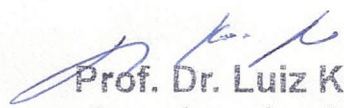


ERRATA nos 2 exemplares da dissertação do aluno Marcio Rodrigues Sabino
Em folha ii:

Onde se lê:	
Área de concentração: Biomatemática	Desconsidere
Programa de Pós-Graduação: Mestrado em Matemática Aplicada	Leia-se: Programa de Pós-Graduação – Matemática Aplicada


Prof. Dr. Luiz Koodi Hotta
Coordenador CPG/MECC
Matric. 042471 - UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

Departamento de Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado

**Efeitos da Vacinação e do Tratamento
na Dinâmica da Transmissão da
Tuberculose**

por

Marcio Rodrigues Sabino

Mestrado em Matemática Aplicada - Campinas - SP

Orientador: Prof. Dr. Hyun Mo Yang

Coorientadora: Profa. Dra. Silvia Martorano Raimundo

Apoio financeiro: FAPESP (Projeto temático)

Efeitos da Vacinação e do Tratamento na Dinâmica da Transmissão da Tuberculose

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por **Marcio Rodrigues Sabino** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 17 de Maio de 2011.



Prof. Dr. Hyun-Mo Yang

Orientador



Profa. Dra. Silvia Martorano Raimundo

Coorientadora

Banca examinadora:

Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC/UNICAMP)

Prof. Dr. Saulo Duarte Passos (FMJ)

Profa. Dra. Sidineia Barrozo (IQ/UNESP)

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Matemática Aplicada**.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**
Bibliotecária: Maria Fabiana Bezerra Müller – CRB8 / 6162

Sabino, Marcio Rodrigues

Sa13e Efeitos da vacinação e do tratamento na dinâmica da transmissão da
tuberculose/Marcio Rodrigues Sabino-- Campinas, [S.P. : s.n.], 2011.

Orientador : Hyun Mo Yang.

Coorientador: Silvia Martorano Raimundo.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1.Epidemiologia - Matemática. 2.Modelos matemáticos.
3.Tuberculose. 4.Doenças transmissíveis. 5.Vacinas de DNA.
I. Hyun, Mo Yang, 1959-. II.Raimundo, Silvia Martorano.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática,
Estatística e Computação Científica. III. Título.

Título em inglês: Effect of the vaccination and treatment on the dynamics of transmission of tuberculosis

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1.Epidemiology – Mathematics. 2.Mathematical models. 3.Tuberculosis. 4.Infectious diseases. 5.DNA vaccines

Área de concentração: Biomatemática

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora: Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC – UNICAMP)
 Profª. Dra. Sidineia Barrozo (IQ – UNESP)
 Prof. Dr. Saulo Duarte Passos (FMJ)

Data da defesa: 17/05/2011

Programa de Pós-Graduação: Mestrado em Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado defendida em 17 de maio de 2011 e aprovada

Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



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



Prof.(a). Dr(a). SIDINEIA BARROZO



Prof.(a). Dr(a). SAULO DUARTE PASSOS

Aos meus pais...

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Lázaro e Maria Lúcia que são a minha base, que me apoiaram, incondicionalmente, em todas as decisões, em todos os momentos. Vocês foram e continuam sendo meus melhores professores, me inspiram e fortalecem, muito obrigado.

Ao meu irmão Bruno, pelo carinho, apoio, incentivo e brincadeiras.

Ao meu orientador, Hyun Mo Yang, e à minha coorientadora, Silvia Martorano Raimundo pela paciência, dedicação, profissionalismo e principalmente, por todo o conhecimento e crescimento transmitidos durante este período de iniciação científica e elaboração da dissertação de mestrado.

Ao Dr. Saulo Duarte Passos e à professora Dra. Sidinéia Barrozo, pelas sugestões e contribuições para o aprimoramento deste trabalho.

Ao Dr. Fernando Fiuza de Melo, por ter me recebido diversas vezes em sua residência com tanta atenção e prestatividade, suas contribuições foram de grande valor para a composição deste trabalho.

Aos secretários da SPG, Tânia, Livia e Ednaldo, pela disposição e prestatividade em esclarecer minhas inúmeras dúvidas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro.

Aos meus sempre presentes amigos Dudas, Amandika, Son, Nanica e Cecel, que sempre

me trouxe a sensação “família”.

