANTE

3.1.1 Pontos de Equilíbrio

Modelo 1

O ponto de equilíbrio estacionário trivial do sistema (3.1) é dado por:

$$P_0 = (x_1, x_2, x_3, x_4, w_2, w_3, y_2, y_3) = \left(\frac{a}{a + \theta}, 0, 0, \frac{\theta}{a + \theta}, 0, 0, 0, 0 \right), \quad (3.2)$$

e o não trivial, dado por

$$P^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, w_2^*, w_3^*, y_2^*, y_3^*), \quad (3.3)$$

cujas coordenadas são dadas por:

$$\left\{ \begin{array}{l} x_1^*(y_3^*) = \frac{k [f \mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)]}{\lambda_0 y_3^* [f k \theta + f \nu_1 \lambda_0 y_3^* + a \nu_1]} x_3^*(y_3^*) \\ x_2^*(y_3^*) = \frac{f \mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)}{f k \theta + f \nu_1 \lambda_0 y_3^* + a \nu_1} x_3^*(y_3^*) \\ x_3^*(y_3^*) = \frac{\lambda_0 y_3^* [f k \theta + f \nu_1 \lambda_0 y_3^* + a \nu_1]}{f(\nu_1 + \mu_h)(\lambda_0 y_3^*)^2 + \lambda_0 [\nu_1 \nu_2 + f k(\theta + \mu_h) + (\sigma_2 + \mu_h)(a + \nu_1)] y_3^* + k(\sigma_2 + \mu_h)(\theta + a)} \\ x_4^*(y_3^*) = \frac{1}{f \lambda_0 y_3^*} \left[\frac{f k \theta (\sigma_2 + \mu_h) + f \sigma_2 \nu_1 \lambda_0 y_3^*}{f k \theta + f \nu_1 \lambda_0 y_3^* + a \nu_1} \right] x_3^*(y_3^*) \\ w_2^*(y_3^*) = \frac{\bar{b}(\lambda_0 y_3^* + k) [\mu_h f \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)]}{(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) (f k \theta + \nu_1 f \lambda_0 y_3^* + a \nu_1)} x_3^*(y_3^*) \\ w_3^*(y_3^*) = \frac{\bar{b}}{\mu_\omega + \mu_h} \left[\xi \lambda_0 y_3^* + \frac{g(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) [k \theta (\sigma_2 + \mu_h) + \sigma_2 \nu_1 \lambda_0 y_3^*] + \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + k) [f \mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)]}{(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) [f k \theta + f \nu_1 \lambda_0 y_3^* + a \nu_1]} \right] x_3^*(y_3^*) \\ y_2^*(y_3^*) = \tau \mu_s'' y_3^*, \end{array} \right. \quad (3.4)$$

sendo que y_3^* satisfaz a equação algébrica de terceiro grau

$$A y_3^{*3} + B y_3^{*2} + C y_3^* + D = 0, \quad (3.5)$$

onde A , B , C e D são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l} A = \bar{b}\eta f(\lambda_0)^3(\mu_s''\tau + 1)(\mu_h + \xi\nu_1) \\ B = \bar{b}\eta(\lambda_0)^2(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(fk\theta + a\nu_1)] + \\ f(\lambda_0)^2\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\nu_1 + \mu_h)[1 - \frac{(\xi\nu_1 + \mu_h)}{(\nu_1 + \mu_h)} \frac{(a + \theta)}{(a + g\theta)} R_\theta] \\ C = \bar{b}\eta\lambda_0 k(a + g\theta)(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1) + \mu_s''\lambda_0(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) \times \\ [\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + \nu_1) + a\nu_1 + fk\theta][1 - \frac{\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(fk\theta + a\nu_1)}{\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + \nu_1) + a\nu_1 + fk\theta} \frac{(a + \theta)}{(a + g\theta)} R_\theta] \\ D = \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)(1 - R_\theta) , \end{array} \right. \quad (3.6)$$

com as variáveis auxiliares

$$\left\{ \begin{array}{l} a = \nu_2 + \mu_h \\ k = \sigma_1 + \nu_1 + \mu_h \end{array} \right. \quad (3.7)$$

e

$$R_\theta = R_0 \frac{(a + g\theta)}{(a + \theta)}, \quad (3.8)$$

o qual denota a *razão de reprodutibilidade efetiva*. Se $\theta = 0$, então teremos a ausência de interferência da vacinação e, conseqüentemente, a ocorrência da *razão de reprodutibilidade basal* R_0 , conforme visto no Capítulo 2, a qual é dada por

$$R_0 = \frac{\bar{b}\eta\lambda_0}{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)}. \quad (3.9)$$

Como podemos observar na equação (3.8), a introdução desta estratégia de vacinação reduz a *razão de reprodutibilidade*, já que $0 \leq g \leq 1$. Todavia, esta redução depende mais fortemente da eficácia da vacina que da taxa de vacinação, uma vez que se a eficácia na redução da entrada de parasitas no indivíduo for muito pequena ($g \approx 1$), a vacinação não reduzirá R_θ a valores menores que um, mesmo com θ muito grande. Isso é facilmente verificado se observarmos que $\lim_{\theta \rightarrow \infty} R_\theta = R_0 g$. Caso isso ocorra, ou seja, se a vacinação não atingir seu objetivo de reduzir R_θ a valores menores que um, verificamos numericamente a possibilidade de uma única situação endêmica, ou seja, a existência de um único ponto de equilíbrio não trivial para o sistema (3.1), conforme podemos observar na conjectura abaixo.

Conjectura 3.1: Se $R_\theta > 1$, então a equação (3.5) possui uma única solução real positiva.

A complexidade gerada ao introduzirmos mais três parâmetros ao modelo inviabilizou a demonstração analítica do resultado acima. Todavia, seguindo a mesma idéia da demonstração feita para o resultado equivalente no capítulo anterior, podemos verificar numericamente a validade da conjectura.

Os valores de R_θ que satisfazem $B = C = D = 0$ são:

$$\begin{cases} R_B = \frac{\mu_h + \nu_1}{\mu_h + \xi \nu_1} + \frac{\bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(a\nu_1 + fk\theta)]}{f\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\xi\nu_1 + \mu_h)} \\ R_C = \frac{\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + a\nu_1 + fk\theta}{\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(a\nu_1 + fk\theta)} + \frac{\bar{b}\eta k(a + g\theta)(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1)}{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(a\nu_1 + fk\theta)]} \\ R_D = 1. \end{cases} \quad (3.10)$$

Os casos $R_B > 1$ e $R_C > 1$ são facilmente verificáveis, uma vez que:

$$R_B > 1 \Leftrightarrow$$

$$f\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\nu_1 + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(a\nu_1 + fk\theta)] - f\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\xi\nu_1 + \mu_h) > 0$$

e

$$R_C > 1 \Leftrightarrow$$

$$\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + a\nu_1 + fk\theta] + \bar{b}\eta k(a + g\theta)(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1) - \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(a\nu_1 + fk\theta)] > 0.$$

Todavia, as duas desigualdades acima sempre ocorrem, já que $\xi < 1$ e $g \leq 1$. Logo, $R_B > 1$ e $R_C > 1$.

O caso $R_B > R_C$ apresenta maior complexidade algébrica, o que dificulta sua verificação analítica, pois

$$R_B > R_C \Leftrightarrow$$

$$\begin{aligned} & \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(a\nu_1 + fk\theta)] \times \\ & \{f\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\nu_1 + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + \xi(a\nu_1 + fk\theta)]\} - \\ & f\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\xi\nu_1 + \mu_h) \times \\ & \{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + a\nu_1 + fk\theta] + \\ & \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)k(\sigma_2 + \mu_h)(a + g\theta)\} > 0, \end{aligned}$$

o que ocorre se, e somente se,

$$\begin{aligned}
& f \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) \{ \mu_h [\sigma_2 \nu_1 (g - 1) + f k \theta (\xi - 1)] + \\
& (1 - \xi) (f k \nu_1 + \sigma_2 a) + \sigma_2 \nu_1^2 (g - \xi) \} + \bar{b} \eta (\mu_s'' \tau + 1) \{ [\mu_h (a + f k) + \\
& \sigma_2 (a + g \nu_1) + \xi (a \nu_1 + f k \theta)]^2 - f (\xi \nu_1 + \mu_h) k (\sigma_2 + \mu_h) (a + g \theta) \} > 0.
\end{aligned} \tag{3.11}$$

Como os termos negativos da expressão acima não se cancelam e θ pode assumir qualquer valor positivo, torna-se difícil a comprovação analítica da desigualdade (3.11). Porém, através de seu estudo numérico, podemos verificar que ela é verdadeira para a região de parâmetros considerada, conforme apresentado a seguir.

A equação (3.11) pode ser escrita como

$$F_1(f, g, \theta) = A(f, g) \theta^2 + B(f, g) \theta + C(f, g) > 0, \tag{3.12}$$

onde

$$\left\{ \begin{aligned}
A(f, g) &= \bar{b} \eta (\mu_s'' \tau + 1) (f k \theta)^2 \\
B(f, g) &= f^2 \mu_h k \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) (\xi - 1) + \bar{b} \eta (\mu_s'' \tau + 1) \times \\
&\quad \{ 2 \xi f k [\mu_h (a + f k) + \sigma_2 (a + g \nu_1)] - f g k (\mu_h + \xi \nu_1) (\sigma_2 + \mu_h) \} \\
C(f, g) &= f \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) [\nu_1 \sigma_2 \mu_h (g - 1) + (1 - \xi) (\nu_1 f k + \sigma_2 a) + \nu_1^2 \sigma_2 (g - \xi)] + \\
&\quad \bar{b} \eta (\mu_s'' \tau + 1) \{ 2 \xi a \nu_1 [\mu_h (a + f k) + \sigma_2 (a + g \nu_1)] + (\xi a \nu_1)^2 + \\
&\quad [\mu_h (a + f k) + \sigma_2 (a + g \nu_1)]^2 - f a k (\mu_h + \xi \nu_1) (\sigma_2 + \mu_h) \} .
\end{aligned} \right. \tag{3.13}$$

Porém, para garantirmos a existência do ponto de equilíbrio não trivial, os parâmetros g e θ devem ser limitados pela condição $R_\theta > 1$, a qual ocorre se, e somente se,

$$(R_0 g - 1) \theta + a (R_0 - 1) > 0, \tag{3.14}$$

onde o termo independente de θ é positivo, já que $R_0 > 1$. Assim, as regiões para g e θ que tornam a desigualdade (3.14) verdadeira são determinadas apenas pelo termo dependente de θ . Logo, temos duas possibilidades:

- (i) $R_0 g - 1 > 0$ (ou $g > g^* = R_0^{-1}$): neste caso $R_\theta > 1$ para todo $\theta > 0$;
- (ii) $R_0 g - 1 < 0$ (ou $g < g^*$): neste caso $R_\theta > 1 \Leftrightarrow 0 < \theta < \frac{a(1-R_0)}{R_0 g - 1} = \theta^*$.

Considerando a região de parâmetros do Capítulo 2, temos $g^* = 0,967286$. Tendo em vista que f e

g assumem valores muito próximos, para fins de simplificação tomamos $f = g$. Assim, para o caso (i), temos $B(g) > 0$ e $C(g) > 0$, conforme mostram as figuras 3.1 e 3.2 abaixo. Como $A(g) > 0$ sempre, segue pela regra de sinal de Descartes para polinômios, que a desigualdade (3.12) é verdadeira para todo $\theta > 0$.

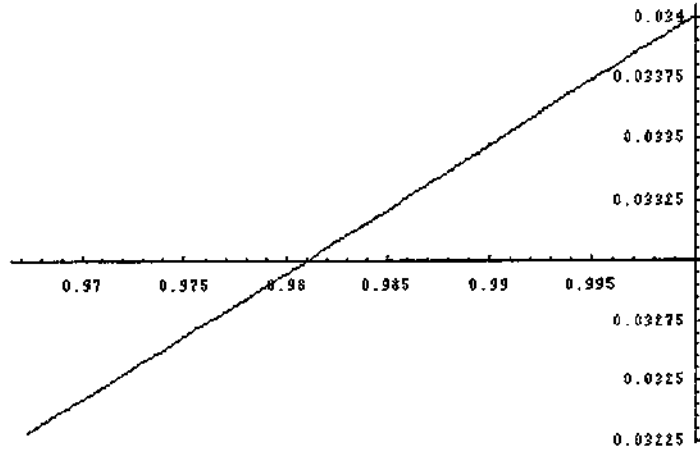


Figura 3.1: Gráfico de $B(g)$, para $0,967287 \leq g \leq 1$,
sendo que $B(0,967287) = 0,032283$.

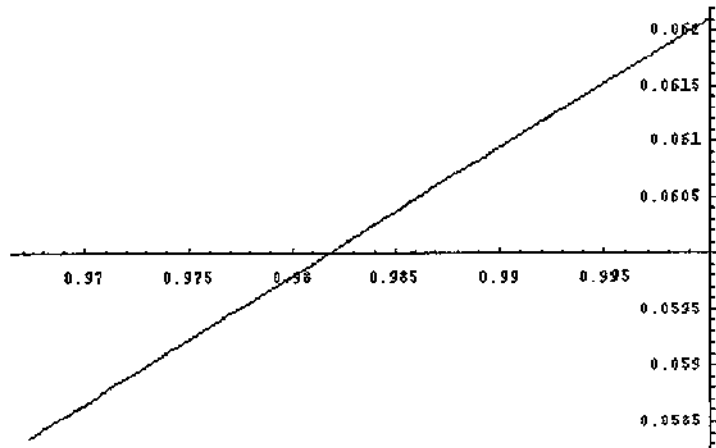


Figura 3.2: Gráfico de $C(g)$, para $0,967287 \leq g \leq 1$,
sendo que $C(0,967287) = 0,0583564$.

Para o caso (ii), temos θ^* crescente com g , conforme podemos observar na figura 3.3 abaixo.

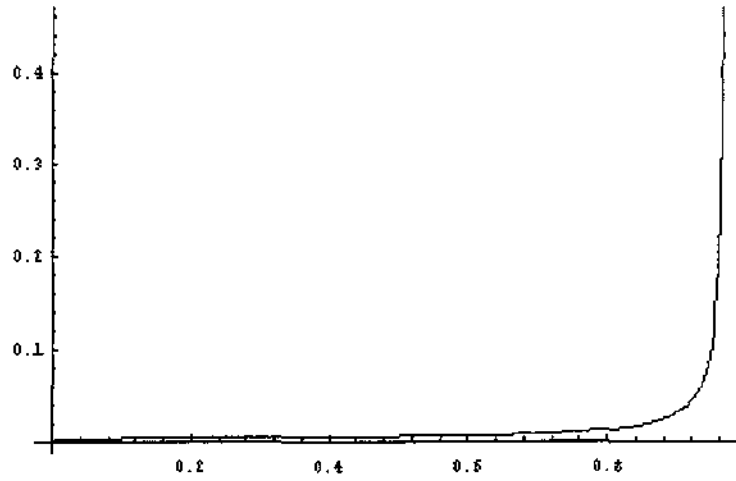


Figura 3.3: Gráfico de $\theta^*(g)$, para $0 \leq g \leq 0,96728$, sendo que a assíntota ocorre em g^* e $\theta^*(g^*) = 375,468$.

O estudo de $F_1(g, \theta)$, considerando $0 \leq g \leq 0,967285$ e $0 < \theta \leq 375,5$ também mostrou que $F_1(g, \theta) > 0$, conforme figura 3.4 abaixo.

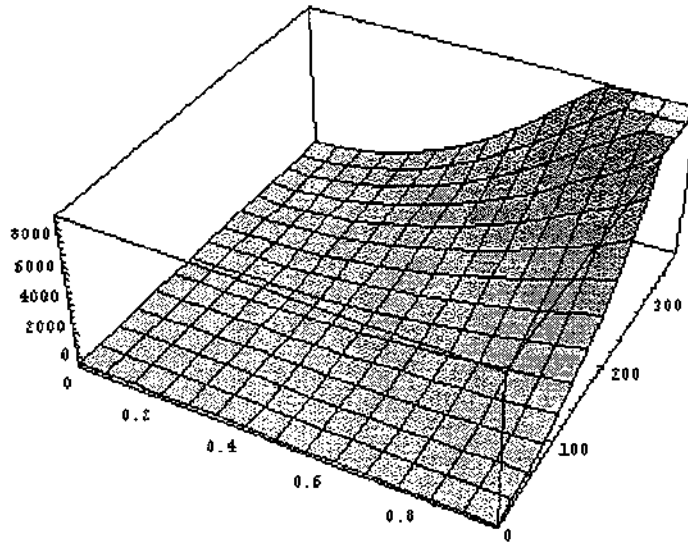


Figura 3.4: Gráfico de $F_1(g, \theta)$, considerando $0 \leq g \leq 0,967285$ e $0 < \theta \leq 375,5$, sendo $F_1(0, 0) = F_1(300, 0) = 0,00127178$ e $F_1(0, 967285, 0) = 0,0621096$.

Assim, para a região de parâmetros considerada, $R_B > 1$, $R_C > 1$ e $R_B > R_C$ e portanto, de forma análoga ao que foi demonstrado no Teorema 2.1, temos a veracidade da conjectura 3.1.

Corolário 3.1: *Se $R_\theta \leq 1$ então o único ponto de equilíbrio biologicamente viável é o ponto de equilíbrio trivial.*

Demonstração: De fato, se $R_\theta < 1$, então, utilizando a idéia da demonstração do Teorema 2.1 do Capítulo 2, não ocorre nenhuma mudança de sinal nos coeficientes da equação (3.5). Logo, pela regra de sinal de Descartes para polinômios, não existe nenhuma solução real positiva para (3.5), ou seja, não existe nenhum ponto de equilíbrio não trivial positivo para o Modelo 1.

Se $R_\theta = 1$, então, das expressões de A , B , C e D (3.6), notamos que a única solução possível para a equação (3.5) é $y_3^* = 0$, o que implica na solução de equilíbrio trivial para o sistema (3.1).