Aos colegas e amigos do Laboratório Epifisma: Roberta, Cíntia, Andressa, Licia, Márcio Diniz, Salvador, Jonas, Norberto, Ângelo, Lorena, com quem compartilhei idéias sobre epidemiologia e muitas piadas. Vocês contribuíram diretamente para a realização deste trabalho.

Aos amigos de graduação que ainda hoje temos contato e que me apoiaram nesta jornada com muita ironia: Fabis, Felipets, Afuso, Claudião, Paxá, Gordinho, Pior e Clebson.

Aos amigos de mestrado, Kênia, Van, Marcos e Piu-Piu pela ajuda nas noites em claro estudando para as disciplinas.

Aos grandes amigos Fernando, Fabiano, Ruben e Pastel, que nas alegrias e tristezas, angústias e desabafos, sempre estiveram presentes para dar uma palavra de incentivo e um sorriso de deboche.

À todas as facetas que passaram pela H2 incluindo, Rogerião, Danúbia, Pedrão, Felipe, Juliano, Kari, Carito, Nats, Anita e agregados.

Aos colegas e amigos Colombianos, os quais não citarei todos os nomes devidos a grande quantidade, mas que sempre tornaram o meu ambiente agradável.

Às amigas Denise e Maritje que muito me ajudaram em um momento muito difícil com presença, broncas, amizade além de me transmitirem paz e alegria.

Aos meus familiares que sempre me apoiaram mesmo distantes.

E, sobre tudo e todos, agradeço a Deus, que me consolou nos momentos difíceis, fortaleceu meu espírito, renovou minhas esperanças e jamais fechou uma porta sem antes abrir uma outra.

*“Porque todo o que é nascido de Deus vence o mundo; e esta é a vitória que vence o mundo: a nossa fé”.
(I João 5-4)*

RESUMO

O interesse em modelar a dinâmica de transmissão da Tuberculose (TB) é principalmente pelo fato de que a TB representa um grande problema de Saúde Pública em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a TB é a principal causa de mortalidade por doenças infecciosas, sendo responsável por mais de 2 milhões de óbitos a cada ano (WHO, 2007). Outro motivo, muito importante desse estudo é o fato da descoberta da “vacina gênica (ou vacina de DNA)” pelo grupo de pesquisas do pesquisador Célio Lopes Silva, coordenador do Laboratório de Vacinas Gênicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. A vacina, ainda em fase de experimento e padronização, pode se tornar a maior promessa de combate a doenças infecciosas para as quais até hoje não existe prevenção segura, como é o caso da TB .

Neste trabalho apresentam-se estudos epidemiológicos da TB , as principais características da ação da vacina na epidemiologia da doença e, posteriormente, a formulação de um modelo matemático para descrever a dinâmica da transmissão da TB usando a vacina gênica como estratégia de controle da doença. A suposição básica do modelo é que a vacinação é adotada não somente como proteção para os indivíduos suscetíveis, mas também como tratamento para os indivíduos infectados e infecciosos. Apresenta-se uma análise do modelo geral determinando-se os pontos de equilíbrio do sistema e as condições de estabilidade destes pontos: analiticamente para o equilíbrio trivial, e numericamente, para o equilíbrio não trivial. Através de uma simplificação do modelo geral, foi também possível mostrar analiticamente a estabilidade global dos pontos de equilíbrio trivial e não trivial através da função de Lyapunov. Foram estimados alguns parâmetros do modelo, utilizando-se os dados que descrevem o cenário da TB no Brasil entre 1980 e 2007. Por fim, através deste ajuste, determinou-se os valores críticos de vacinação para o controle da doença.

ABSTRACT

The interest in modeling the transmission dynamics of the Tuberculosis(*TB*) is mainly due to the fact that *TB* is a major public health problem worldwide. According to World Health Organisation, *TB* is the leading cause of mortality from infectious diseases, accounting for more than 2 million deaths each year (WHO, 2007). Another reason, very important to this study is the discovery of “genetic vaccines” (or “DNA vaccine”) by the research group of the researcher Celio Lopes Silva, coordinator of the Laboratory of genetic vaccines of the Faculty of Medicine of Ribeirao Preto, USP. The vaccine, still under experimentation and standardization, is a great promise for combating infectious diseases for which today there is no safe prevention, such as *TB*.

This work presents epidemiological studies of *TB*, the main characteristics of the action of the vaccine on the epidemiology of the disease and then, a mathematical model formulation to describe the dynamics of *TB* transmission by using the genetic vaccine as a strategy for disease control. The basic assumption of the model is that vaccination is adopted not only as protection for susceptible individuals, but also as a treatment for infected and infectious individuals. An analysis of the general model is presented, by determining the equilibrium points of the system and the conditions of stability of these points: analytically for the trivial equilibrium point, and numerically for the endemic equilibrium point. By simplifying the general model, it was also possible to show analytically the global stability of the trivial and nontrivial equilibrium points with Lyapunov functions. Were estimated parameters of the model, using the data describing the scenario of *TB* in Brazil between 1980 and 2007.

Finally, with these settings, critical values of vaccination for disease control were determined.

SUMÁRIO

1	Introdução	1
2	Sobre a Tuberculose	5
2.1	Histórico	5
2.2	A doença	6
2.3	Imunologia	7
2.4	Prevenção e Tratamento	8
2.5	Vacina Gênica	10
3	Formulação do Modelo	13
4	Análise do Modelo	21
4.1	Ponto de Equilíbrio Trivial	21
4.1.1	Número de Reprodutibilidade	22
4.1.2	Estabilidade Local do Ponto de Equilíbrio Trivial	22
4.1.3	Estabilidade Global do Ponto de Equilíbrio Trivial	24
4.2	Ponto de Equilíbrio Não Trivial	25
4.2.1	Estabilidade Local do Ponto de Equilíbrio não Trivial	27

5	Simplificação do Modelo	29
5.1	Análise do Modelo Simplificado	31
5.1.1	Ponto de Equilíbrio Trivial	36
5.1.2	Ponto de Equilíbrio não Trivial	36
5.1.3	O Número de Reprodutibilidade	39
5.1.4	Estabilidade Global do Equilíbrio Livre da Doença	41
5.1.5	Estabilidade Global do Equilíbrio Endêmico	45
6	Análises de Sensibilidade dos Parâmetros do Modelo	53
6.1	Estimando Parâmetros	56
6.1.1	Taxa Π	56
6.1.2	Múltiplos parâmetros: β , ν e σ	58
6.2	O Número de Reprodutibilidade	62
6.3	Vacinação Crítica	64
6.4	Vacinação Crítica como Proteção	64
6.4.1	Proteção Permanente pela Vacina Gênica: $\gamma = 0$	66
6.5	Vacinação ν_{crit} em Função de outras taxas vacinais Concomitantes	69
6.6	Vacinação Crítica para as Classes dos Latentes	70
6.7	Vacinação Crítica como Tratamento	72
7	Conclusões Finais	73
A	Teoremas e Definições Auxiliares	77
A.1	Estabilidade Global	77
A.2	Definição de uma M-Matriz	78
A.3	Definição de Matriz Metzler	79
A.4	Raio Espectral	79
A.5	Coefficientes em uma Equação Característica	80
A.6	Inversa de uma Matriz por Blocos	80
A.7	La salle Lyapunov	80
A.8	Círculos de Gerschgorin	81

A.9 Critério de Estabilidade de Routh-Hurwitz	81
A.10 Regra de Cramer	82
A.11 Algoritmo Nelder-Mead	83
B Apoio na Obtenção das Funções de Lyapunov	85
B.1 Região Invariante	85
B.2 Definindo a Função de Lyapunov para $R_{vac2} > 1$	86
B.3 Inequações	90

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

Desde a obra *Epidemia* de Hipócrates (458-377 a.C.), a epidemia de doenças infecciosas e a mortalidade humana vêm atraindo a atenção de pesquisadores [1], [2]. Em 1840, o médico patologista e anatomista alemão Henle (1809-1885) propôs a famosa Teoria dos Germes e, posteriormente, Pasteur (1827-1875) e Kock (1843-1910) estabeleceram os procedimentos necessários para prová-la. A partir disto, os cientistas biomédicos começaram a se preocupar em desenvolver conceitos rigorosos baseados no agente etiológico, na epidemiologia quantitativa e nas medidas terapêuticas e preventivas, ambas do ponto de vista do indivíduo doente e de comunidade [1].