Logo, se $R_\theta \leq 1$ então o Modelo 1 possui apenas o ponto de equilíbrio trivial. \square

Modelo 2

Neste caso estamos considerando $\lambda_1(t) = \lambda_1$ e $\theta > 0$ e a análise é a mesma feita no Modelo 1. Este modelo também possui dois pontos de equilíbrio, o trivial (\bar{P}_0) e o não trivial (\bar{P}^*) , sendo que as coordenadas de \bar{P}^* também são dadas implicitamente em função da variável y_3^* . Assim, temos

$$\bar{P}_0 = (x_1, x_2, x_3, x_4, w_2, w_3, y_2, y_3) = \left(\frac{a}{a+\theta}, 0, 0, \frac{\theta}{a+\theta}, 0, 0, 0, 0\right) \quad (3.15)$$

e

$$\bar{P}^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, w_2^*, w_3^*, y_2^*, y_3^*), \quad (3.16)$$

cujas coordenadas são iguais às do Modelo 1 (3.4), com exceção de w_3^* , a qual é dada por

$$w_3^*(y_3^*) = \frac{\bar{b}}{\mu_w + \mu_h} \left[\lambda_1 + \frac{\zeta}{(\mu_w + \mu_h + \nu_1) [f k \theta + f \nu_1 \lambda_0 y_3^* + a \nu_1]} \right] x_3^*(y_3^*), \quad (3.17)$$

onde

$$\zeta = g (\mu_w + \mu_h + \nu_1) [k \theta (\sigma_2 + \mu_h) + \sigma_2 \nu_1 \lambda_0 y_3^*] + \nu_1 (\lambda_0 y_3^* + k) [f \mu_h \lambda_0 y_3^* + a(\sigma_2 + \mu_h)].$$

A coordenada y_3^* é obtida através da equação

$$A y_3^{*3} + B y_3^{*2} + C y_3^* + D = 0, \quad (3.18)$$

sendo que neste caso A, B, C e D são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l} A = \bar{b} \eta f (\lambda_0)^3 \mu_h'' (\mu_s' \tau + 1) \\ B = \bar{b} \eta (\lambda_0)^2 (\mu_s'' \tau + 1) [\mu_h (a + f k) + \sigma_2 (a + g \nu_1) + f \lambda_1 \nu_1] + (\lambda_0)^2 \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) \times \\ \quad (\mu_\omega + \mu_h) (\nu_1 + \mu_h) \left[1 - \frac{\mu_h}{(\nu_1 + \mu_h)(1 + \Psi)} \frac{(a + \theta)}{(a + g \theta)} R_\theta^* \right] \\ C = \bar{b} \eta \lambda_0 (\mu_s'' \tau + 1) [k(a + g \theta) (\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1 (f k \theta + a \nu_1)] + \mu_s'' \lambda_0 (\mu_s' \tau + 1) \times \\ \quad (\mu_\omega + \mu_h) [\mu_h (a + f k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + a \nu_1 + f k \theta] \times \\ \quad \left[1 - \frac{[\mu_h (a + f k) + \sigma_2 (a + g \nu_1) + f \lambda_1 \nu_1]}{[\mu_h (a + f k) + \sigma_2 (a + \nu_1) + a \nu_1 + f k \theta] (1 + \Psi)} \frac{(a + \theta)}{(a + g \theta)} R_\theta^* \right] \\ D = \mu_s'' k (a + \theta) (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) (\sigma_2 + \mu_h) (1 - R_\theta^*) , \end{array} \right. \quad (3.19)$$

onde

$$R_\theta^* = R_\theta (1 + \Psi), \quad (3.20)$$

sendo que

$$\Psi = \frac{\lambda_1 (f k \theta + a \nu_1)}{k (\sigma_2 + \mu_h) (a + g \theta)} \quad (3.21)$$

descreve a contribuição da imunidade e R_θ é dado pela equação (3.8). Neste modelo observamos uma influência maior da vacinação sobre a *razão de reprodutibilidade* que no Modelo 1, e de forma análoga também verificamos que se a eficácia da vacina for pequena ($f \approx g \approx 1$), então a vacinação não reduz R_θ^* a valores menores que um, já que $\lim_{\theta \rightarrow \infty} R_\theta^* = R_0 g \left(1 + \frac{\lambda_1 f k}{k(\sigma_2 + \mu_h)g} \right)$.

Como podemos observar na conjectura abaixo, $R_\theta^* = 1$ é o valor limiar para o estabelecimento de uma endemia neste caso.

Conjectura 3.2 : *Se $R_\theta^* > 1$, então a equação (3.18) possui uma única solução real positiva.*

A discussão desta conjectura é apresentada no Apêndice B.

Corolário 3.2: *Se $R_\theta^* \leq 1$, então o Modelo 2 possui apenas o ponto de equilíbrio trivial.*

Demonstração: Análoga à demonstração do Corolário 3.1 .

3.1.2 Estabilidade

O estudo de estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial do sistema (3.1) foi feito através da análise da matriz jacobiana J , denotada por $(J_{ij})_{8 \times 8}$, e dada por:

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & J_{14} & 0 & 0 & 0 & J_{18} \\ J_{21} & J_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{28} \\ 0 & J_{32} & J_{33} & J_{34} & 0 & 0 & 0 & J_{38} \\ J_{41} & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 & 0 & 0 & J_{48} \\ J_{51} & J_{52} & 0 & 0 & J_{55} & 0 & 0 & J_{58} \\ 0 & 0 & J_{63} & J_{64} & J_{65} & J_{66} & 0 & J_{68} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & J_{76} & J_{77} & J_{78} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{87} & J_{88} \end{bmatrix}, \quad (3.22)$$

onde

$$\left\{ \begin{array}{lll} J_{11} = -(\theta + \mu_h + \lambda_0 y_3) & J_{38} = f \lambda_0 x_4 & J_{64} = g \bar{b} \lambda_0 y_3 \\ J_{12} = \sigma_1 & J_{41} = \theta & J_{65} = \nu_1 \\ J_{14} = \nu_2 & J_{43} = \sigma_2 & J_{66} = -(\mu_\omega + \mu_h) \\ J_{18} = -\lambda_0 x_1 & J_{44} = -(a + f \lambda_0 y_3) & J_{68} = \bar{b} \lambda_0 (\xi x_3 + g x_4) \\ J_{21} = \lambda_0 y_3 & J_{48} = -f \lambda_0 x_4 & J_{75} = \eta(1 - y_2 - y_3) \\ J_{22} = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & J_{51} = \bar{b} \lambda_0 y_3 & J_{76} = \eta(1 - y_2 - y_3) \\ J_{28} = \lambda_0 x_1 & J_{52} = \bar{b} \lambda_0 y_3 & J_{77} = -\eta(w_2 + w_3) - (\tau^{-1} + \mu'_s) \\ J_{32} = \nu_1 & J_{55} = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) & J_{78} = -\eta(w_2 + w_3) \\ J_{33} = -(\sigma_2 + \mu_h) & J_{58} = \bar{b} \lambda_0 (x_1 + x_2) & J_{87} = \tau^{-1} \\ J_{34} = f \lambda_0 y_3 & J_{63} = \bar{b} \xi \lambda_0 y_3 & J_{88} = -\mu''_s \end{array} \right. \quad (3.23)$$

O estudo analítico da estabilidade do ponto não trivial não foi viável.

Modelo 1

Quando avaliada no ponto P_0 , o qual é apresentado em (3.2), $J(P_0)$ é dada por:

$$J(P_0) = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & J_{14} & 0 & 0 & 0 & J_{18} \\ 0 & J_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{28} \\ 0 & J_{32} & J_{33} & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{38} \\ J_{41} & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 & 0 & 0 & J_{48} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{55} & 0 & 0 & J_{58} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{65} & J_{66} & 0 & J_{68} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & J_{76} & J_{77} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{87} & J_{88} \end{bmatrix}, \quad (3.24)$$

onde

$$\left\{ \begin{array}{ll} J_{11} = -(\theta + \mu_h) & J_{48} = -f \lambda_0 \frac{\theta}{a+\theta} \\ J_{12} = \sigma_1 & J_{55} = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) \\ J_{14} = \nu_2 & J_{58} = \bar{b} \lambda_0 \frac{a}{a+\theta} \\ J_{18} = -\lambda_0 \frac{a}{a+\theta} & J_{65} = \nu_1 \\ J_{22} = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & J_{66} = -(\mu_\omega + \mu_h) \\ J_{28} = \lambda_0 \frac{a}{a+\theta} & J_{68} = \bar{b} \lambda_0 \frac{a}{a+\theta} \\ J_{32} = \nu_1 & J_{75} = \eta \\ J_{33} = -(\sigma_2 + \mu_h) & J_{76} = \eta \\ J_{38} = f \lambda_0 \frac{\theta}{a+\theta} & J_{77} = -(\tau^{-1} + \mu'_s) \\ J_{41} = \theta & J_{87} = \tau^{-1} \\ J_{43} = \sigma_2 & J_{88} = -\mu''_s \\ J_{44} = -(\nu_2 + \mu_h) & \end{array} \right. \quad (3.25)$$

Os autovalores de $J(P_0)$ são dados por

$$\left\{ \begin{array}{l} \varphi_1 = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1), \\ \varphi_2 = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h), \\ \varphi_3 = -(\sigma_2 + \mu_h), \\ \varphi_4 = -(\nu_2 + \mu_h + \theta), \\ \varphi_5 = -\mu_h, \end{array} \right. \quad (3.26)$$

mais os autovalores da matriz

$$J^* = \begin{bmatrix} -(\mu_\omega + \mu_h) & 0 & \dot{b}\lambda_0 \frac{(a+g\theta)}{(a+\theta)} \\ \eta & -(\tau^{-1} + \mu'_s) & 0 \\ 0 & \tau^{-1} & -\mu''_s \end{bmatrix} \quad (3.27)$$

cujo polinômio característico é dado por

$$P(\varphi) = \varphi^3 + a_2\varphi^2 + a_1\varphi + a_0, \quad (3.28)$$

onde

$$\begin{cases} a_2 = \mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s \\ a_1 = (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s \\ a_0 = \mu''_s(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)(1 - R_\theta). \end{cases} \quad (3.29)$$

Teorema 3.1: *O ponto de equilíbrio trivial P_0 , dado em (3.2), é localmente assintoticamente estável se $R_\theta < 1$.*

Demonstração: De (3.29) temos que:

(i) $a_2 > 0$;

(ii) $a_2 a_1 - a_0 = \{(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + (\mu_\omega + \mu_h)^2(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s)\} + \mu''_s(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)R_\theta > 0$;

(iii) $a_0 > 0 \Leftrightarrow R_\theta < 1$.

Pelo critério de Routh-Hurwitz [15] [28], todos os autovalores da matriz J^* são negativos ou possuem parte real negativa se $R_\theta < 1$. Além disso, como os demais autovalores de $J(P_0)$, dados por (3.26), também são negativos, concluímos que P_0 é localmente assintoticamente estável se $R_\theta < 1$. \square

Corolário 3.3: *Se $R_\theta > 1$, então P_0 é instável.*

Demonstração : De fato, se $R_\theta > 1$, então $a_0 < 0$ e, pelo critério de Routh-Hurwitz [28], P_0 é instável. \square

$R_\theta = 1$ é ponto de bifurcação do sistema (3.1), ou seja, temos uma mudança de uma situação livre de doença para o caso endêmico na comunidade.

Modelo 2

Quando avaliada no ponto \bar{P}_0 , apresentado em (3.15), $J(\bar{P}_0)$ é dada por:

$$J(\bar{P}_0) = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & J_{13} & 0 & 0 & 0 & J_{18} \\ 0 & J_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{28} \\ 0 & J_{32} & J_{33} & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{38} \\ J_{41} & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 & 0 & 0 & J_{48} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{55} & 0 & 0 & J_{58} \\ 0 & 0 & J_{63} & 0 & J_{651} & J_{66} & 0 & J_{68} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & J_{76} & J_{77} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{87} & J_{88} \end{bmatrix}, \quad (3.30)$$

onde

$$\begin{cases} J_{11} = -(\theta + \mu_h) & J_{38} = f\lambda_0 \frac{\theta}{a+\theta} & J_{65} = \nu_1 \\ J_{12} = \sigma_1 & J_{41} = \theta & J_{66} = -(\mu_\omega + \mu_h) \\ J_{14} = \nu_2 & J_{43} = \sigma_2 & J_{68} = g\bar{b}\lambda_0 \frac{\theta}{a+\theta} \\ J_{18} = -\lambda_0 \frac{a}{a+\theta} & J_{44} = -(\nu_2 + \mu_h) & J_{75} = \eta \\ J_{22} = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & J_{48} = -f\lambda_0 \frac{\theta}{a+\theta} & J_{76} = \eta \\ J_{28} = \lambda_0 \frac{a}{a+\theta} & J_{55} = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) & J_{77} = -(\tau^{-1} + \mu'_s) \\ J_{32} = \nu_1 & J_{58} = \bar{b}\lambda_0 \frac{a}{a+\theta} & J_{87} = \tau^{-1} \\ J_{33} = -(\sigma_2 + \mu_h) & J_{63} = \bar{b}\lambda_1 & J_{88} = \mu''_s. \end{cases} \quad (3.31)$$

e seus autovalores dados por

$$\begin{cases} \varphi_1 = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) \\ \varphi_2 = -(\nu_2 + \mu_h + \theta) \\ \varphi_3 = -\mu_h, \end{cases} \quad (3.32)$$

mais os autovalores da matriz

$$\bar{J}^* = \begin{bmatrix} -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & \lambda_0 \frac{a}{a+\theta} \\ \nu_1 & -(\sigma_2 + \mu_h) & 0 & 0 & f \lambda_0 \frac{\theta}{a+\theta} \\ 0 & \bar{b} \lambda_1 & -(\mu_\omega + \mu_h) & 0 & \bar{b} \lambda_0 \frac{(a+g\theta)}{(a+\theta)} \\ 0 & 0 & \eta & -(\tau^{-1} + \mu'_s) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \tau^{-1} & -\mu''_s \end{bmatrix} \quad (3.33)$$

cujo polinômio característico é dado por

$$\bar{P}(\varphi) = \varphi^5 + a_4 \varphi^4 + a_3 \varphi^3 + a_2 \varphi^2 + a_1 \varphi + a_0, \quad (3.34)$$

com

$$\left\{ \begin{array}{l} a_4 = k + \sigma_2 + \mu_h + \mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s \\ a_3 = (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s + \\ \quad (k + \sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + k(\sigma_2 + \mu_h) \\ a_2 = (k + \sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ \quad k(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s(1 - R_\theta) \\ a_1 = k(\sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ \quad (k + \sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s - \bar{b} \lambda_0 \eta \tau^{-1} \left[\frac{(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + g\theta)}{(a + \theta)} + \frac{f \lambda_1 \theta}{a + \theta} \right] \\ a_0 = \mu''_s k(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)(1 - R_\theta^*). \end{array} \right. \quad (3.35)$$

Teorema 3.2: Se $R_\theta^* < 1$, então o ponto de equilíbrio trivial \bar{P}_0 , dado em (3.15), é localmente assintoticamente estável.

A demonstração deste Teorema é análoga à demonstração do Teorema 2.4 e, portanto, apresentaremos aqui apenas a demonstração de que os coeficientes do polinômio $\bar{P}(\varphi)$ são todos positivos se $R_\theta^* < 1$, o que é feito no Lema 3.1 abaixo.

Lema 3.1: Se $R_\theta^* < 1$, então todos os coeficientes do polinômio (3.34) são positivos.

Demonstração: Das expressões dos coeficientes, dadas em (3.35), é imediato que a_4 e a_3 são sempre positivos, e que a_0 é positivo se $R_\theta^* < 1$. Vejamos os demais casos:

(i) Se $R_\theta^* < 1$, então $a_1 > 0$.

Temos que

$$\begin{aligned} a_1 &= k(\sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ & (k + \sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s - \bar{b}\lambda_0\eta\tau^{-1} \left[\frac{(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + g\theta)}{(a + \theta)} + \frac{f\lambda_1\theta}{a + \theta} \right] = \\ & k(\sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ & (k + \sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s \left[1 - \frac{\bar{b}\lambda_0\eta\tau^{-1}}{(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s} \left(\frac{a + g\theta}{a + \theta} + \frac{f\lambda_1\theta}{(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta)} \right) \right] = \\ & k(\sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ & (k + \sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s \left[1 - R_0 \left(\frac{a + g\theta}{a + \theta} + \frac{f\lambda_1\theta}{(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta)} \right) \right]. \end{aligned}$$

$$\text{Afirmação 1: } \frac{f\lambda_1\theta}{(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta)} = \frac{f\lambda_1\theta k}{k(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta)} < \frac{\lambda_1(fk\theta + a\nu_1)}{k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)}.$$

De fato,

$$\begin{aligned} k(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta) &= k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h) + k^2(a + \theta) > k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h) \Rightarrow \\ \frac{1}{k(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta)} &< \frac{1}{k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)}. \end{aligned}$$

Por outro lado,

$$f\lambda_1\theta k < \lambda_1(fk\theta + a\nu_1), \text{ já que } a\nu_1 > 0.$$

Logo, temos

$$\frac{f\lambda_1\theta k}{k(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta)} < \frac{f\lambda_1\theta k}{k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)} < \frac{\lambda_1(\theta k + a\nu_1)}{k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)}.$$

Assim, pela Afirmação 1, e considerando que todos os parâmetros são positivos, temos

$$R_0 \left(\frac{a + g\theta}{a + \theta} + \frac{f\lambda_1\theta}{(k + \sigma_2 + \mu_h)(a + \theta)} \right) < R_0 \left(\frac{a + g\theta}{a + \theta} + \frac{f\lambda_1\theta}{k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)} \right) = R_\theta^* < 1, \text{ por hipótese.}$$

Portanto $a_1 > 0$ sempre que $R_\theta^* < 1$.

(ii) Se $R_\theta^* < 1$, então $a_2 > 0$.

Temos que

$$\begin{aligned} a_2 &= (k + \sigma_2 + \mu_h)[(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s] + \\ & k(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu'_s + \mu''_s) + (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu'_s)\mu''_s (1 - R_\theta). \end{aligned}$$

Afirmação 2: Se $R_\theta^* < 1$, então $R_\theta < 1$.

De fato, $R_\theta^* = R_\theta(1 + \Psi)$, onde Ψ é dada por (3.21). Assim,

$$R_\theta^* < 1 \Rightarrow R_\theta < \frac{1}{1 + \Psi} < 1, \text{ já que } \Psi > 0.$$

Portanto, pela Afirmação 2, temos $a_2 > 0$ se $R_\theta^* < 1$.

Logo, de (i) e (ii) temos a demonstração do Lema 3.1. \square

Corolário 3.4: *Se $R_\theta^* > 1$, então \bar{P}_0 é instável.*

Demonstração: Análoga à demonstração do Corolário 2.4.

$R_\theta^* = 1$ é ponto de bifurcação do sistema (3.1).

3.1.3 Estudos Numéricos

No estudo de um determinado mecanismo de controle para uma doença, é fundamental compreendermos a eficácia deste mecanismo, ou seja, sob que condições esta estratégia atingirá seu objetivo primeiro, que é o de erradicar ou ao menos controlar a doença. No caso dos modelos estudados neste trabalho, o objetivo da estratégia de vacinação como mecanismo de controle da esquistossomose, deve ser o de reduzir e manter a *razão de reprodutibilidade efetiva* a valores menores que um, o que permitirá a extinção da doença.

Embora a Estratégia 1 de vacinação envolva os parâmetros θ e g (considerando $f = g$, para fins de simplificação do estudo), temos flexibilidade para atuarmos apenas sobre a taxa θ , pois g representa a eficácia da vacina. Assim, para cada valor de g , podemos determinar o valor mínimo de θ que faz R_θ ser menor que um, ou seja, o menor esforço de vacinação para erradicar a doença, em função da eficácia da vacina. Isso é de fundamental interesse num programa de vacinação, uma vez que possibilita o controle da doença ao menor custo. Assim, para o Modelo 1 temos

$$R_\theta = 1 \Leftrightarrow \theta(g) = \frac{(R_0 - 1)(\nu_2 + \mu_h)}{1 - R_0 g}, \quad (3.36)$$

sendo que os gráficos de $\theta(g)$, fixados os demais parâmetros, são apresentados nas figuras 3.5a - 3.6b. A região acima da curva de cada figura representa o conjunto de valores (g, θ) para os quais $R_\theta < 1$ e a região abaixo de cada curva, onde $R_\theta > 1$. Salientamos que todo o estudo numérico deste capítulo foi realizado simulando quatro situações endêmicas, correspondendo a regiões com 4 %, 20 %, 50 % e 80 %, respectivamente, de seus indivíduos infectados antes da vacinação e consideradas duas possibilidades para a entrada de cercárias por evento infeccioso: $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$.