Foi também Kock, em 1882, quem descobriu o bacilo da Tuberculose (*TB*). Além de cultivá-lo fora do organismo humano, conseguiu provocar a doença em animais com o produto dessa cultura. Postulou, então, as exigências que julgava necessárias para a demonstração da etiologia bacteriana de qualquer doença: isolar o microrganismo em culturas puras, inoculá-lo em animais de experiência e produzir uma doença cujos sintomas e lesões fossem idênticas ou equiparáveis às da doença “típica” no homem [3].

Em oposição às descrições puramente empíricas, ocorreu o desenvolvimento de teorias matemáticas para fenômenos em larga escala. No início do século XX, o médico britânico

Sir Ronald Ross (1857-1932), ao estudar a dinâmica de transmissão da malária, formulou a hipótese da existência de um limiar de densidade de mosquitos abaixo do qual ocorreria a extinção natural da doença [4]. Em 1926, Kermack e McKendrick publicaram artigos sobre modelos epidêmicos e obtiveram o resultado de limiar, o qual diz que a densidade de indivíduos suscetíveis deve exceder um valor crítico para uma epidemia estabelecer-se na população [4], [5].

Estudos recentes em epidemiologia matemática têm desenvolvido temas como aplicações de teoria de controle em modelos epidêmicos, espalhamento espacial de doenças, investigação de mecanismos de sazonalidade de epidemias, teoria do limiar em modelos estocásticos e determinísticos mais complexos, além de outros [4].

O interesse em modelar a *TB* é por esta representar um grande problema na Saúde Pública em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a *TB* é a principal causa de mortalidade por doença infecciosa, sendo responsável pela morte de mais de 2 milhões de pessoas anualmente (World Health Organization (WHO), 2007).

De acordo com o relatório de Controle Global da Tuberculose 2009, apresentado no 3º Fórum Stop TB, 22 países concentravam 80% dos casos de tuberculose no mundo em 2007. Nos últimos três anos o Brasil, que passou da 14ª para 16ª posição no ranking, registrou aproximadamente 75 mil casos novos, com uma média de 48 casos por 100 mil habitantes e 4500 mortes pela doença [6].

Outro motivo, muito importante, é o fato da criação da promissora “vacina gênica (ou vacina de DNA)” pelo grupo de pesquisas coordenado por Célio Lopes Silva, do Laboratório de Vacinas Gênicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. A vacina, ainda em fase de experimento e padronização, pode se tornar a maior promessa de combate a doenças infecciosas para as quais até hoje não existe prevenção segura, como o caso da *TB* [7], [8].

Existiu uma forte e antiga relação da *TB* com a literatura onde muitos poetas brasileiros morreram em consequência da doença. O poeta Manuel Bandeira, que sofreu com a doença por anos, escreveu o seguinte poema:

Pneumotórax

Febre, hemoptise, dispnéia e suores noturnos.

A vida inteira que podia ter sido e que não foi.

Tosse, tosse, tosse.

Mandou chamar o médico:

- Diga trinta e três.

- Trinta e três . . . trinta e três . . . trinta e três . . .

- Respire.

.....

- O senhor tem uma escavação no pulmão esquerdo e o pulmão direito infiltrado.

- Então, doutor, não é possível tentar o pneumotórax?

- Não. A única coisa a fazer é tocar um tango argentino.

A última frase do poema é de certa forma forte pois pode-se entender o “tango argentino” como uma entrega ao drama da doença. Hoje, porém, de forma mais otimista, podemos interpretar isso como enfrentar a doença ao som de uma boa música pois, sim, existe a cura e também pesquisas avançadas sendo desenvolvidas em novos medicamentos como a vacina gênica.

No presente capítulo, apresentam-se uma breve introdução histórica da *TB*, a motivação e o interesse em modelar tal doença. No capítulo 2, apresentam-se estudos biológicos sobre a *TB* e as principais características da ação da vacina na epidemiologia da doença. No capítulo 3, desenvolve-se a formulação do modelo matemático envolvendo o estudo da dinâmica de transmissão da *TB*, levando-se em consideração o contágio, a evolução e desenvolvimento da doença sob o ponto de vista epidemiológico e a inserção da estratégia de vacinação, que pode atuar como uma proteção para os indivíduos suscetíveis e tratamento para os indivíduos infectados e infecciosos. No capítulo 4, analisa-se o modelo proposto determinando-se os pontos de equilíbrio e as condições de estabilidade, analiticamente para o equilíbrio trivial e numericamente para o equilíbrio não trivial. No capítulo 5, propõe-se uma simplificação no modelo original, provando-se analiticamente a estabilidade global dos pontos de equilíbrio

trivial e não trivial através de funções de Lyapunov. No capítulo 6, apresentam-se um estudo sobre a influência exercida pelas taxas vacinais inseridas na dinâmica do modelo proposto interpretando-as biologicamente e as simulações numéricas realizando estimativas de parâmetros e análises qualitativas do modelo proposto. Por fim, apresenta-se a conclusão no capítulo 7.

CAPÍTULO 2

SOBRE A TUBERCULOSE

2.1 Histórico

A *TB*, conhecida antigamente por “peste cinzenta” e também por tísica pulmonar, é uma das doenças infecciosas mais antigas, afetando o homem desde a pré-história. Existem registros arqueológicos da doença entre diversos povos da Antiguidade, como nas múmias egípcias, onde foram encontradas lesões que sugeriam a doença na coluna espinhal, conhecida como Mal de Pott [9], [10].

No Brasil, alguns colonizadores jesuítas chegavam doentes, mantinham contato permanente com os índios e infectavam dezenas de nativos. Acredita-se que o padre Manuel da Nóbrega, que chegou ao Brasil em 1549, tenha sido o primeiro morador ilustre do país a morrer da doença [10]. Durante o século XIX a epidemia tornou-se muito comum nas grandes cidades brasileiras com a urbanização. Estimativas apontam que a mortalidade por tuberculose no Brasil, em 1855, era de 1/150 habitantes [11].

Apesar de ser uma doença com um potencial alto para sua prevenção e cura, a *TB* é ainda hoje um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. No mundo, estima-se em 2 bilhões o número de pessoas que apresentam infecção tuberculosa latente e que, anualmente, ocorram cerca de 8,8 milhões de casos novos, o que

é maior que qualquer outra doença infecciosa bacteriana. No Brasil registra-se em torno de 75.000 casos e 4.500 óbitos, a cada ano. Como a infecção pelo HIV tem efeito imunossupressor e predispõe o indivíduo infectado a desenvolver as infecções oportunistas, a epidemia de HIV, entre outras consequências, levou ao crescimento dos casos de *TB* em muitos países [6], [12].

Dr. Fernando Fiuza, médico e pesquisador do instituto Clemente Ferreira de São Paulo, afirmava na década de 90 que a *TB* no Brasil não estava restrita apenas a aidéticos, e com esse argumento alertava as autoridades de saúde pública para o problema. Na época disse ironizando, “Ainda bem que teve AIDS nos EUA” (folha de São Paulo, 23/05/1993), pelo grande investimento dado a doença acarretando, paralelamente, a uma atenção maior à *TB*.

No Fórum Stop TB realizado no Rio de Janeiro em 2009, o diretor executivo do Fundo Global de Luta contra a Aids, Tuberculose e Malária, Michel Kazatchkine, declarou-se “impressionado” ao saber que, apesar da crise financeira mundial, o governo brasileiro iria manter os investimentos no controle da *TB*. “Os governos deveriam entender que saúde é investimento, não gasto. O investimento em saúde é o investimento de longo prazo para o crescimento de todos os países”, disse.

2.2 A doença

A *TB* é uma doença infecciosa e contagiosa, causada pelo microrganismo *Mycobacterium tuberculosis* (*MTB*), também denominado por bacilo de Koch (BK). O termo *Mycobacterium*, derivado do grego (myces = fungo) deve-se à sua característica de espalhar-se difusamente em seu crescimento nos meios de cultura, de forma semelhante a um fungo.

O bacilo da *TB* é aeróbio estrito, ou seja, necessita de oxigênio para sua vida e multiplicação, tem crescimento e duplicação lentos, não forma esporos e não produz toxina. Ele é capaz de sobreviver e multiplicar-se no interior de fagócitos (intracelular facultativo). Sua principal característica é a presença de um envelope celular composto de macromoléculas (peptidoglicanas, arabinogalactana e ácido micólico), lipopolissacárideos e lipoarabinomannan. O ácido micólico, o principal componente deste envelope, é o responsável pela característica de álcool e ácido resistência do bacilo durante sua coloração pelo Ziehl-Neelsen

[13].