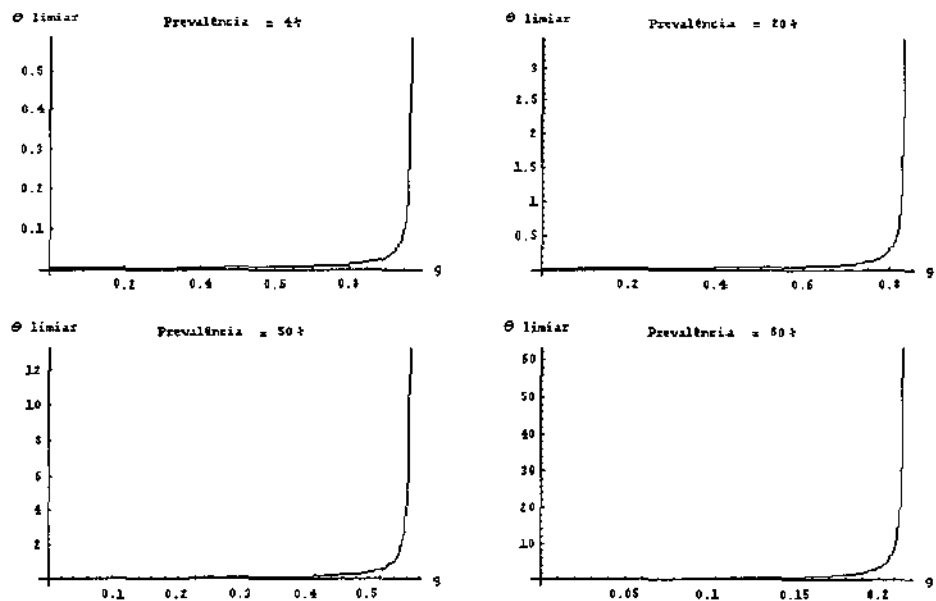


Figura 3.5a: Gráfico de θ limiar em função de g , para regiões com prevalência de 4 %, 20 %, 50 %, e 80 %, segundo o Modelo 1 e considerando $\bar{b} = 1$. As assíntotas ocorrem em 0,967286, 0,83471, 0,566541 e 0,215291, respectivamente.

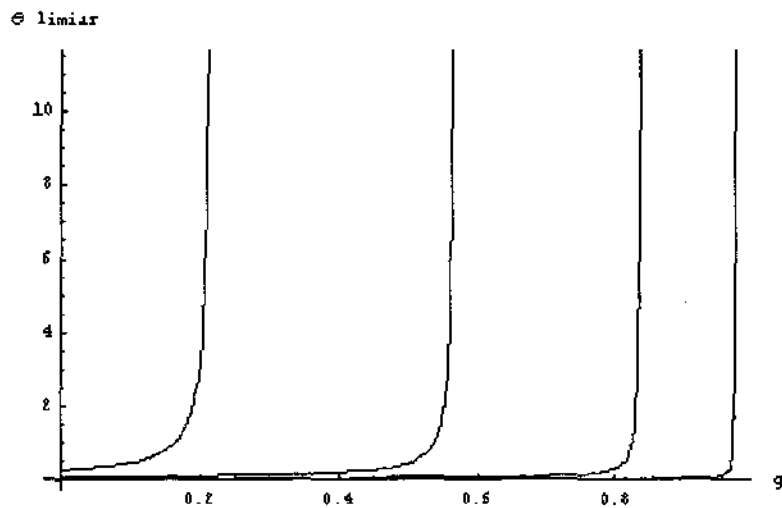


Figura 3.5b: Gráfico de θ limiar em função de g , considerando as quatro regiões da figura acima.

À medida que a prevalência aumenta, observamos o deslocamento das curvas para a esquerda, bem como o aumento de θ limiar. Isso indica a necessidade de maior eficácia da vacina, de acordo com o aumento da prevalência, para reduzir R_θ a valores menores que um. Da mesma forma, quanto maior a prevalência, maior deve ser a taxa de vacinação para se atingir o mesmo fim, ou seja, notamos o aumento correspondente de θ . Assim, se a prevalência é baixa, para o caso $\bar{b} = 1$, uma redução de 5 % na aquisição de parasitas e na força de infecção dos indivíduos vacinados é suficiente para extinguir a doença, se aplicada a taxa de vacinação correspondente. Todavia, em altas prevalências, isso só é obtido com uma eficácia de 80 % da vacina.

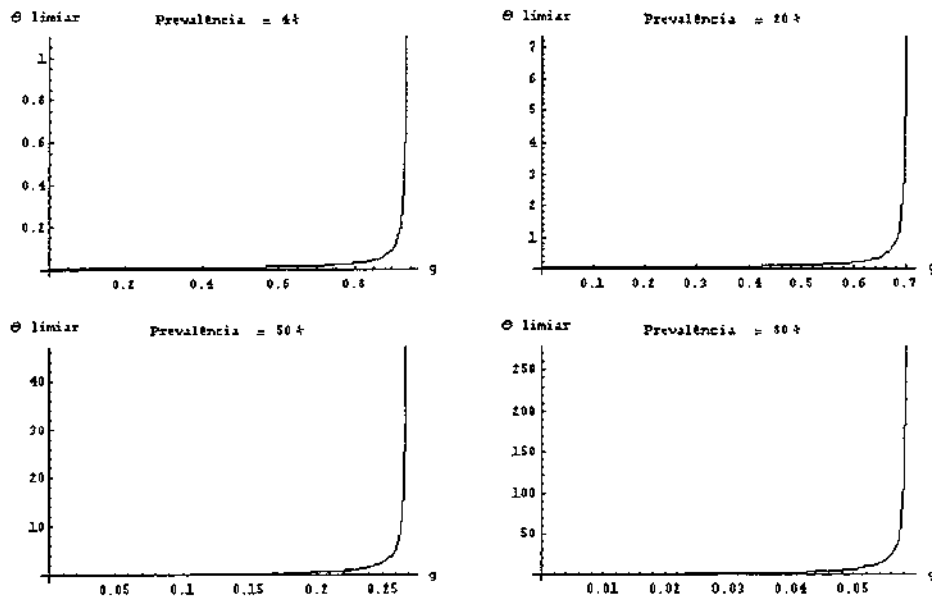


Figura 3.6a: Gráfico de θ limiar em função de g , para regiões com prevalência de 4 %, 20 %, 50 %, e 80 %, segundo o Modelo 1 e considerando $\bar{b} = 21$. As assíntotas ocorrem em 0,940421, 0,702273, 0,268473 e 0,0584244, respectivamente.

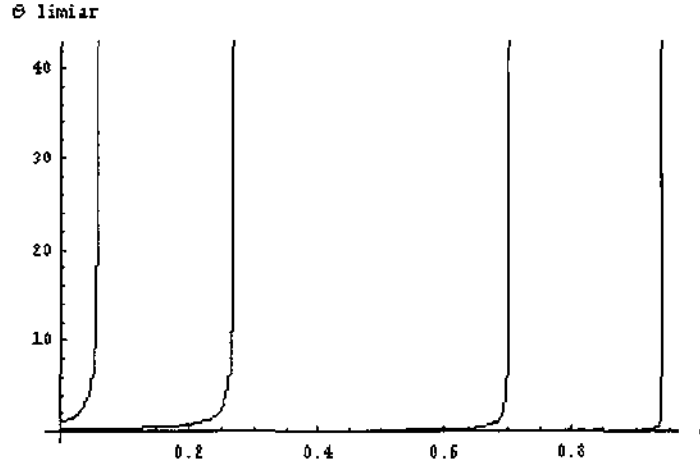


Figura 3.6b: Gráfico de θ limiar em função de g , considerando as quatro regiões da figura acima.

Podemos observar que para $\bar{b} = 21$, à medida que a prevalência aumenta, o deslocamento das curvas para a esquerda e o aumento de θ tornam-se bem mais acentuados que para $\bar{b} = 1$. Isso ocorre pelo fato de que R_θ cresce linearmente com o aumento de \bar{b} e das taxas de infecção. Assim, em altas prevalências, com a ocorrência de taxas de infecção elevadas, ocorre o aumento de R_θ e, conseqüentemente, a necessidade de maior esforço de vacinação e eficácia da vacina para reduzi-lo.

O mesmo estudo foi realizado com o Modelo 2 e quando o consideramos, obtemos

$$R_\theta^* = 1 \Leftrightarrow \theta(g) = \frac{(\nu_2 + \mu_h) [(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) (\sigma_2 + \mu_h) (R_0 - 1) + R_0 \lambda_1 \nu_1]}{(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) [(\sigma_2 + \mu_h) (1 - R_0 g) - R_0 \lambda_1 g]}. \quad (3.37)$$

Análogo ao que fizemos para o Modelo 1, apresentamos os gráficos de θ limiar em função do parâmetro g nas figuras 3.7a - 3.8b abaixo.

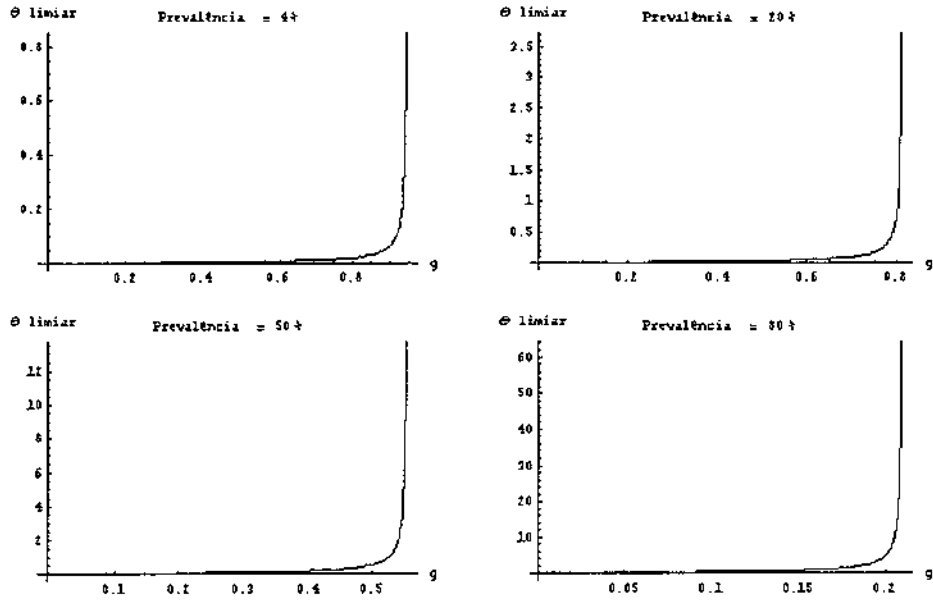


Figura 3.7a: Gráfico de θ limiar em função de g , para regiões com prevalência de 4 %, 20 %, 50 %, e 80 %, segundo o Modelo 2 e considerando $\bar{b} = 1$. As assíntotas ocorrem em 0,944754, 0,815266, 0,553344 e 0,210276, respectivamente.

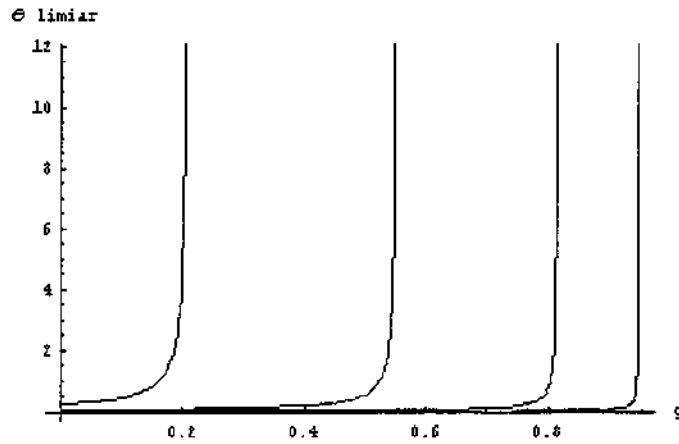


Figura 3.7b: Gráfico de θ limiar em função de g , considerando as quatro regiões da Figura acima.

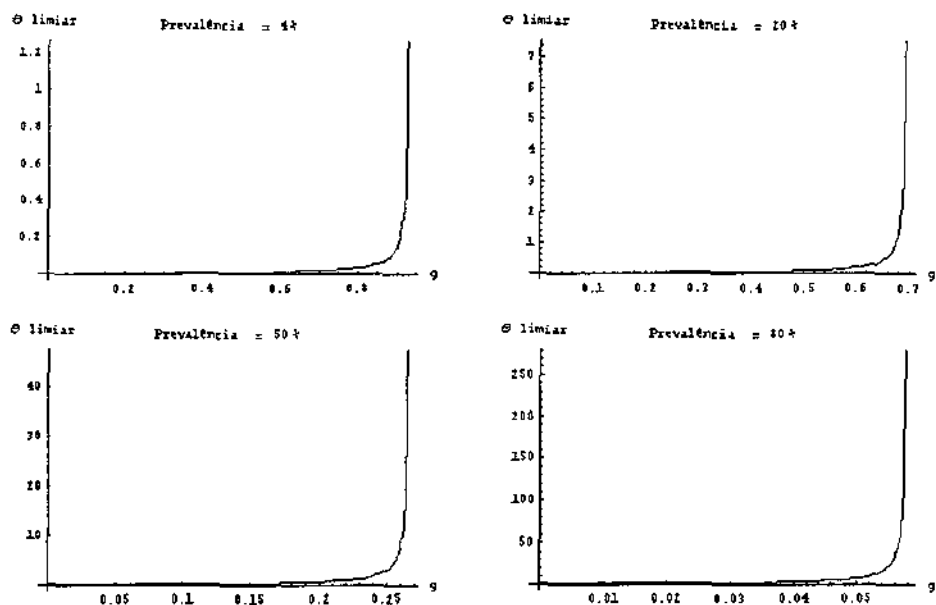


Figura 3.8a: Gráfico de θ limiar em função de g , para regiões com prevalência de 4 %, 20 %, 50 %, e 80 %, segundo o Modelo 2 e considerando $\bar{b} = 21$. As assíntotas ocorrem em 0,929485, 0,694107, 0,265351 e 0,057745, respectivamente.

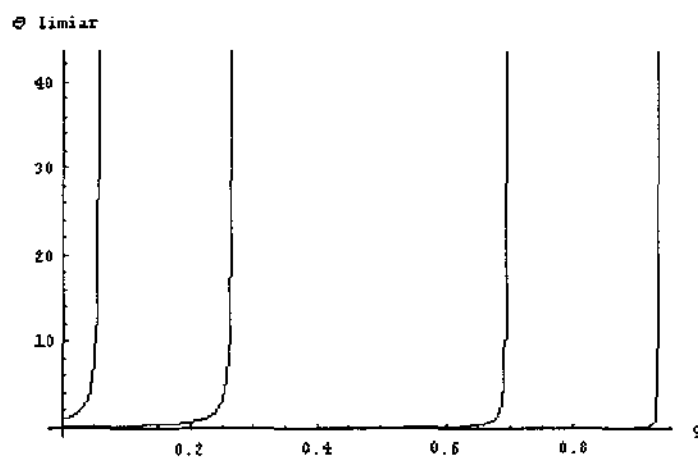


Figura 3.8b: Gráfico de θ limiar em função de g , considerando as quatro regiões da figura acima.

Observando as Figuras 3.7b e 3.8b, notamos que o deslocamento das curvas para a esquerda e o aumento de θ com o aumento da prevalência são análogos aos que ocorrem no Modelo 1, sendo que a

influência das múltiplas entradas de parasitas também é observada.

Comparando as expressões de $\theta(g)$ nos dois modelos (equações 3.36 e 3.37), observamos que no Modelo 1, θ limiar depende apenas de R_0 e dos parâmetros ν_2 , μ_h e g , enquanto que no Modelo 2, além destes, depende também de λ_1 , ν_1 , σ_1 e σ_2 . Isso significa que a diversidade de parâmetros que influencia na erradicação da doença através da vacinação, é maior no Modelo 2 que no Modelo 1. Porém, ambos indicam que embora seja possível encontrar uma taxa de vacinação (dependente da eficácia da vacina) que erradique a doença, esta taxa também depende da região em estudo.

Baseando-nos no estudo apresentado acima, escolhemos valores adequados para θ e g a fim de realizarmos os demais estudos numéricos do modelo, tais como a influência da vacinação sobre o ponto de equilíbrio não trivial, a análise dinâmica do modelo e de sensibilidade dos parâmetros. Estes estudos são apresentados a seguir.

Análise da influência da vacinação sobre as soluções de equilíbrio

Nesta seção apresentamos um estudo sobre o impacto da taxa de vacinação θ sobre os valores de equilíbrio não trivial do modelo. Para isso, em cada nível de endemidade estudado, fixamos uma eficácia da vacina (g) próximo ao seu valor limiar, o que possibilita R_θ ser maior que um e fornece maior variabilidade de θ . Apresentamos aqui o resultado do estudo com as variáveis $x_2 + x_3$, as quais representam a fração de indivíduos infectados, e com as variáveis x_4 e y_3 , as quais representam a fração de indivíduos com memória imunológica e de caramujos infecciosos, respectivamente, por acreditarmos que sejam as mais representativas do ponto de vista epidemiológico. O padrão obtido das curvas, para cada variação, foi o mesmo em todos os casos estudados, variando apenas os valores, de acordo com a região e o caso em estudo. Assim, no Modelo 1 observamos que se a prevalência numa região é de 80 %, com a vacinação ela é reduzida a aproximadamente 20 %, enquanto que nas demais regiões a prevalência tende a zero com o aumento de θ . No Modelo 2 verificamos em todas as regiões estudadas, que a prevalência tende a zero à medida que θ aumenta, ou seja, se a imunidade regula a transmissão da doença, então a vacinação será mais eficaz no seu controle. O caso $\bar{b} = 21$ desloca a curva para a esquerda em todos os casos. Apresentamos os casos representativos do estudo nas figuras abaixo.

As figuras 3.9 - 3.11 representam as variáveis $x_2 + x_3$ em equilíbrio, em função da variação de θ , considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 1$ e prevalências de 4 % e 80 %, respectivamente e o Modelo 2, $\bar{b} = 1$ e prevalência de 80 %.