A doença é transmitida por três vias diferentes. A primeira relaciona-se com a ingestão de material contaminado, como o leite in natura, infectando a submucosa intestinal, que se torna um foco de infecção primária. Atualmente, esses casos são muito raros, pois a pasteurização elimina o *Mycobacterium bovis* do leite. A segunda via de transmissão diz respeito à inoculação direta do bacilo, que acomete particularmente os trabalhadores de saúde. Essas pessoas têm cinco vezes mais chances de contrair a doença, comparadas com a população em geral (Brasil, 1994). A terceira via se dá por transmissão aérea, pela inalação de gotículas contendo *MTB*, quando o infectado espirra ou tosse. Esta forma de transmissão é a mais importante, pois propaga rapidamente a doença. Estima-se que uma pessoa infectada, antes mesmo do diagnóstico e tratamento da doença, pode transmiti-la para mais cinco pessoas [10].

Após a transmissão do *MTB* por via inalatória, quatro situações podem ocorrer: a eliminação do bacilo pelas defesas do hospedeiro, o desenvolvimento de uma infecção latente (primo-infecção), o desenvolvimento progressivo da *TB* (tuberculose primária), a ativação da doença anos depois (reativação endógena ou tuberculose pós-primária) [13].

A ocorrência ou não da infecção dependerá também do estado imunológico da pessoa. A *TB* pode afetar diferentes órgãos, mas o comprometimento pulmonar é o mais frequente pelo fato da bactéria ser estritamente aeróbia, e o crescimento do *MTB* ser interrompido na ausência de O_2 . A dependência de O_2 molecular é o que justifica o fato do pulmão constituir local favorável à infecção [14].

Os sintomas mais comuns são: tosse (por mais de 15 dias), febre (mais comumente ao entardecer), suores noturnos, falta de apetite, emagrecimento e cansaço fácil. Dificuldade na respiração, eliminação de sangue e acúmulo de pus na pleura pulmonar são característicos em casos mais graves.

2.3 Imunologia

A maioria das pessoas infectadas pelo *MTB* não desenvolve a doença, entretanto, a pessoa

infectada pode acabar desenvolvendo a doença, uma vez que este bacilo tem a capacidade de assumir parasitismo intracelular facultativo e permanecer sob um estado de latência durante anos.

Segundo a Pneumologia Sanitária da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, nem todas as pessoas que têm o bacilo de Kock no organismo desenvolvem a doença. Em pessoas com o sistema imunológico eficiente, o bacilo acaba aprisionado dentro de uma célula de defesa, o macrófago, podendo permanecer latente por toda a vida, sem manifestar a doença. A disseminação linfática e hematogênica ocorre antes do desenvolvimento de uma resposta imunológica, constituindo novos focos no organismo. Esta infecção denomina-se TB primária e é, geralmente, assintomática. Nos casos em que a resposta imunológica é inadequada, a doença desenvolve-se acompanhada de sintomas pulmonares. Nas infecções primárias, encontram-se lesões mínimas dos tecidos pulmonares e a presença do Complexo de Gohn, ou seja, uma reação granulomatosa. A TB pós-primária ocorre quando os mecanismos de defesa do organismo tornam-se comprometidos, reativando os sítios com bacilos viáveis que estavam em latência. Quando o indivíduo sofre a segunda infecção, a partir do contato com pessoas doentes, desenvolve a doença, com reativação endógena [10].

2.4 Prevenção e Tratamento

No Brasil, a *TB* é uma doença de notificação obrigatória (compulsória), ou seja, qualquer caso confirmado por um agente de saúde deve ser obrigatoriamente notificado e lançado em um banco de dados nacional [15].

Indivíduos com a infecção latente possuem a bactéria da *TB* em seus corpos, mas eles não são doentes, pois as bactérias não estão ativas. Estas pessoas não possuem os sintomas da doença e não podem transmitir os germes a outros. Entretanto, eles podem desenvolver a doença no futuro. Usualmente, apenas uma droga é necessária para o tratamento de quimioprofilaxia. A droga mais comum é chamada isoniazida (INH) e o tempo de tratamento usual são de nove meses. Crianças e pessoas com HIV podem necessitar de um tempo maior de tratamento [16].

O indivíduo com *TB* ativa possui uma grande quantidade de bactérias no seu organismo e é capaz de transmitir a doença a outras pessoas. Uma vez tratada, a *TB* possui cura e existem 10 drogas atualmente aprovadas pelo U.S. Food e Drug Administration (FDA) for treating TB para o tratamento de indivíduos infecciosos. Das drogas aprovadas, as mais utilizadas são: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA). O tratamento possui uma fase inicial de 2 meses, seguida pela escolha de um outro medicamento para continuar a segunda fase por cerca de 4 a 7 meses. É extremamente importante que a pessoa infecciosa tenha um acompanhamento médico, tome as drogas exatamente como prescritas e termine o tratamento [16], [17].

Como visto, o tratamento pode ser administrado para os indivíduos infectados pelo *MTB* no estado latente, como terapia preventiva ou profilaxia, e para os indivíduos infecciosos, ou seja, aqueles com a doença ativa. Embora muito agressivo, observa-se uma resposta rápida do paciente à medicação, ou seja, a inicialização do tratamento remove o indivíduo do estado de *TB* ativa e como os sintomas desaparecem, o paciente tem a falsa sensação de cura, abandona o tratamento, e pode então evoluir novamente para a doença, com possíveis imunidades ao tratamento antigo. Surge então a chamada Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) ou Tuberculose Multirresistente ao Tratamento [18], [19]. Por isso é fundamental um acompanhamento médico para auxiliar o paciente no decorrer do tratamento.

Existem dois tipos de testes que podem ser utilizados para ajudar na detecção da infecção da *TB* que são: o exame sanguíneo específico para a *TB* ou o teste Mantoux (Mantoux tuberculin skin test) o qual avalia a reação sobre a pele após o médico fazer uma inoculação intradérmica de um fluido chamado tuberculina. Os resultados positivos destes testes apenas dizem se o indivíduo esteve exposto à bactéria da *TB* e não diz se ele possui a *TB* latente ou se está progredindo para a doença. Outros testes como o de raios-X do tórax e o teste do escarro pois o diagnóstico definitivo de *TB* requer a identificação do microrganismo nas secreções ou tecidos do paciente. A identificação do microrganismo é importante inclusive para testar a sensibilidade às drogas [16].

A prevenção da *TB* consiste na vacinação infantil e na detecção e tratamento precoce das pessoas com a doença. A vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) é originária de cepas atenuadas, avirulentas do *Mycobacterium bovis*, após mutações genéticas e com propriedades

imunogênicas protetoras contra a *TB* e [20]. Esta vacina protege as crianças e os adultos jovens contra as formas graves de tuberculose primária como a miliar (disseminada nos pulmões e outros órgãos) e a meningite tuberculosa. No Brasil, o uso de BCG é prioritário em crianças de 0 a 4 anos, sendo obrigatória para menores de 1 ano, de acordo com a Portaria n.º 452 de 6/12/76 do Ministério da Saúde (MS) [20].

2.5 Vacina Gênica

Uma das dificuldades encontradas na imunoterapia é que o MTB “esconde-se” dentro das células humanas, onde não é alcançado pela ação dos anticorpos. Um caminho seria estimular os linfócitos T CD8, capazes de destruir especificamente as células infectadas pelos bacilos, mas estes linfócitos são estimulados somente quando os antígenos são produzidos dentro das células, como acontece nas infecções virais. Assim, o desenvolvimento de uma vacina gênica, considerada de terceira geração, constitui uma alternativa promissora para o tratamento da *TB*. Nesse contexto, em pesquisas recentes o Prof. Dr. Célio Lopes Silva, mostrou que vacinas de DNA inicialmente projetadas para prevenção da infecção apresentavam também pronunciada ação terapêutica em ratos. O pesquisador observou o efeito da terapia gênica, induzindo em camundongos as condições observadas na evolução da doença em indivíduos imunossuprimidos, que no estado de latência podem sofrer uma reativação e evoluir para a doença. Nos grupos de animais controle, que não foram vacinados (infectados, tratados com fármacos antibacterianos para estabelecer um estado de latência e tratados com corticóides para causar imunossupressão), observou-se a reativação da infecção e estabelecimento da doença. Nos grupos experimentais que foram tratados com a vacina de DNA, não foi observada a reativação da doença e, portanto, não houve evolução para a doença. Esses resultados apontam na direção de que a aplicação da imunoterapia em conjunção com a quimioterapia convencional devem garantir a cura mais rápida da doença em humanos [7], [8], [19] e [21].