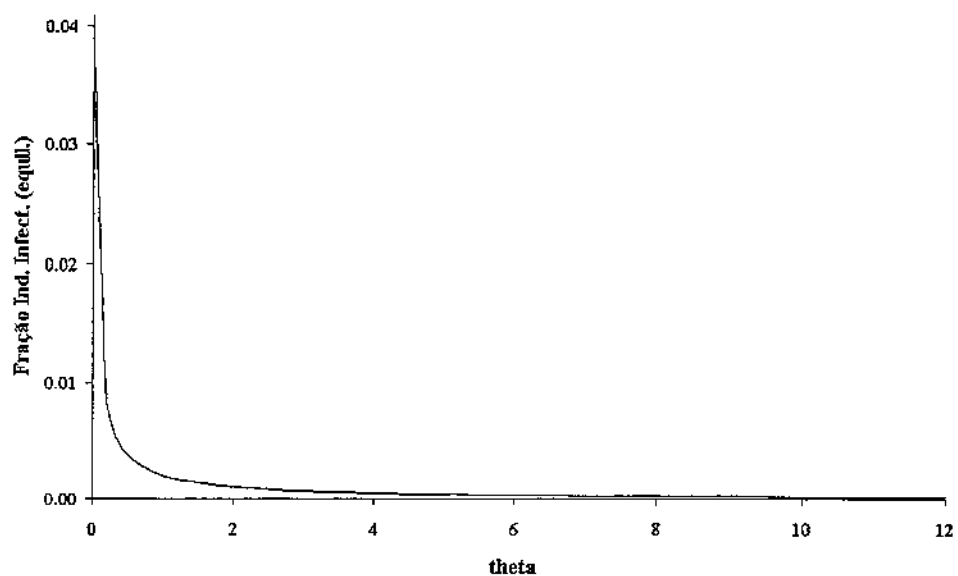


Figura 3.9: Gráfico de $x_2 + x_3$ em equilíbrio, considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 1$ e prevalência de 4 % antes da vacinação.

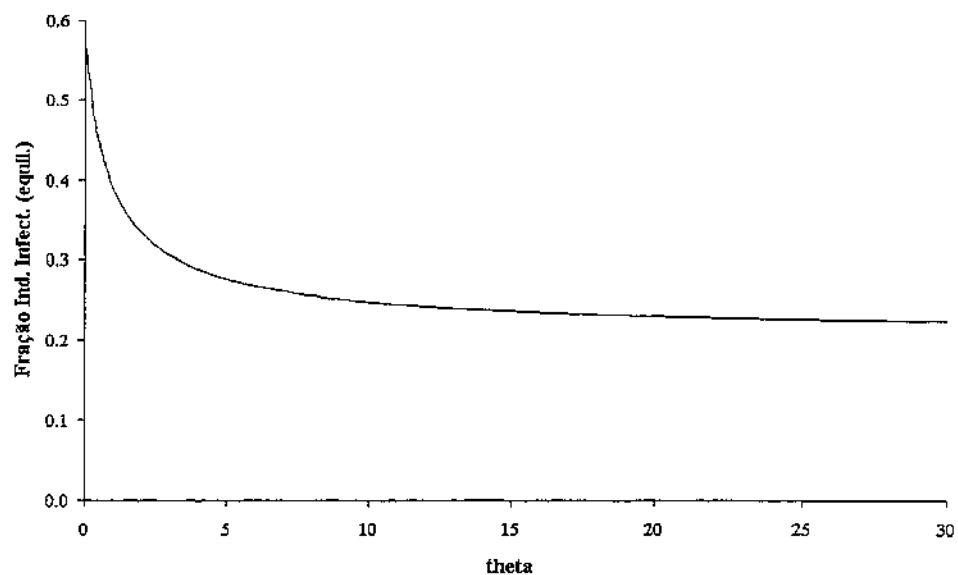


Figura 3.10: Gráfico de $x_2 + x_3$ em equilíbrio, considerando o Modelo 1,

$\bar{b} = 1$ e prevalência de 80 % antes da vacinação.

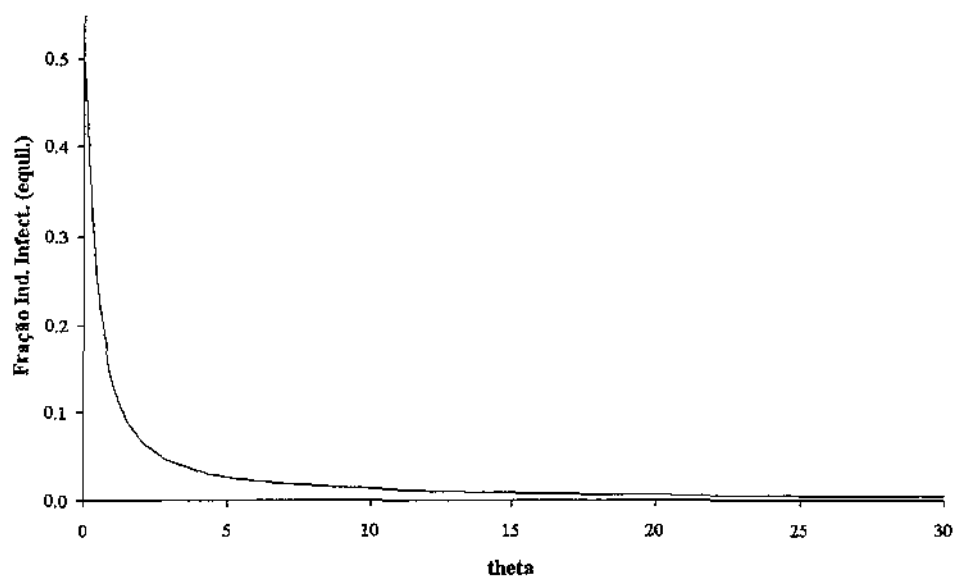


Figura 3.11: Gráfico de $x_2 + x_3$ em equilíbrio, considerando o Modelo 2,

$\bar{b} = 1$ e prevalência de 80 % antes da vacinação.

As figuras 3.12 e 3.13 abaixo representam as variáveis x_4 e y_3 em equilíbrio, em função da variação de θ , considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 1$ e prevalências de 4 % .

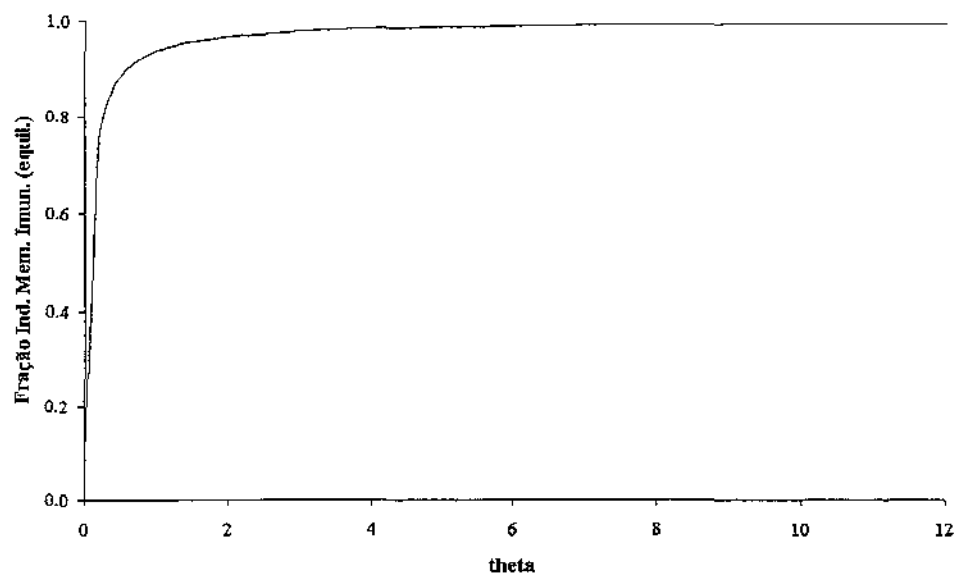


Figura 3.12: Gráfico de x_4 em equilíbrio, considerando o Modelo 1,
 $\bar{b} = 1$ e prevalência de 4 % antes da vacinação.

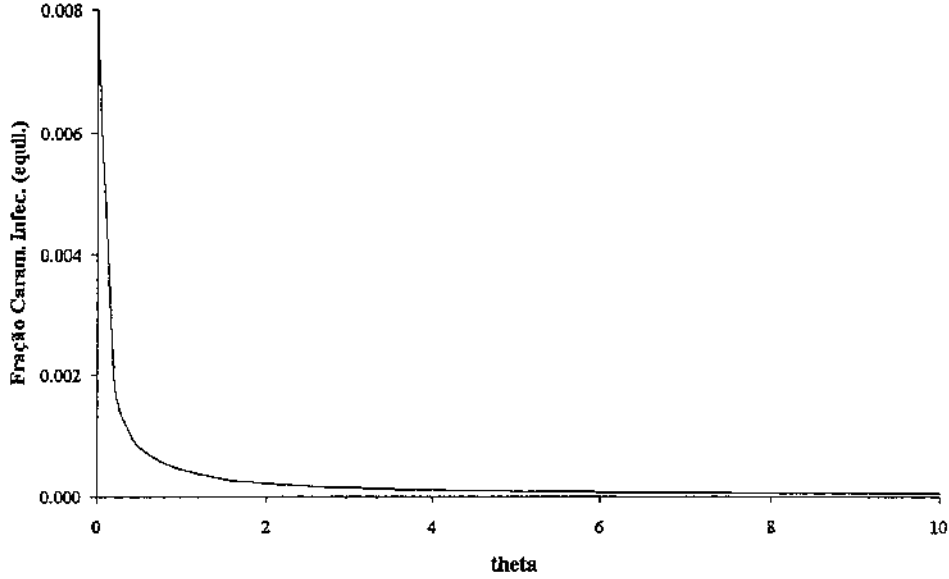


Figura 3.13: Gráfico de y_3 em equilíbrio, considerando o Modelo 1,
 $\bar{b} = 1$ e prevalência de 4 % antes da vacinação.

Análise de Sensitividade dos Parâmetros

A análise de sensibilidade dos parâmetros deste modelo foi feita com a mesma metodologia utilizada no capítulo anterior, considerando uma variação simultânea de 10 % em todos os parâmetros, em torno do ponto de equilíbrio não trivial. Os valores para θ e g foram escolhidos a partir da análise de $\theta(g)$, apresentada anteriormente. Uma vez determinada a região de parâmetros para a existência do ponto de equilíbrio não trivial, fixamos um valor de g e escolhemos dois valores para θ , sendo um próximo da curva limiar e o outro distante dela, a fim de verificarmos a sensibilidade dos parâmetros diante de uma taxa de vacinação grande e outra pequena, para cada prevalência. O valor de g foi tomado próximo da assíntota a fim de permitir maior variabilidade para θ . Em todas estas situações estudadas, o valor pequeno de θ mostrou-se pouco sensível, fazendo com que o resultado da análise fosse extremamente semelhante ao caso sem vacinação, apresentado no Capítulo 2. Os resultados obtidos com o Modelo 2 são similares aos do Modelo 1 e por isso serão omitidos, a menos de algumas observações essenciais,

as quais serão feitas oportunamente. Apresentaremos o resultado da análise considerando θ próximo à curva limiar, a qual apresenta diferenças significativas em relação ao modelo sem vacinação, sendo que os valores para θ e g utilizados nesta análise são dados na tabela 3.0. A tabela 3.1 contém a ordem de classificação dos parâmetros quanto ao grau de sensibilidade, a qual é praticamente a mesma para todas as variáveis.

	4 %	20 %	50 %	80 %
$\bar{b} = 1$				
θ	0,15	0,77	2,9	15
g	0,954	0,821	0,557	0,212
$\bar{b} = 21$				
θ	0,25	1,55	10	65
g	0,926	0,69	0,264	0,0575

Tabela 3.0: Valores de θ e g utilizados na análise de sensibilidade do Modelo 1, considerando θ próximo ao seu valor limiar.

	$\bar{b} = 1$					$\bar{b} = 21$			
	4 %	20 %	50 %	80 %		4 %	20 %	50 %	80 %
θ	θ	θ	η		θ	θ	θ	λ_0	
ν_2	ν_2	ν_2	μ_s''		ν_2	ν_2	ν_2	\bar{b}	
μ_h	μ_h	μ_h	μ_s'		μ_ω	μ_h	μ_h	μ_ω	
η	η	η	τ		λ_0	λ_0	η	η	
μ_s''	μ_s''	μ_s''	λ_0		\bar{b}	\bar{b}	λ_0	g	
μ_s'	λ_0	λ_0	\bar{b}		g	g	\bar{b}	μ_s''	
λ_0	μ_s'	μ_s'	μ_ω		μ_h	μ_ω	g	ξ	
τ	τ	τ	g		η	η	μ_ω	μ_s'	
μ_ω	\bar{b}	\bar{b}	ξ		ν_1	μ_s''	μ_s''	τ	
\bar{b}	g	g	f		μ_s''	μ_s'	μ_s'	μ_h	
g	μ_ω	σ_2	σ_2		μ_s'	τ	τ	θ	
σ_2	f	f	θ		τ	ν_1	ν_1	ν_1	
f	σ_2	μ_ω	ν_2		σ_2	f	f	ν_2	
ν_1	ν_1	ν_1	μ_h		f	σ_2	σ_2	f	
σ_1	σ_1	σ_1	ν_1		ξ	ξ	ξ	σ_2	
ξ	ξ	ξ	σ_1		σ_1	σ_1	σ_1	σ_1	

Tabela 3.1: Classificação da sensibilidade dos parâmetros
em ordem decrescente, considerando o Modelo 1

No caso $\bar{b} = 1$, dentre as prevalências de 4, 20 e 50 por cento, os cinco primeiros parâmetros correspondem a, no mínimo, 99,65 % da contribuição total dos parâmetros, sendo que θ representa no mínimo 60,5 % da contribuição total. Isso indica que no caso de prevalências baixas e médias, a contribuição dos parâmetros é muito semelhante para todas as regiões e a taxa de vacinação desempenha um papel de grande importância no controle da transmissão. Da mesma forma, para o caso $\bar{b} = 21$ notamos que θ contribui com no mínimo 38 % da contribuição total (chegando a ultrapassar 60 % em algumas variáveis), também nas situações de 4, 20 e 50 por cento de endemicidade. Embora um pouco mais diluída que a contribuição dos parâmetros no caso $\bar{b} = 1$, no caso $\bar{b} = 21$ também notamos uma semelhança muito forte nas três regiões endêmicas, uma vez que 93 % da contribuição total está concentrada nos seis primeiros parâmetros neste caso. Todavia, se a prevalência é alta (80 %, p.ex.), θ apresenta uma contribuição em torno de 1,4 % e $0,1 \times 10^{-4}$ %, respectivamente, nos casos $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$, da contribuição total. Neste caso, a análise de sensibilidade mostrou-se muito semelhante à do modelo sem vacinação. Repetimos o estudo tomando valores menores para g e a baixa sensibilidade de θ se manteve, a menos dos casos onde tomamos θ suficientemente grande para fazer com que R_0 fosse menor que um, o que nos forneceu o ponto de equilíbrio trivial. Este é o ponto significativo de diferença entre o Modelo 1 e o Modelo 2, quanto à análise de sensibilidade. No Modelo 2 observamos uma alta sensibilidade da taxa de vacinação em todas as situações endêmicas, inclusive na de 80 %, onde θ é o parâmetro mais sensível, seguido de ν_2 e μ_h , sendo que estes três juntos correspondem a 99,9 % da contribuição total dos parâmetros tanto no caso $\bar{b} = 1$ quanto no caso $\bar{b} = 21$. Isso sugere que se a imunidade concomitante regula a transmissão da doença, então esta estratégia de vacinação se mostra muito eficaz no seu controle, mesmo em regiões de alta endemicidade.

Análise Dinâmica

Através do método de Runge-Kuta de quarta ordem e considerando várias possibilidades para θ , f e g , podemos obter as soluções numéricas o sistema de equações (3.1), as quais fornecem o comportamento de cada variável ao longo do tempo e conseqüentemente, a influência desta estratégia a curto, médio e longo prazo, bem como o padrão da curva de cada variável. Realizamos este estudo considerando os valores utilizados na análise de sensibilidade dos parâmetros para θ , f e g , com o objetivo de determinar o padrão de comportamento de cada variável, após a vacinação. Todos estes casos foram analisados para os Modelos 1 e 2, tomando $\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$ e observando três regiões diferentes em termos da prevalência da doença antes de iniciar o programa de vacinação, sendo elas de 4, 50 e 80 por cento, respectivamente.

As taxas consideradas no Modelo 1 são similares às consideradas no Modelo 2, e como o resultado de toda a análise é semelhante em ambos os casos, apresentamos apenas os resultados representativos, obtidos com o Modelo 1. Apresentamos também apenas a análise dinâmica da fração de indivíduos infectados ($x_2 + x_3$) e de caramujos infecciosos (y_3), os quais constituem o objeto central do estudo de um programa de vacinação. Alguns destes resultados estão descritos nas figuras abaixo.

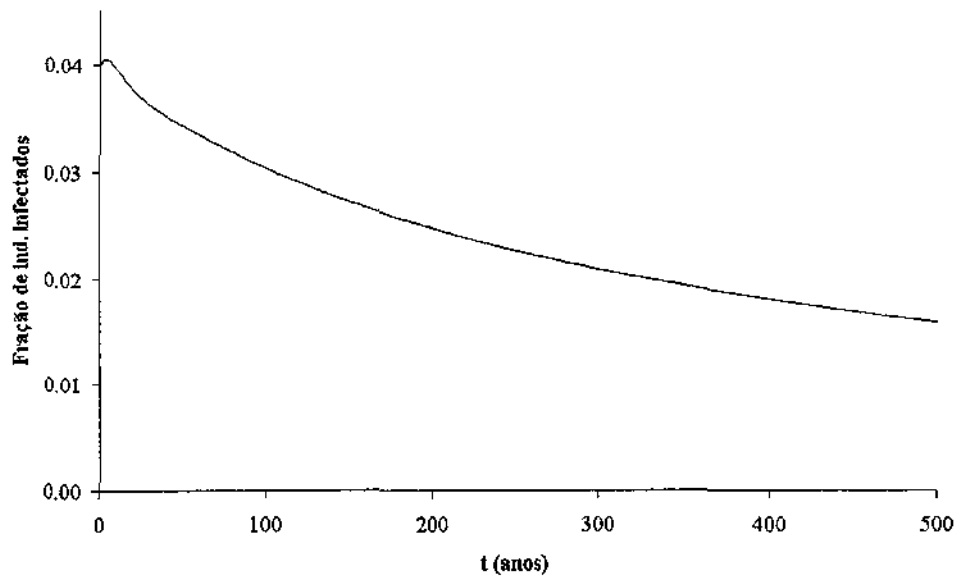


Figura 3.14: Gráfico de $(x_2 + x_3)(t)$, considerando o Modelo 1,

$\bar{b} = 1$, prevalência de 4 %, $\theta = 0,15$ e $f = g = 0,954$.

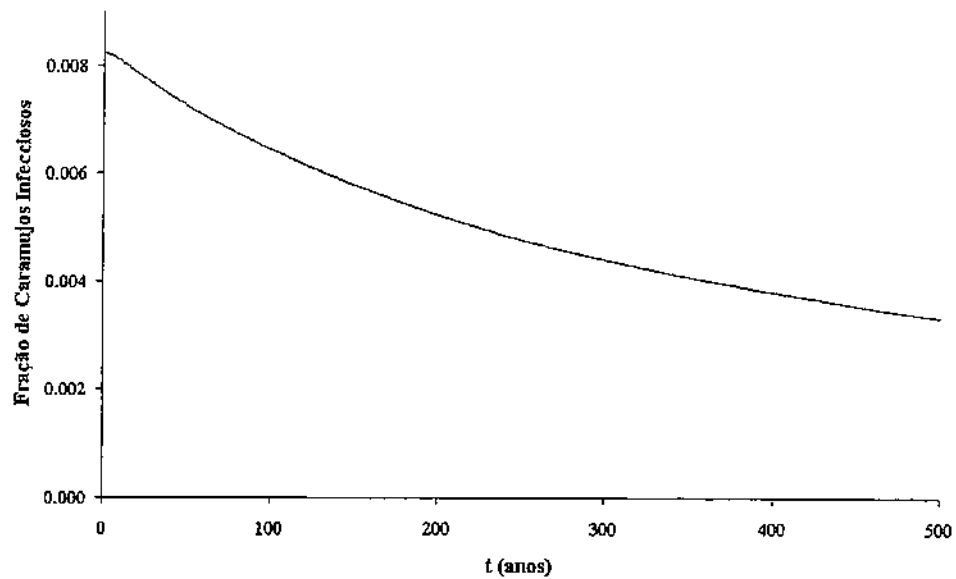


Figura 3.15: Gráfico de $y_3(t)$, considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 1$, prevalência de 4 %, $\theta = 0,15$ e $f = g = 0,954$.

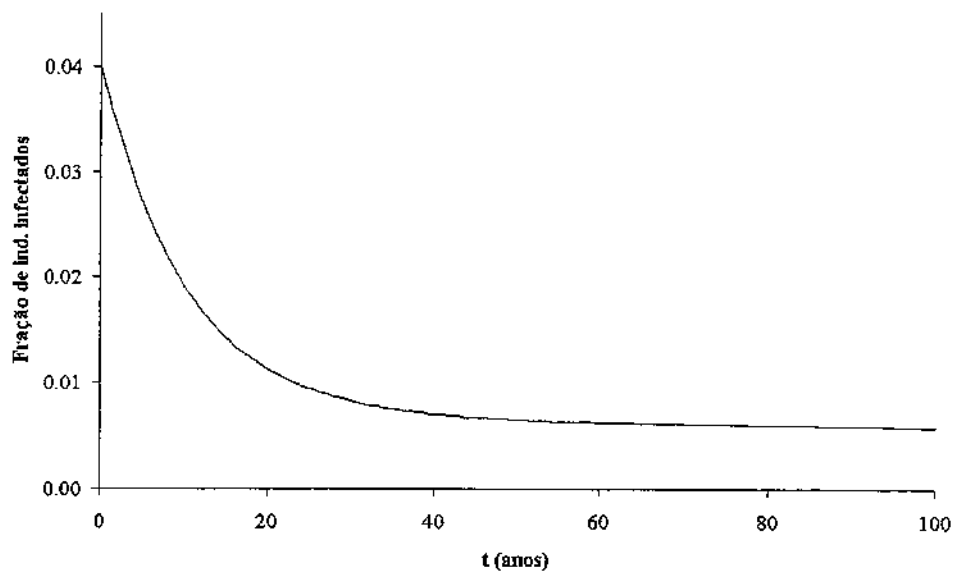


Figura 3.16: Gráfico de $(x_2 + x_3)(t)$, considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 21$, prevalência de 4 %, $\theta = 0,25$ e $f = g = 0,926$.

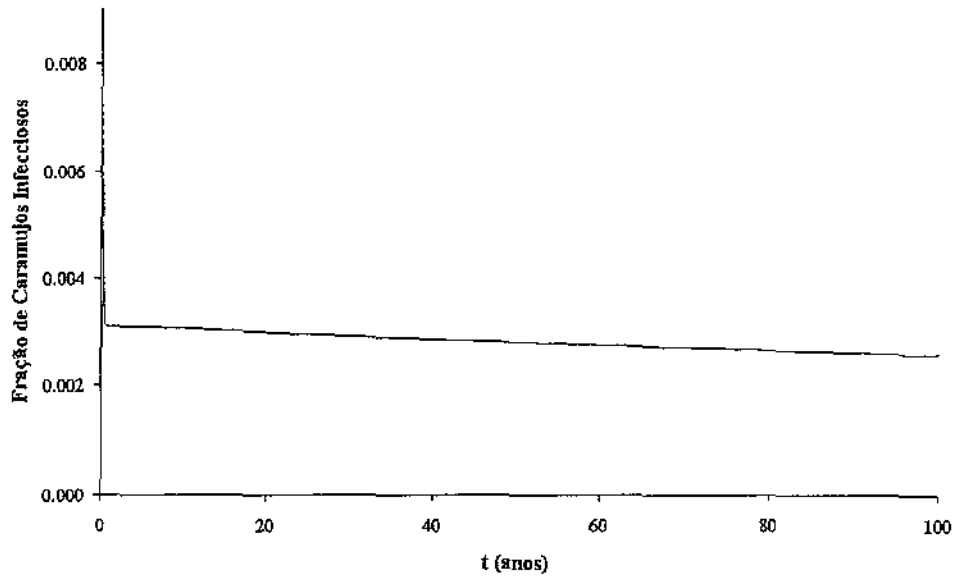


Figura 3.17: Gráfico de $y_3(t)$, considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 21$, prevalência de 4 %, $\theta = 0,25$ e $f = g = 0,926$.

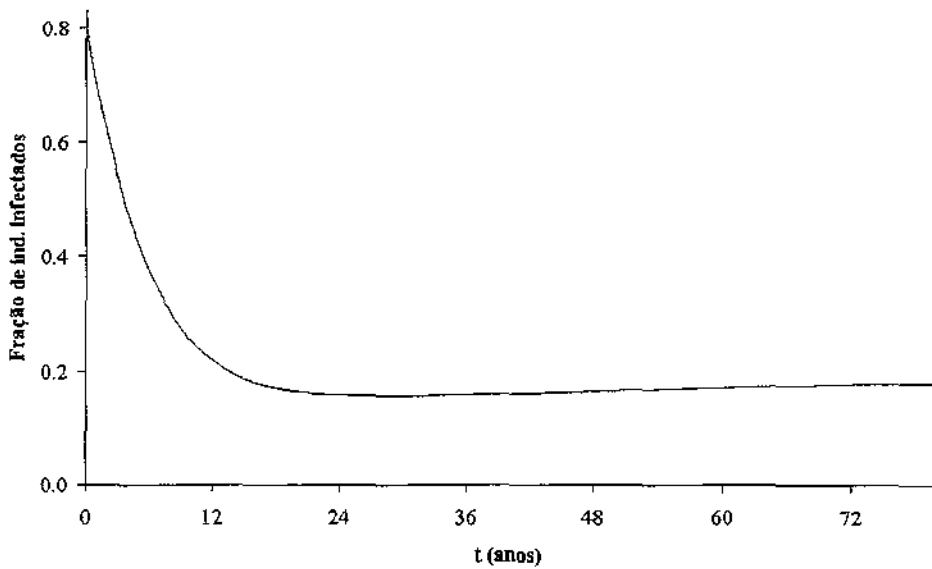


Figura 3.18: Gráfico de $(x_2 + x_3)(t)$, considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 1$, prevalência de 80 %, $\theta = 15$ e $f = g = 0,212$.

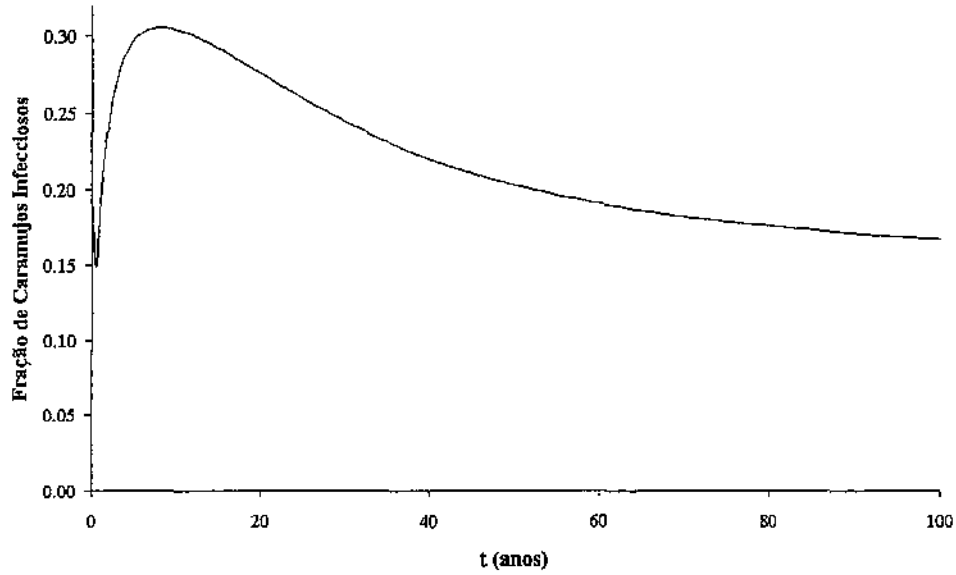


Figura 3.19: Gráfico de $y_3(t)$, considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 21$, prevalência de 80 %, $\theta = 65$ e $f = g = 0,0575$.

O padrão de comportamento de $(x_2 + x_3)(t)$ no caso de prevalência de 50 % ($\bar{b} = 1$ e $\bar{b} = 21$) e 80 % ($\bar{b} = 21$), é análogo ao padrão da figura 3.16. Na dinâmica dos caramujos, observamos o caso de prevalência 50 % ($\bar{b} = 1$) semelhante à figura 3.17 e os demais, semelhantes à figura 3.19.

3.2 Estratégia 2

Quando incorporamos a Estratégia 2 de vacinação ao modelo, o sistema de equações que o representa torna-se:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt}(t) = \mu_h + \sigma_1 x_2(t) + \nu_2 x_4(t) - [\lambda_h(t) + \mu_h] x_1(t) \\ \frac{dx_2}{dt}(t) = \lambda_h(t) x_1(t) - (\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) x_2(t) \\ \frac{dx_3}{dt}(t) = \nu_1 x_2(t) + \lambda_h(t) x_4(t) - (\sigma_2 + \mu_h) x_3(t) \\ \frac{dx_4}{dt}(t) = \sigma_2 x_3(t) - [\lambda_h(t) + \nu_2 + \mu_h] x_4(t) \\ \frac{dw_2}{dt}(t) = \lambda_{w2}(t) x_1(t) + \lambda_{w2}(t) x_2(t) - (\mu_w + \mu_h + \nu_1) w_2(t) \\ \frac{dw_3}{dt}(t) = \lambda_{w3} x_3(t) + \lambda_{w2}(t) x_4(t) + \nu_1 w_2(t) - (\mu_w + \mu_h) w_3(t) \\ \frac{dy_2}{dt}(t) = \lambda'_s(t) [1 - y_2(t) - y_3(t)] - (\tau^{-1} + \mu'_s) y_2(t) \\ \frac{dy_3}{dt}(t) = \tau^{-1} y_2(t) - \mu''_s y_3(t) , \end{array} \right. \quad (3.38)$$

onde todas as variáveis e os parâmetros são os mesmos do modelo (2.1) definido no Capítulo 2, com exceção de $\lambda'_s(t)$ que é definida como $\lambda'_s(t) = \delta \lambda_s(t) = \delta \eta [w_2(t) + w_3(t)]$, sendo que $0 \leq \delta \leq 1$ é o fator redutor da fertilidade dos ovos devido à vacinação. O estudo também foi dividido em dois casos, o Modelo 1 e o Modelo 2, e todos os resultados obtidos são inteiramente análogos aos do modelo (2.1), com a diferença de que agora o parâmetro η aparece acompanhado do parâmetro δ em todas as expressões onde ele se faz presente. Desta forma, tanto os pontos de equilíbrio como as demonstrações dos teoremas e corolários são semelhantes àquele modelo. A fim de não nos tornarmos excessivamente repetitivos, omitiremos estes resultados, apresentando apenas as expressões da *razão de reprodutibilidade efetiva*, a qual, no Modelo 1 é dada por

$$R_\delta = \delta R_0 = \frac{\delta \eta \bar{b} \lambda_0}{\mu'_s (\mu'_s \tau + 1) (\mu_w + \mu_h)} , \quad (3.39)$$

onde R_0 é a *razão de reprodutibilidade basal*, definida no Capítulo 2, e para o Modelo 2, temos

$$R_\delta^* = R_\delta (1 + \Psi) , \quad (3.40)$$

onde

$$\Psi = \frac{\lambda_1 \nu_1}{k(\sigma_2 + \mu_h)} \quad (3.41)$$

é o termo relativo à imunidade.

Notamos que este mecanismo age diretamente sobre a *razão de reprodutibilidade* e, de acordo com o que observamos na análise de sensibilidade dos parâmetros, feita no Capítulo 1, quando $\bar{b} = 1$, o parâmetro η é o mais sensível para todas as variáveis, o que significa que um fator redutor agindo sobre ele pode provocar uma redução relevante sobre R_δ .

3.2.1 Estabilidade

O estudo da estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema (3.38) será omitido aqui, pois os resultados são análogos aos obtidos no estudo do modelo (2.1), apenas acrescentando o parâmetro δ aos termos onde está presente o parâmetro η , permanecendo todos os resultados, e sendo semelhantes suas demonstrações.

3.2.2 Estudos numéricos

Analogamente ao que foi feito na Estratégia 1, determinamos o valor limiar de δ para a erradicação da doença, ou seja, o valor de δ que reduz a *razão de reprodutibilidade efetiva* a valores menores que um. No Modelo 1 temos $R_\delta = \delta R_0$, ou seja, $R_\delta = 1 \Leftrightarrow \delta^* = R_0^{-1}$ e no Modelo 2 temos $R_\delta^* = R_\delta(1 + \Psi)$, ou seja, $R_\delta^* = 1 \Leftrightarrow \delta^* = \frac{R_0^{-1}}{(1+\Psi)}$, onde δ^* é o valor limiar de δ para a erradicação da doença. Assim, se δ for menor que δ^* , temos $R_\delta < 1$ e $R_\delta^* < 1$, que corresponde à situação desejada.

Analizamos o desempenho desta estratégia em regiões com diferentes níveis de prevalências da doença, tomando como base as mesmas regiões estudadas na Estratégia 1. Para cada situação determinamos os valores de δ^* correspondente aos dois modelos, os quais estão apresentados nas tabelas 3.2 e 3.3 abaixo. A primeira refere-se ao Modelo 1 e a segunda, ao Modelo 2.

	4 %	20 %	50 %	80 %
$\bar{b} = 1$	0,967	0,835	0,567	0,215
$\bar{b} = 21$	0,940	0,702	0,268	0,058

Tabela 3.2: Valores de δ^* , segundo o Modelo 1.

	4 %	20 %	50 %	80 %
$\bar{b} = 1$	0,953	0,822	0,558	0,212
$\bar{b} = 21$	0,932	0,696	0,267	0,058

Tabela 3.3: Valores de δ^* , segundo o Modelo 2.

Análise da influência da vacinação sobre as soluções de equilíbrio

Uma vez determinados os valores limiares de δ para obtermos $R_\delta < 1$ para cada situação estudada, podemos analisar a influência deste parâmetro sobre o ponto de equilíbrio não trivial, o qual representa a situação endêmica na população. Conforme visto na seção anterior, se $\delta^* < \delta \leq 1$ então temos $R_\delta > 1$ e, conseqüentemente, a existência do equilíbrio não trivial. Estudamos o comportamento das coordenadas deste ponto em função da variação de δ , e apresentamos apenas o resultado do estudo de $x_2 + x_3$ e y_3 , por serem as mais significativas, considerando o Modelo 1, $\bar{b} = 1$ e prevalência de 4 % e 80 %. Os demais

casos são análogos. Os gráficos são apresentados em função de $1 - \delta$ apenas para proporcionar uma melhor compreensão do seu significado, ou seja, a eficácia da vacina aumenta à medida que $1 - \delta$ cresce.

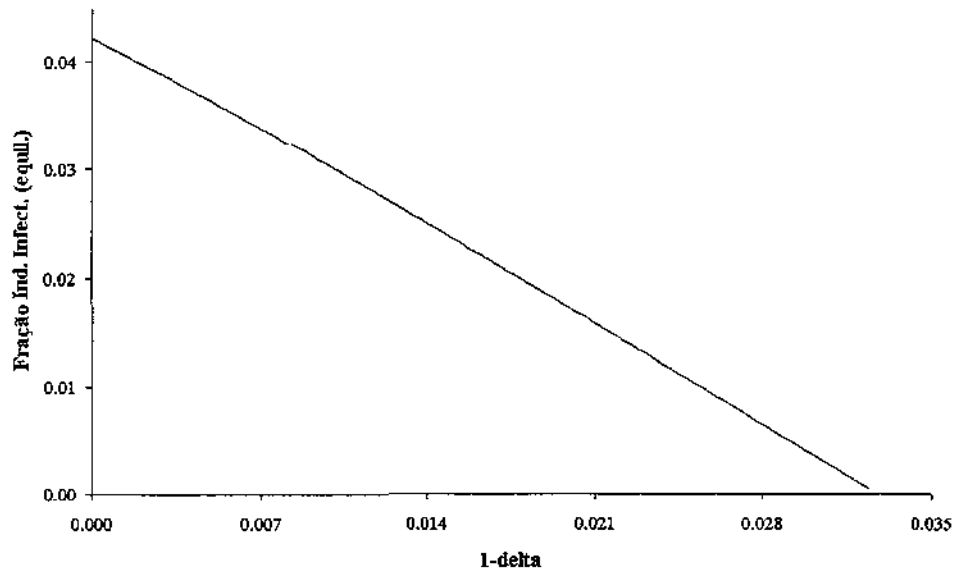


Figura 3.20: Gráfico da fração de indivíduos infectados em equilíbrio, em função de $(1 - \delta)$, segundo o Modelo 1, $\bar{b} = 1$ e prevalência de 4 %.

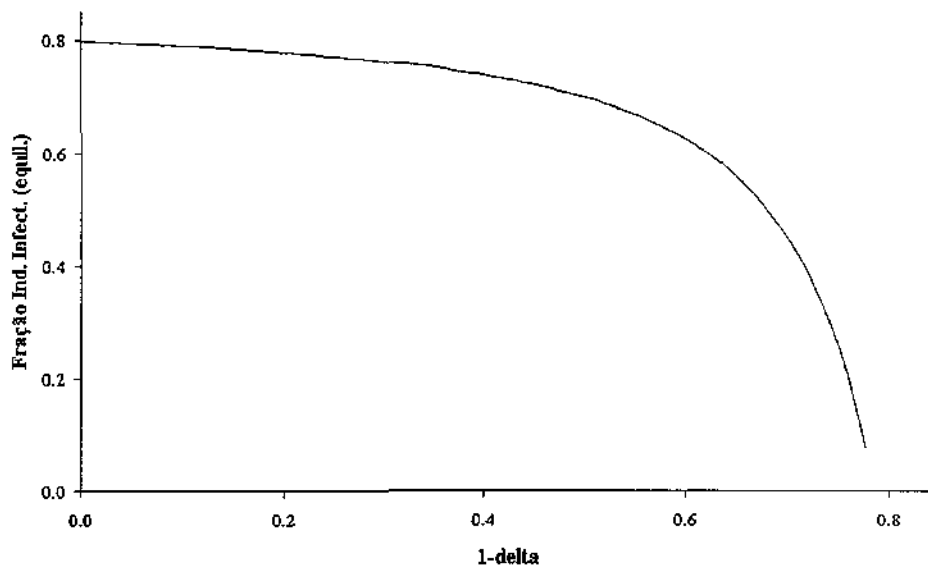


Figura 3.21: Gráfico da fração de indivíduos infectados em equilíbrio, em

função de $(1 - \delta)$, segundo o Modelo 1, $\bar{b} = 1$ e prevalência de 80 %.

As Figuras 3.20 e 3.21 acima nos mostram que se a prevalência é baixa, então uma vacina pouco eficaz é capaz de reduzir a fração de indivíduos infectados a valores muito próximos de zero e esta redução se dá de modo linear com o aumento da eficácia. Todavia, em altas prevalências, a redução da fração de indivíduos infectados ocorre lentamente com o aumento da eficácia, e a extinção desta classe de indivíduos só ocorrerá diante de uma vacina fortemente eficaz.

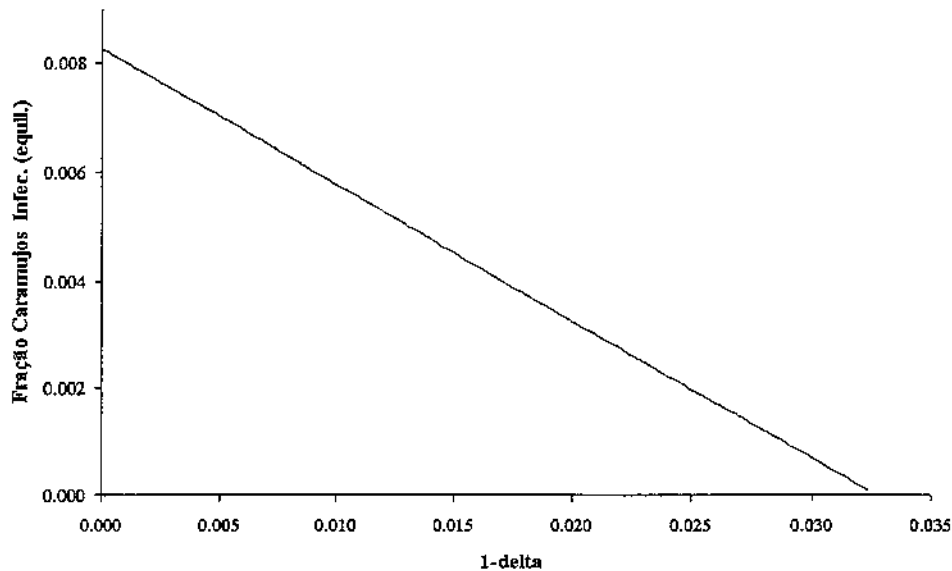


Figura 3.22: Gráfico da fração de caramujos infecciosos em equilíbrio, em função de $(1 - \delta)$, segundo o Modelo 1, $\bar{b} = 1$ e prevalência de 4 %.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade dos parâmetros neste caso foi feita de modo análogo aos anteriores, sendo que na tabela abaixo podemos ver a classificação em ordem decrescente da contribuição de cada parâmetro para as variáveis do Modelo 1, nas diversas situações estudadas. O estudo do Modelo 2 mostrou um resultado extremamente similar ao do Modelo 1, e por este motivo, será omitido.

	$\bar{b} = 1$					$\bar{b} = 21$			
4 %	20 %	50 %	80 %		4 %	20 %	50 %	80 %	
η	η	λ_0	λ_0		μ_ω	μ_ω	μ_ω	μ_ω	
δ	δ	η	ν_2		λ_0	λ_0	λ_0	λ_0	
μ_s''	λ_0	δ	η		\bar{b}	\bar{b}	\bar{b}	\bar{b}	
λ_0	μ_s''	ν_2	δ		η	η	ν_1	ν_1	
μ_s'	ν_2	μ_s''	μ_h		δ	δ	η	μ_h	
τ	μ_s'	μ_h	σ_1		ν_1	ν_1	δ	η	
ν_2	τ	σ_1	μ_ω		μ_s''	μ_s''	μ_s''	δ	
μ_ω	μ_h	μ_s'	\bar{b}		μ_s'	μ_s'	μ_h	ξ	
μ_h	μ_ω	μ_ω	μ_s''		τ	μ_h	μ_s'	μ_s''	
σ_1	σ_1	τ	ν_1		μ_h	τ	τ	ν_2	
ν_1	ν_1	\bar{b}	σ_2		ν_2	ν_2	ν_2	μ_s'	
\bar{b}	\bar{b}	σ_2	μ_s'		ξ	ξ	σ_1	τ	
σ_2	σ_2	ν_1	τ		σ_1	σ_1	ξ	σ_1	
ξ	ξ	ξ	ξ		σ_2	σ_2	σ_2	σ_2	

Tabela 3.4: Classificação da sensibilidade dos parâmetros

em ordem decrescente, considerando o Modelo 1

Como podemos observar, a contribuição de δ é mais significativa no caso $\bar{b} = 1$, especialmente nas prevalências médias e baixa. Isso se dá pelo mecanismo de ação considerado nesta vacina, o qual reduz a fertilidade dos ovos produzidos pelos parasitas. Como $\bar{b} = 1$ implica em carga parasitária média baixa, uma pequena variação na eficácia da vacina resulta em uma grande variação nas variáveis do modelo. Todavia, se $\bar{b} = 21$, a carga parasitária média é alta, e assim, uma pequena variação na eficácia da vacina, não produz uma variação grande nas variáveis estudadas. No caso $\bar{b} = 21$ notamos também uma uniformidade de contribuição dos três parâmetros mais sensíveis, independente da prevalência. Estes parâmetros representam, no mínimo, 86 % da contribuição total de todos os parâmetros. Apresentamos abaixo uma tabela que contém a porcentagem média de contribuição de δ nos casos estudados.

	4 %	20 %	50 %	80 %
$\bar{b} = 1$	37 %	31 %	23 %	6,5 %
$\bar{b} = 21$	5,5 %	4,4 %	1,3 %	0,03 %

Tabela 3.5: Porcentagem média de contribuição de δ

para as variáveis do Modelo 1.

Análise dinâmica

Através do método de Runge-Kuta de quarta ordem e considerando várias possibilidades para δ , obtemos as soluções do sistema (3.38) e assim, o comportamento das variáveis ao longo do tempo. Apresentamos o resultado de algumas simulações que nos fornecem a influência desta estratégia de vacinação sobre a fração da população infectada, a qual é dada por $(x_2 + x_3)(t)$ e da fração de caramujos infecciosos, dada por $y_3(t)$. Consideramos a vacina aplicada em três populações diferentes, sendo que a primeira contém uma fração de 4 % de indivíduos infectados antes da vacinação, a segunda, uma fração de 50 % de indivíduos infectados antes da vacinação e a terceira, 80 % de indivíduos infectados antes da vacinação. Para δ , escolhemos valores próximos aos utilizados na análise de sensibilidade. Em todos os casos, os gráficos correspondentes ao Modelo 2 são semelhantes aos obtidos com o Modelo 1, pelo fato de estarmos usando taxas similares. O padrão de comportamento das curvas é basicamente o mesmo em todas as situações e os casos representativos podem ser vistos nas figuras abaixo.

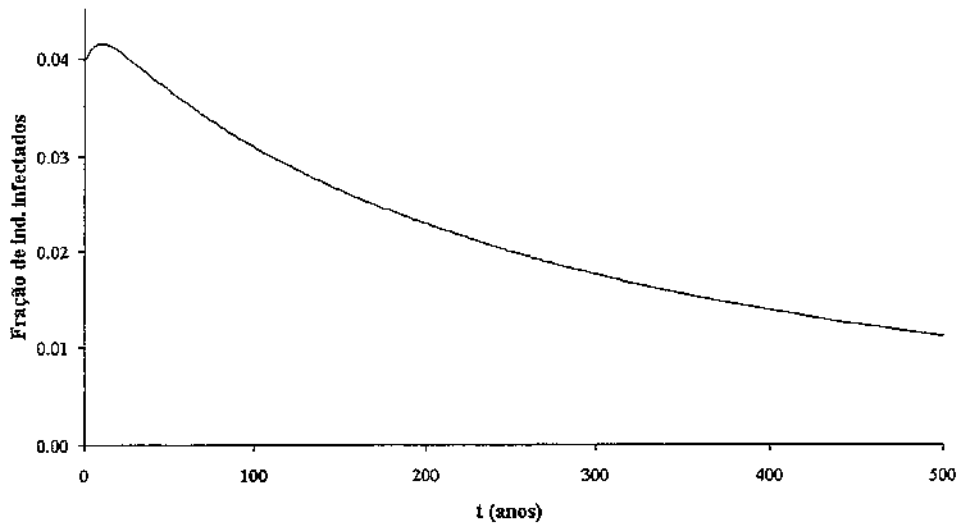


Figura 3.23: Gráfico de $(x_2 + x_3)(t)$ referente ao Modelo 1, $\bar{b} = 1$, prevalência de 4 % e $\delta = 0,95$.

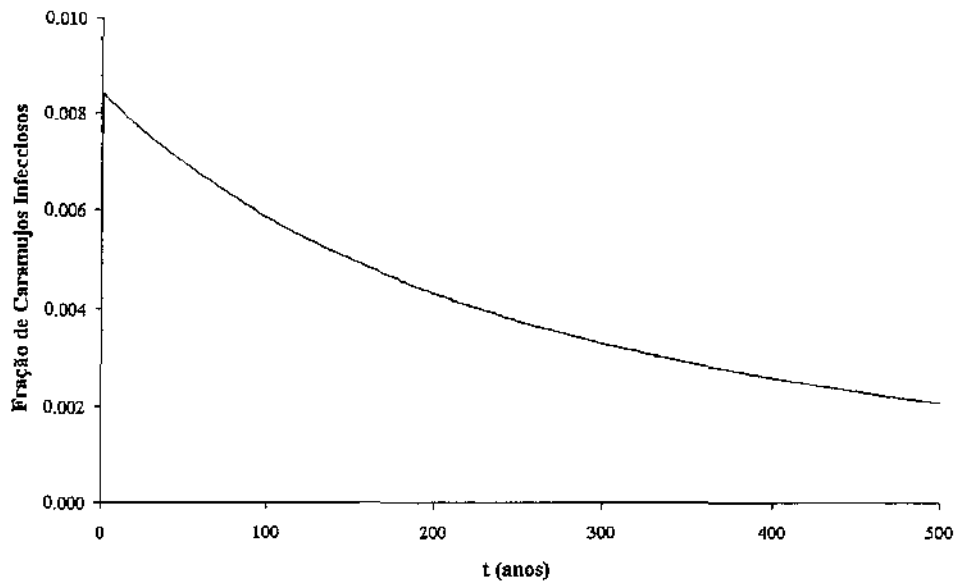


Figura 3.24: Gráfico de $y_3(t)$ referente ao Modelo 1, $\bar{b} = 1$, prevalência de 4 % e $\delta = 0,95$.

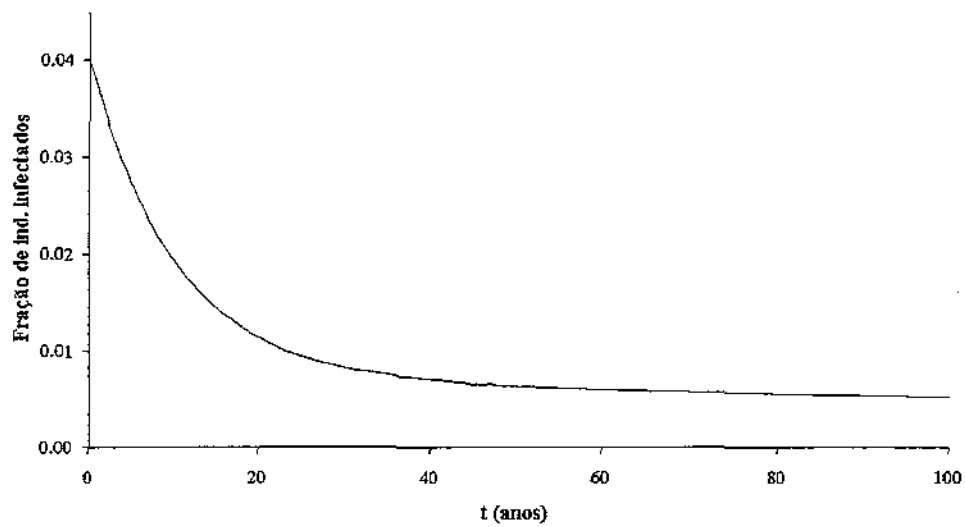


Figura 3.25: Gráfico de $(x_2 + x_3)(t)$ referente ao Modelo 1, $\bar{b} = 21$, prevalência de 4 % e $\delta = 0,93$.

Todos os demais casos estudados para $(x_2 + x_3)(t)$ assemelham-se à Figura 3.25 e, no caso de $y_3(t)$, todos mantêm o padrão apresentado na Figura 3.24.

Como podemos observar, o padrão das curvas obtidas é o mesmo da Estratégia 1, o quê nos indica que este tipo de vacina produzirá um efeito semelhante à vacina convencional, no que diz respeito ao controle da doença.

Apresentamos, no próximo capítulo, nossas conclusões sobre os resultados obtidos ao longo de todo o estudo .

Capítulo 4

Discussão e Conclusões

Neste trabalho propomos e estudamos um modelo que representa a transmissão da esquistossomose, o qual é analisado em duas variantes: a primeira considera que a força de infecção dos indivíduos parcialmente imunes depende da imunidade e de fatores ambientais, enquanto que a segunda considera que a força de infecção dos indivíduos parcialmente imunes depende apenas da imunidade (Modelo 2). O estudo analítico foi feito em equilíbrio e consistiu na determinação de seus estados estacionários, no estudo da estabilidade dos mesmos e na determinação da *razão de reprodutibilidade*. Numericamente, determinamos a região de estabilidade da doença em termos de parâmetros ambientais, e as análises da dinâmica e da sensibilidade dos parâmetros, baseando-nos em dados hipotéticos que simulassem uma região de baixa endemicidade, ou seja, supondo uma prevalência em equilíbrio de aproximadamente 4 %.

Os estudos mostraram que a *razão de reprodutibilidade* do Modelo 2 é maior que a do Modelo 1, o mesmo ocorrendo com a região de estabilidade da doença, independente dos parâmetros. Isso significa que o Modelo 2 explica melhor a forte estabilidade da esquistossomose que o Modelo 1, ou seja, indica que a imunidade pode ser o fator preponderante no controle da transmissão, justificando a distribuição binomial negativa da carga parasitária dos indivíduos infectados, responsável pela manutenção da doença. Além disso, a determinação da *razão de reprodutibilidade* é fundamental para a escolha da melhor estratégia de controle a ser adotada. Nosso modelo mostrou que esta razão diminui com a diminuição das taxas de infecção (homem e/ou caramujo) e com o aumento das taxas de mortalidade (caramujos e/ou parasitas), o que é condizente com o que ocorre na prática. Porém, a análise de sensibilidade dos parâmetros mostrou que a eficácia do mecanismo de ação depende do número médio de cercárias que consegue penetrar em cada indivíduo por evento infeccioso (\bar{b}) e da prevalência da região em estudo. Assim, segundo o Modelo 2, se $\bar{b} = 1$, então o esforço mais efetivo para o controle da doença se dá na ação sobre os caramujos, tanto

reduzindo as taxas de infecção (proteção e saneamento) quanto aumentando as taxas de mortalidade (moluscicidas). Se $\bar{b} = 21$, então a estratégia mais eficaz é a ação sobre a população humana, através do aumento da taxa de mortalidade dos parasitas adultos (quimioterapia) e da redução das taxas de infecção (proteção e saneamento). Os resultados são independentes da prevalência. No entanto, no Modelo 1 as prevalências influenciam o resultado quando $\bar{b} = 1$. Assim, em regiões de baixa endemicidade, o resultado obtido foi o mesmo do Modelo 2, porém, se a prevalência é de 80 %, os parâmetros mais sensíveis são λ_0 e μ_ω , indicando que a proteção dos indivíduos e a quimioterapia trarão melhores resultados. Isso se dá pelas hipóteses dos modelos, ou seja, como no Modelo 1 a imunidade depende de fatores ambientais, surge a necessidade de um aumento na força de infecção para elevar a prevalência quando \bar{b} é pequeno, o que não ocorre no Modelo 2, pelo fato da imunidade não depender do meio ambiente.

Baseados nestes estudos, introduzimos dois mecanismos de ação de vacinas às duas variantes do modelo. No primeiro (Estratégia 1) a vacina confere proteção aos indivíduos e no segundo (Estratégia 2), indiretamente aos caramujos. Os estudos realizados foram semelhantes ao do modelo sem vacinação, porém, neste caso, estudamos também o impacto da vacinação sobre a *razão de reprodutibilidade* (R_θ e R_δ) e sobre as soluções de equilíbrio dos modelos. Estes estudos mostraram que é possível erradicar a doença com a vacinação, porém esta erradicação depende não apenas da taxa de vacinação e da eficácia da vacina (redução na aquisição de parasitas e na força de infecção), como também de parâmetros ambientais e daqueles relacionados à imunidade. Como a região de variação destes parâmetros é grande, principalmente quando consideramos que a imunidade não depende de fatores ambientais (Modelo 2), notamos que a vacina, por si só, dificilmente erradicará a doença. Isso é coerente com o que se espera na prática, não só pela grande diversidade de fatores que influenciam na transmissão e manutenção da doença, como também pelas características da vacina, que age apenas parcialmente, não conferindo proteção total aos animais vacinados. Todavia, a análise de sensibilidade dos parâmetros fornece subsídios importantes para a escolha de estratégias conjuntas entre vacinação, tratamento e saneamento básico para cada região, as quais favorecerão o controle e a possível erradicação da doença. O melhor mecanismo de ação da vacina também é indicado por este estudo, o qual mostrou que as hipóteses relativas à imunidade também influenciam os resultados.

O estudo da vacinação sobre o padrão das soluções de equilíbrio e das soluções dinâmicas dos modelos indicaram que, diante de uma vacina e de um programa de vacinação suficientemente eficazes, obtemos a redução da carga parasitária média na população e da fração de indivíduos infectados, mesmo em regiões de alta endemicidade, o que é de grande interesse para as populações que convivem com a doença nas formas graves e agudas.

O caráter genérico do modelo possibilita o seu uso nas mais diversas regiões endêmicas, sendo que a existência de dados permite o ajuste de seus parâmetros e, conseqüentemente, a obtenção de informações

mais precisas sobre as características da doença na região em estudo, e quais os mecanismos de controle mais eficazes para seu controle.

Tendo em vista que a esquistossomose é uma doença que apresenta características peculiares em cada região onde está instalada, acreditamos que o modelo proposto, apesar das limitações incorporadas para tornar seu estudo possível, contribuiu não só para aumentar a compreensão destas características, como também para apontar possibilidades para o seu controle e predizer as condições para o sucesso de um programa de vacinação.

Como metas futuras, pretendemos realizar o ajuste de seus parâmetros e estudar um modelo que leve em conta o espalhamento geográfico da doença e os fenômenos de migração.

Bibliografia

- [1] Anderson, R. M. e May, R. M. (1991). *Infectious Diseases of Human. Dynamics and Control*. Oxford University Press. Oxford, N.Y., Tokio.
- [2] Barbosa, F. S. (1981). Importância Sócio-Econômica da Esquistossomose. Em: *Situação e Perspectivas do Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Ed. Univers. Brasília : 67-72.
- [3] Leite, M. B. F. (1999). Heterogeneidade Populacional e Fatores Abióticos na Dinâmica de uma Epidemia. *Tese de Doutorado*. UNICAMP/IMECC.
- [4] Bradley, D. J. e May, R. M. (1978). Consequences of Helminth Aggregation of the Dynamics of Shistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **72** (3) : 262-273.
- [5] Camargo, S. (1981). Xistosomose no Brasil: Resumo Histórico. Em: *Situação e Perspectivas do Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Ed. Univers. Brasília : 73-85.
- [6] Capron, A. (1998). Schistosomiasis: Forty Years 'War on the Worm. *Parasitology Today* **14** (10) : 379-384.
- [7] Capron, A., Riveau, G. and Capron, M. (1999). Vaccine Strategies Against Schistosomiasis from Concepts to Clinical Trials. *Abstracts from the VII International Symposium on Schistosomiasis - Rio de Janeiro (RJ)*, Pág. 22.
- [8] Chan, M. S. ; Guyatt, H. L. ; Bundy, D. A. P. ; Booth, M. ; Fulford, A. J. C. and Medley, G. F. (1995). The development of an age structured model for schistosomiasis transmission dynamics and control and its validation for *Schistosoma mansoni* . *Epidemiol. Infect.* **115** : 325-344.
- [9] Chan, M. S. ; Woolhouse, M. E. J. and Bundy, D. A. P. (1997). Human schistosomiasis: potential long term consequences of vaccination programmes. *Vaccine* **15** (14) : 1545-1550.

- [10] Chan, M. S. and Isham, V. S. (1998). A stochastic model of schistosomiasis immuno-epidemiology. **Mathematical Biosciences** 151 : 179-198.
- [11] Cheever, A. W. (1968). A quantitative post-mortem study of schistosomiasis mansoni in man. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 17 : 38-64.
- [12] Clegg, J. A. ; Smithers, S. R. and Terry, R. J. (1971). Concomitant Immunity and Host Antigens associated with Schistosomiasis. **Int. Jour. Parasitol.** 1 : 43-49.
- [13] Cox D. R. and Miller, H. D. (1972). The Theory of Stochastic Processes. **Chapman and Hall LTD.**
- [14] Cox, F. E. G. (1997). Designer Vaccines for Parasitic Diseases. **Int. Jour. Parasitol.** 27 (10) : 1147-1157.
- [15] Edelstein-Keshet, L. (1988). Mathematical Models in Biology. **Randon House, Inc., N.Y.**
- [16] Feldmeier, H. ; Daccal, R. C. ; Martins, M. J. ; Soares, V. e Martins, R. . Genital Manifestations of Schistosomiasis mansoni in Women: Important but Neglected. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 93, **Suppl. I** : 127-133.
- [17] Frank, P. M. (1978). Introduction to System Sensitivity Theory. **New York: Academic Press.**
- [18] Gryseels, B. (1996). Uncertainties in the Epidemiology and Control of Schistosomiasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** , 55 (5) : 103-108.
- [19] Gryseels, B. and Vlas, S. J. (1996). Worm Burdens in Schistosome Infections. **Parasitology Today** 12 (3) : 115-119.
- [20] Guyatt, H. (1998). Different approaches to Modelling the Cost-effectiveness of Schistosomiasis Control. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 93, **Suppl. I** : 75-84.
- [21] Holford, T. R. and Hardy, R. J. (1976). A stochastic model for the analysis af age-specific prevalence curves in schistosomiasis. **J. Chron. Dis.** 29 : 445-458.
- [22] Kabatereine, N. B., Vennervald, B. J., Ouma, J. H., Kemijumb, J., Butterworth, A. E., Dunne, D. W. and Fulford, A. J. C. (1999). Adult resistance to schistosomiasis mansoni: age-dependence of reinfection remains constant in communities with diverse exposure patterns. **Parasitology** 118 : 101-105.
- [23] Katz, N. e Pellegrino, J. . Esquistossomose Mansônica. Patogenia. Clínica. Imunidade. Diagnóstico. Tratamento. **Cap. IV** : IV 1-IV 24.

- [24] Katz, N. (1998). Schistosomiasis Control in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 93, Suppl. I : 33-35.
- [25] Lambertucci, J. R. ; Rayes, A. A. M. ; Serufo, J. C. ; Gerspacher-Lara, R. ; Brasileiro-Filho, G. ; Teixeira, R. ; Antunes, C. M. F. ; Goes, A. M. ; Coelho, P. M. Z. . Schistosomiasis and Associated Infections. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 93, Suppl. I : 135-139.
- [26] Macdonald, G. (1965). The dynamics of helminth infections, with special reference to schistosomiasis. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.** 59 (5) : 489-506.
- [27] Martin, R. H. Jr. (1978). Asymptotic Stability and Critical Points for Non Linear Quasimonotone Parabolic Systems. **Journal of Differential Equations** 30 :391-423 .
- [28] May, R. (1973). Stability and Complexity in Model Ecosystems. **Princeton University Press**, N.J.
- [29] May, R. M. (1977). Togetherness among Schistosomes: Its Effects on the Dynamics of the Infection. **Mathematical Biosciences** 35 : 301-343.
- [30] Modha, J. ; Redman, C. A. ; Thornhill, J. A. e Kusel, J. R. . Schistosomes: Unanswered Questions on the Basic Biology of the Host-Parasite Relationship. **Parasitology Today**, 14 (10) : 396-401.
- [31] Näsell, I. and Hirsch, W. M. (1973). The Transmission Dynamics of Schistosomiasis. **Comm. Pure App. Math.** 26 : 395-453.
- [32] Näsell, I. (1976). A Hybrid Model of Schistosomiasis with Snail Latency . **Theor. Pop. Biol.** 10 : 47-69.
- [33] Näsell, I. (1976). On Eradication of Schistosomiasis. **Theor. Pop. Biol.** 10 :133-144.
- [34] Näsell, I. (1977). On Transmission and Control of Schistosomiasis, with Comments on Macdonald's Model. **Theor. Pop. Biol.** 12 : 335-365.
- [35] Press, W. H., Flannery, B. P. , Teukolsky, S. A. e Vetterling, W. T. (1989). Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing (FORTRAN version). **Cambridge University Press**.
- [36] Ruggiero, Márcia A. G. e Lopes, Vera L. R. (1992). Cálculo Numérico-Aspectos Teóricos e Computacionais. **Makron books**.
- [37] Terry, R. J. (1994). Human Immunity to Schistosomes: Concomitant Immunity? **Parasitology Today** 10 (10) : 377-378.

- [38] Yang, H. M. ; Coutinho, F. A. B. and Massad, E. (1995). Modeling the role of immunity in macroparasite infections. **Jour. Biol. Systems** 3 (2) : 379-387.
- [39] Yang, H. M. ; Coutinho, F. A. B. and Massad, E. (1997). Acquired immunity on a schistosomiasis transmission model - fitting the data. **J. Theor. Biol.** 188 : 495-506.
- [40] Yang, H. M. and Coutinho, F. A. B. (1999). Acquired immunity of a schistosomiasis transmission model - analysis of the stabilizing effects. **J. Theor. Biol.** 196 : 473-482.
- [41] Warren, K. S. (1978) The pathology, pathobiology and pathogenesis of schistosomiasis. **Nature** 273 (22) : 609-612.
- [42] WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis (1993). Public health impact of schistosomiasis disease and mortality. **Bull. WHO** , 71 (6) :657-662.
- [43] World Health Organization, **WHO Fact Sheet** 115, May 1996.
- [44] Wilson, R. A. (1980). Introdução à Parasitologia. Ed. USP, vol. 4. São Paulo, Brasil.
- [45] Woolhouse, M. E. J. (1991). On the application of mathematical models of schistosome transmission dynamics. I. Natural transmission (Review). **Acta Tropica** 49 : 241-270.
- [46] Woolhouse, M. E. J. (1992). On the application of mathematical models of schistosome transmission dynamics. II. Control (Review). **Acta Tropica** 50 : 189-204.
- [47] Woolhouse, M. E. J. (1995). Human schistosomiasis: potential consequences of vaccination. **Vaccine** 13 (12) : 1045-1050.
- [48] Woolhouse, M. E. J. (1996). Mathematical models of transmission dynamics and control of schistosomiasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 55 (5) : 144-148.
- [49] Woolhouse, M. E. J. ; Etard, J. F. ; Dietz, K. and Ndhlovu, P. D. (1996). Heterogeneities in schistosome transmission dynamics and control. **Parasitology** 117 : 475-482.

Apêndice A

Neste apêndice apresentamos uma descrição mais detalhada do modelo apresentado no Capítulo 2.

Sejam :

$X_1(t, a)$ a densidade etária da população suscetível no tempo t , com idade a (equivalente à $S'(t, a)$ no modelo do Capítulo 1);

$X_2(t, a)$ a densidade etária da população infectada no tempo t , com idade a , desenvolvendo imunidade (equivalente à $\int_0^{\mathcal{I}} \sum_{k=0}^{\infty} \pi_s(t, a, A, k) dA$ no modelo do capítulo 1, onde \mathcal{I} denota uma idade superior a maior idade possível a todos os indivíduos);

$X_3(t, a)$ a densidade etária da população infectada no tempo t , com idade a e que já desenvolveu imunidade parcial (equivalente à $\int_0^{\mathcal{I}} \sum_{k=0}^{\infty} \pi_c(t, a, A, k) dA$ no modelo do Capítulo 1);

$X_4(t, a)$ a densidade etária da população não infectada, porém com memória imunológica no tempo t e com idade a (equivalente à $\int_0^{\mathcal{I}} \sum_{k=0}^{\infty} \pi_c(t, a, A, 0) dA$ no modelo do Capítulo 1);

$W_2(t, a)$ o número médio de parasitas na população do compartimento $X_2(t, a)$ (equivalente à $\int_0^{\mathcal{I}} \sum_{k=0}^{\infty} k \pi_s(t, a, A, k) dA$ no modelo do Capítulo 1);

$W_3(t, a)$ o número médio de parasitas na população do compartimento $X_3(t, a)$ (equivalente à $\int_0^{\mathcal{I}} \sum_{k=0}^{\infty} k \pi_c(t, a, A, k) dA$ no modelo do Capítulo 1);

$Y_1(t)$ o número médio de caramujos suscetíveis no tempo t ;

$Y_2(t)$ o número médio de caramujos latentes no tempo t ;

$Y_3(t)$ o número médio de caramujos infecciosos no tempo t e

$\lambda_h(t) = \overline{\lambda}_h Y_3(t)$, a força de infecção nos indivíduos suscetíveis e com memória imunológica, onde $\overline{\lambda}_h$ é a taxa per capta de transmissão da doença, considerada constante para fins de simplificação do modelo.

A variação das médias definidas acima culmina no sistema de equações diferenciais apresentado abaixo. Os demais parâmetros são os mesmos definidos no Capítulo 2. Assim, temos:

$$\begin{cases} \frac{\partial X_1}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial X_1}{\partial a}(t, a) = \sigma_1 X_2(t, a) + \nu_2 X_4(t, a) - (\lambda_h(t) + \mu_h) X_1(t, a) \\ \frac{\partial X_2}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial X_2}{\partial a}(t, a) = \lambda_h(t) X_1(t, a) - (\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) X_2(t, a) \\ \frac{\partial X_3}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial X_3}{\partial a}(t, a) = \nu_1 X_2(t, a) + \lambda_h(t) X_4(t, a) - (\sigma_2 + \mu_h) X_3(t, a) \\ \frac{\partial X_4}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial X_4}{\partial a}(t, a) = \sigma_2 X_3(t, a) - (\lambda_h(t) + \nu_2 + \mu_h) X_4(t, a), \end{cases} \quad (4.1)$$

cujas condições iniciais são dadas por

$$X_i(0, a) = X_i^0(a), \quad 1 \leq i \leq 4, \quad (4.2)$$

e as condições de contorno, por

$$\begin{cases} X_1(t, 0) = X_1^0(t) \\ X_i(t, 0) = 0, \quad 2 \leq i \leq 4 \\ X_i(t, \mathcal{T}) = 0, \quad 1 \leq i \leq 4, \end{cases} \quad (4.3)$$

onde \mathcal{T} é o mesmo definido acima e $X_i^0(t)$ denota o número médio de recém-nascidos no tempo t .

Como estamos interessados no estudo assintótico do modelo, integramos em relação à idade, a fim de trabalharmos apenas com a variável temporal. Assim, o sistema torna-se:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{X}_1}{dt}(t) = X_1^0(t) + \sigma_1 \bar{X}_2(t) + \nu_2 \bar{X}_4(t) - (\lambda_h(t) + \mu_h) \bar{X}_1(t) \\ \frac{d\bar{X}_2}{dt}(t) = \lambda_h(t) \bar{X}_1(t) - (\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) \bar{X}_2(t) \\ \frac{d\bar{X}_3}{dt}(t) = \nu_1 \bar{X}_2(t) + \lambda_h(t) \bar{X}_4(t) - (\sigma_2 + \mu_h) \bar{X}_3(t) \\ \frac{d\bar{X}_4}{dt}(t) = \sigma_2 \bar{X}_3(t) - (\lambda_h(t) + \nu_2 + \mu_h) \bar{X}_4(t), \end{cases} \quad (4.4)$$

onde

$$\bar{X}_i(t) = \int_0^{\mathcal{T}} X_i(t, a) da, \quad 1 \leq i \leq 4. \quad (4.5)$$

Por outro lado, a variação do número médio de parasitas na população infectada e da população de caramujos são descritas através dos seguintes sistemas de EDOs:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{W}_2}{dt}(t) = \lambda_{\omega 2}(t) \bar{X}_1(t) + \lambda_{\omega 2}(t) \bar{X}_2(t) - (\mu_{\omega} + \mu_h + \nu_1) \bar{W}_2(t) \\ \frac{d\bar{W}_3}{dt}(t) = \lambda_{\omega 3}(t) \bar{X}_3(t) + \lambda_{\omega 2}(t) \bar{X}_4(t) + \nu_1 \bar{W}_2(t) - (\mu_{\omega} + \mu_h) \bar{W}_3(t) \end{cases}$$

e

$$\begin{cases} \frac{dY_2}{dt}(t) = \lambda_s(t) [N_c - Y_2(t) - Y_3(t)] - (\tau^{-1} + \mu'_s) Y_2(t) \\ \frac{dY_3}{dt}(t) = \tau^{-1} Y_2(t) - \mu''_s Y_3(t), \end{cases}$$

respectivamente, onde

$\overline{W}_i(t) = \int_0^1 W_i(t, a) da$, $1 \leq i \leq 2$, é o número médio de parasitas na população, no tempo t ;

$\lambda_s(t) = \overline{\lambda}_s [\overline{W}_2(t) + \overline{W}_3(t)]$ é a força de infecção dos caramujos, onde $\overline{\lambda}_s$ é a taxa per capta de transmissão da doença, também considerada constante;

$Y_1(t)$ é dado por $N_c - Y_2(t) - Y_3(t)$, sendo que N_c é a população total de caramujos, considerada constante;

$\lambda_{\omega 2}(t) = \overline{b} \lambda_h(t)$ é a taxa de aquisição de parasitas pelos indivíduos do compartimento X_2 , tanto por reinfeção como por infecção dos indivíduos do compartimento X_1 , e também pelos indivíduos do compartimento X_3 , através de reinfeção dos indivíduos do compartimento X_4 e

$\lambda_{\omega 3}(t) = \overline{b} \lambda_1(t)$ é a taxa de aquisição de parasitas pelos indivíduos do compartimento X_3 , através de reinfeção, onde $\lambda_1(t)$ é a taxa de infecção destes indivíduos.

Para fins de simplificação, consideraremos todas as populações normalizadas, ou seja, tomaremos

$$\begin{cases} x_i(t) = \frac{X_i(t)}{N_h}, & 1 \leq i \leq 4 \\ w_i(t) = \frac{\overline{W}_i(t)}{N_h}, & 2 \leq i \leq 3 \\ y_i(t) = \frac{Y_i(t)}{N_c}, & 1 \leq i \leq 3, \end{cases} \quad (4.6)$$

onde N_h é a população total humana, também considerada constante e dada por $N_h = X_1 + X_2 + X_3 + X_4$. N_h constante significa que a taxa de mortalidade humana μ_h é considerada igual à taxa de natalidade. Com esta normalização, as forças de infecção tornam-se

$$\lambda_h(t) = \lambda_0 y_3(t), \quad (4.7)$$

onde $\lambda_0 = \overline{\lambda}_s N_c$, e

$$\lambda_s(t) = \eta [w_2(t) + w_3(t)], \quad (4.8)$$

onde $\eta = \overline{\lambda}_s N_h$.

Assim, o modelo completo que representa a dinâmica da transmissão da doença, envolvendo todas as variáveis e considerando as taxas de transmissão definidas acima, pode ser dado pelo sistema de EDOs:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = \mu_h + \sigma_1 x_2(t) + \nu_2 x_4(t) - [\lambda_h(t) + \mu_h] x_1(t) \\ \dot{x}_2 = \lambda_h(t) x_1(t) - (\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) x_2(t) \\ \dot{x}_3 = \nu_1 x_2(t) + \lambda_h(t) x_4(t) - (\sigma_2 + \mu_h) x_3(t) \\ \dot{x}_4 = \sigma_2 x_3(t) - [\lambda_h(t) + \nu_2 + \mu_h] x_4(t) \\ \dot{w}_2 = \lambda_{\omega 2}(t) x_1(t) + \lambda_{\omega 2}(t) x_2(t) - (\mu_{\omega} + \mu_h + \nu_1) w_2(t) \\ \dot{w}_3 = \lambda_{\omega 3}(t) x_3(t) + \lambda_{\omega 2}(t) x_4(t) + \nu_1 w_2(t) - (\mu_{\omega} + \mu_h) w_3(t) \\ \dot{y}_2 = \lambda_s(t) [1 - y_2(t) - y_3(t)] - (\tau^{-1} + \mu'_s) y_2(t) \\ \dot{y}_3 = \tau^{-1} y_2(t) - \mu''_s y_3(t) , \end{array} \right. \quad (4.9)$$

cujas condições iniciais são dadas por:

$$\left\{ \begin{array}{l} x_i(0) = x_i^0 , \quad 1 \leq i \leq 4 \\ w_i(0) = w_i^0 , \quad 2 \leq i \leq 3 \\ y_i(0) = y_i^0 , \quad 2 \leq i \leq 3 . \end{array} \right. \quad (4.10)$$

Apêndice B

Conjectura 3.2: *Se $R_\theta^* > 1$, então a equação (3.18) possui uma única solução real positiva.*

No caso do Modelo 2, a complexidade das expressões de R_B^* e R_C^* dificulta a verificação, ainda que numérica, da conjectura acima. Podemos mostrar numericamente a veracidade das desigualdades $R_B^* > 1$ e $R_C^* > 1$ para a região de parâmetros considerada, porém o caso $R_B^* > R_C^*$ não é confirmado, comprometendo a unicidade do resultado, caso $R_B^* < R_\theta^* < R_C^*$. Neste caso temos a possibilidade de uma ou três soluções reais positivas para a equação $A y_3^3 + B y_3^2 + C y_3 + D = 0$. No entanto, como em todas as demais possibilidades para R_θ^* , observamos a unicidade de solução real positiva para a equação citada, e o modelo em estudo não apresenta características de bifurcações deste tipo, acreditamos que mesmo ocorrendo $R_B^* < R_\theta^* < R_C^*$, a equação apresentará uma única solução real positiva neste intervalo.

O estudo numérico das relações envolvendo R_B^* e R_C^* são apresentados a seguir.

Temos

$$R_B^* = \frac{(a+g\theta)}{(a+\theta)} \left[\frac{(\mu_h + \nu_1)(1+\Psi)}{\mu_h} + \frac{\bar{b}\eta(\mu_s''\tau+1)[\mu_h(a+fk) + \sigma_2(a+g\nu_1) + f\lambda_1\nu_1](1+\Psi)}{f\mu_s''(\mu_s'\tau+1)(\mu_\omega + \mu_h)\mu_h} \right]$$

e

$$R_C^* = \frac{(a+g\theta)}{(a+\theta)} \left[\frac{[\mu_h(a+fk) + \sigma_2(a+\nu_1) + a\nu_1 + fk\theta](1+\Psi)}{\mu_h(a+fk) + \sigma_2(a+g\nu_1) + f\lambda_1\nu_1} + \frac{\bar{b}\eta(\mu_s''\tau+1)[k(a+g\theta)(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1(fk\theta + a\nu_1)](1+\Psi)}{\mu_s''(\mu_s'\tau+1)(\mu_\omega + \mu_h)[\mu_h(a+fk) + \sigma_2(a+g\nu_1) + f\lambda_1\nu_1]} \right].$$

Assim, $R_B^* > 1$ se, e somente se, $A_B \theta + B_B > 0$, onde

$$\begin{cases} A_B = fk\mu_s''(\mu_s'\tau+1)(\mu_\omega + \mu_h)(\sigma_2 + \mu_h)[g(\mu_h + \nu_1) - \mu_h] + \\ \bar{b}\eta k(\mu_s''\tau+1)[\mu_h(a+fk) + \sigma_2(a+g\nu_1) + f\lambda_1\nu_1][g(\sigma_2 + \mu_h) + f\lambda_1] \\ B_B = a[k(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1\nu_1] \times \\ \{f\nu_1\mu_s''(\mu_s'\tau+1)(\mu_\omega + \mu_h) + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau+1)[\mu_h(a+fk) + \sigma_2(a+g\nu_1) + f\lambda_1\nu_1]\}. \end{cases} \quad (4.11)$$

Como podemos observar, B_B é sempre positivo e, na Figura B.1 abaixo, notamos que A_B é positivo na região de parâmetros considerada, tomando $f = g$ para fins de simplificação. Portanto, temos $R_B^* > 1$

para todo $\theta > 0$.

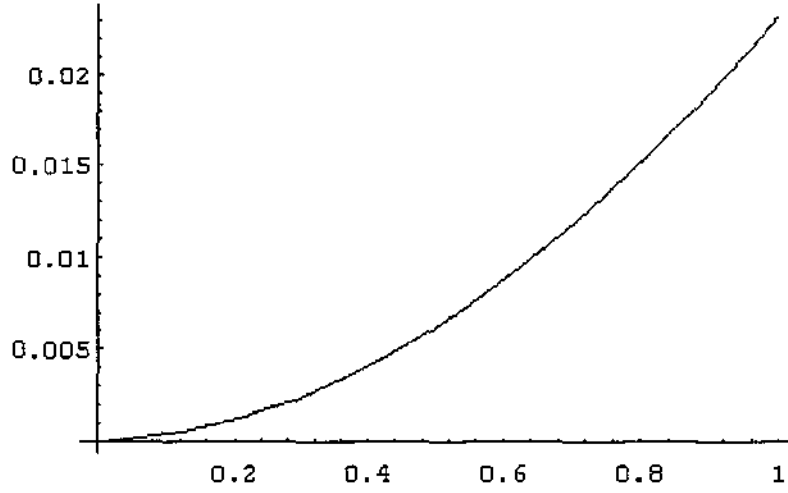


Figura B.1: Gráfico de $A_B(g)$ para $0 \leq g \leq 1$. $A_B(0) = 0$.

Também temos $R_C^* > 1$ se, e somente se, $F_C(g, \theta) = A_C(g) \theta^2 + B_C(g) \theta + C_C(g) > 0$, onde

$$\left\{ \begin{array}{l} A_C = f k^2 \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) [g(\sigma_2 + \mu_h) + f \lambda_1] + \bar{b} \eta k^2 (\mu_s'' \tau + 1) [g(\sigma_2 + \mu_h) + f \lambda_1]^2 \\ B_C = k \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) \{ [\mu_h(a + f k) + \sigma_2(a + \nu_1) + a \nu_1] k [g(\sigma_2 + \mu_h) + f \lambda_1] - \\ [\mu_h(a + f k) + \sigma_2(a + g \nu_1) + f \lambda_1 \nu_1] (\sigma_2 + \mu_h) + a f [k(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1 \nu_1] \} + \\ 2 \bar{b} \eta k a (\mu_s'' \tau + 1) [g(\sigma_2 + \mu_h) + f \lambda_1] [k(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1 \nu_1] \\ C_C = \mu_s'' (\mu_s' \tau + 1) (\mu_\omega + \mu_h) \{ [\mu_h(a + f k) + \sigma_2(a + \nu_1) + a \nu_1] \lambda_1 + \\ k(\sigma_2 + \mu_h) (a - f \lambda_1) + \sigma_2(1 - g) \} a \nu_1 + \bar{b} \eta a^2 (\mu_s'' \tau + 1) [k(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1 \nu_1]^2 \end{array} \right. \quad (4.12)$$

Assim, $A_C > 0$ sempre e fazendo $f = g$, podemos verificar nas Figuras B.2 e B.3 abaixo, que $B_C > 0$ se $0,158056 < g < 1$ e $C_C > 0$ para todo g tal que $0 \leq g \leq 1$.

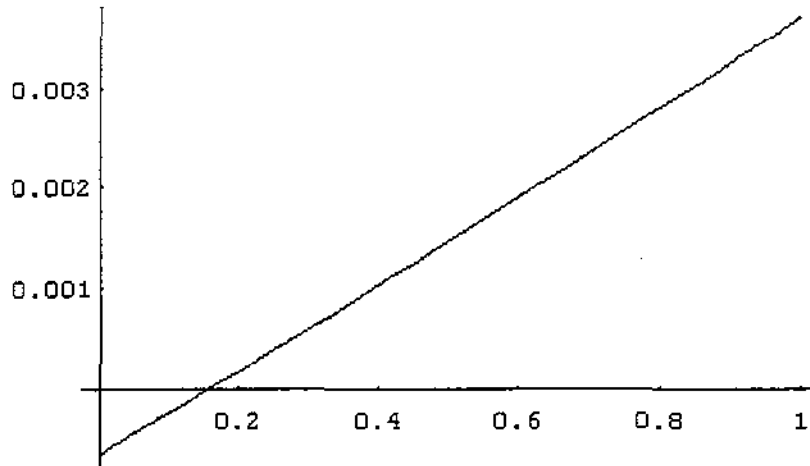


Figura B.2: Gráfico de $B_C(g)$. $B_C = 0$ se $g = 0,158056$.

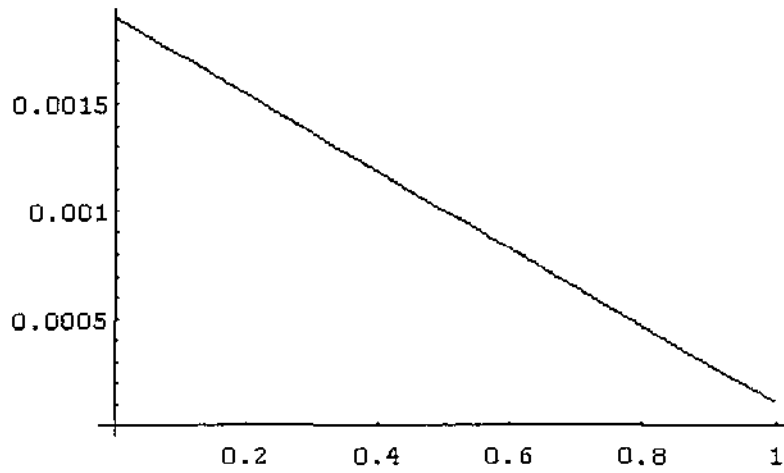


Figura B.3: Gráfico de $C_C(g)$. $C_C = 0$ se $g = 1,0568$.

Portanto, se $g > 0,158056$ então $R_C^* > 1$ para todo $\theta > 0$. Todavia, se $0 < g < 0,158056$, temos $B_C < 0$ e nada podemos afirmar ainda sobre R_C^* . No entanto, por hipótese $R_\theta^* > 1$, o que ocorre se, e somente se,

$$k[(\sigma_2 + \mu_h)(R_0 g - 1) + R_0 \lambda_1 f] \theta + a[k(\sigma_2 + \mu_h)(R_0 - 1) + R_0 \lambda_1 \nu_1] > 0. \quad (4.13)$$

Como o termo independente de θ é positivo ($R_0 > 1$), para que a hipótese seja verdadeira, precisamos encontrar condições apenas sobre o termo dependente, o qual será denotado por A_2 . É fácil vermos que:

- (i) $A_2 > 0$ se $g > g^* = \frac{(\sigma_2 + \mu_h)}{(\lambda_1 \sigma_2 + \mu_h)} R_0^{-1}$, e neste caso temos $R_\theta^* > 1$ para todo $\theta > 0$;
 - (ii) $A_2 < 0$ se $g < g^* = \frac{(\sigma_2 + \mu_h)}{(\lambda_1 \sigma_2 + \mu_h)} R_0^{-1}$, e neste caso temos $R_\theta^* > 1$ se $0 < \theta < \theta^* = \frac{-a[k(\sigma_2 + \mu_h)(R_0 - 1) + R_0 \lambda_1 \nu_1]}{k[(\sigma_2 + \mu_h)(R_0 g - 1) + R_0 \lambda_1 f]}$,
- onde $g^* = 0,944754$ e θ^* cresce com g de acordo com a Figura B.4 abaixo:

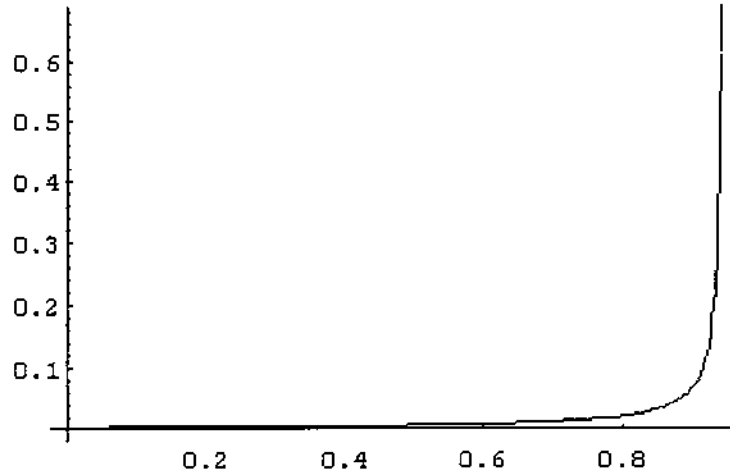


Figura B.4: Gráfico de $\theta^*(g)$, sendo que a assíntota se dá em g^* .

Fazendo um estudo de $F_C(g, \theta)$ para $0 < g < 0,158056$ e $0 < \theta < \theta^*(g^*) = 843,272$ verificamos que $F_C(g, \theta) > 0$ nesta região, conforme mostra a Figura B.5 abaixo.

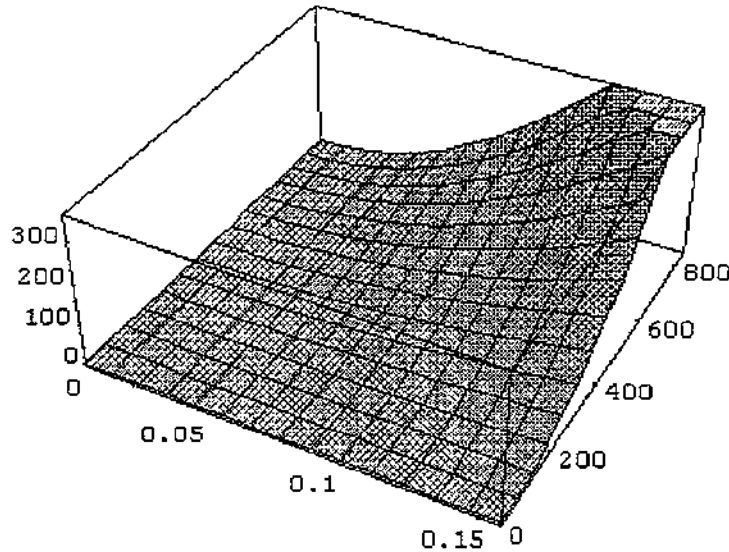


Figura B.5: Gráfico de $F_C(g, \theta)$ para $0 < g < 0,158056$ e $0 < \theta < \theta^*(g^*) = 843,272$.

$$F_2(0,0) = 0,00190563 \text{ e } F_2(0,158056,0) = 0,00162063.$$

Portanto, na região de parâmetros considerada, temos $R_C^* > 1$.

Finalmente, $R_B^* > R_C^*$ se, e somente se, $F(g, \theta) = A(g)\theta + B(g) > 0$, onde

$$\begin{cases} A(g) = -\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\mu_h f k \times \\ \quad \{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h) f + \bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[(\sigma_2 + \mu_h)g + f\lambda_1]\} \\ \\ B(g) = \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\{f\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\nu_1 \times \\ \quad [(\nu_1 + \mu_h)f\lambda_1 + \mu_h(fk + \sigma_2(g - \nu_1)) + \sigma_2(a + g\nu_1)]\} + \\ \quad \mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)\bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1) \times \\ \quad \{[\mu_h(a + fk) + \sigma_2(a + g\nu_1) + f\lambda_1\nu_1]^2 - f\mu_h a[(\sigma_2 + \mu_h)k + \lambda_1\nu_1]\} . \end{cases}$$

Como vimos anteriormente, temos duas regiões possíveis para os parâmetros g e θ , ou seja, temos $g > g^* = 0,944754$ e $\theta > 0$ qualquer, ou $0 < g < g^*$ e $0 < \theta < \theta^*(g^*) = 843.272$. Os gráficos de $F_C(g, \theta)$ nestas duas regiões podem ser vistos nas Figuras B.6 e B.7 abaixo.

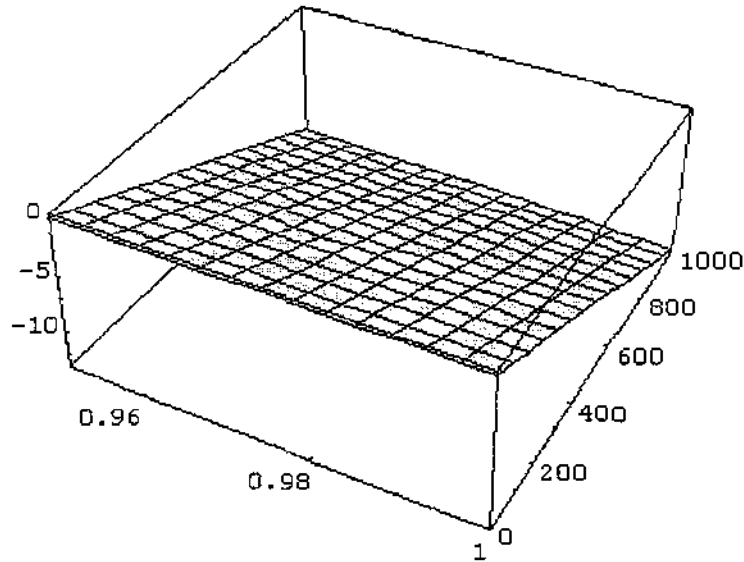


Figura B.6: Gráfico de $F_C(g, \theta)$ para $0,95 \leq g \leq 1$ e $0 \leq \theta \leq 1000$.

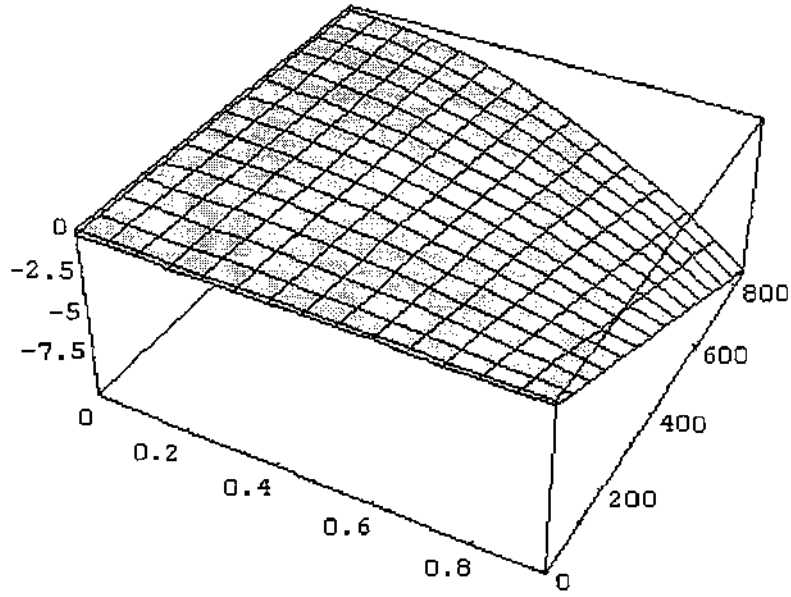


Figura B.7: Gráfico de $F_C(g, \theta)$ para $0 \leq g \leq 0,9447$ e $0 \leq \theta \leq 843$.

Como podemos observar nas Figuras B.6 e B.7 acima, $F_C(g, \theta) < 0$ na região de parâmetros considerada, o que implica que nesta região, temos $R_B^* < R_C^*$.