A vacina gênica é composta de uma porção do DNA genético do agente causador da doença que codifica um antígeno imunogênico, com potencial para induzir resposta imunológica adequada, protetora e duradoura. Este DNA pode ser veiculado em um vetor como, por exemplo, um determinado tipo de plasmídeo. Esse DNA cria condições para a produção

da proteína antigênica pelas próprias células do indivíduo vacinado representando, atualmente, uma nova estratégia para o combate a doenças infecciosas para as quais ainda não se tem prevenção segura, como herpes, AIDS, malária, hepatite, esquistossomose, dengue, tuberculose, etc [7], [8] e [19].

A vacina de DNA pode estimular tanto a resposta imunológica celular, importante na eliminação dos patógenos intracelulares, quanto a resposta imune humoral, caracterizada pela produção de anticorpos.

Desta forma, uma vantagem no uso da vacina gênica é a possibilidade de sua utilização também no tratamento, diferentemente do uso das vacinas convencionais, que são utilizadas somente como prevenção à instalação da doença. Os benefícios práticos e estratégicos resultantes do desenvolvimento dessa vacina com atividade terapêutica contra a *TB* são inúmeros: segurança, eficácia, pode ser dada numa única dose, estímulo amplo da resposta imunológica, efeito protetor duradouro e pode contribuir significativamente para a diminuição da incidência dessa doença. Além disso, o custo de produção em larga escala é baixo e são estáveis à temperatura ambiente. Todos esses fatores facilitam o transporte, a distribuição e o estabelecimento de amplos programas de imunização em regiões de difícil acesso, sendo absolutamente desejáveis no âmbito da realidade brasileira [7], [8] e [19].

CAPÍTULO 3

FORMULAÇÃO DO MODELO

Neste capítulo propõe-se formular um modelo matemático determinístico e compartimental para estudar o impacto da vacina gênica na dinâmica de transmissão da *TB*. O processo de formulação deste modelo está baseado no estudo da epidemiologia da *TB*, na eficiência da vacina gênica como proteção e tratamento, e na ação do sistema imunológico frente a este cenário.

Assume-se que a população total, $N(t)$, suficientemente grande para que cada uma das subpopulações possam ser consideradas como variáveis contínuas, é dividida em subpopulações da seguinte forma:

s : população de indivíduos suscetíveis a doença, isto é, indivíduos que podem ser infectados pelo *MTB*.

v : população de indivíduos vacinados, ou seja, indivíduos que recebem a vacina gênica como tratamento e/ou prevenção.

$l_i (i = 1, 2, 3)$: população de indivíduos latentes, isto é, indivíduos infectados pelo *MTB* e que não transmitem a doença.

b : população de indivíduos infecciosos, isto é, indivíduos infectados pelo *MTB*, que evoluíram para a doença e são capazes de transmiti-la. h : população de indivíduos que não transmitem mais a doença pois já receberam a vacina gênica, seja como tratamento ou

prevenção.

Vale a pena ressaltar que a *TB* difere das outras moléstias infecciosas pelo tempo que os indivíduos infectados pelo *MTB* podem permanecer no estado de latência. Dessa forma, o modelo proposto neste trabalho considera a classe dos latentes de acordo com o tempo que os indivíduos infectados pelo *MTB* evoluem para a doença, ou seja, de acordo com o tempo que estes indivíduos permanecem no estado de latência. Primeiro, assume-se que os indivíduos latentes podem evoluir rapidamente para a doença, aproximadamente nos dois primeiros anos após a infecção pelo *MTB* (representando aproximadamente 5% dos indivíduos infectados). Esta forma da doença é conhecida como “*fast TB*” e aqui será denominada *TB* rápida. Segundo, os indivíduos latentes podem permanecer no estado de latência por muitos anos, mas, se imunodeprimidos ou imunossuprimidos, podem evoluir para a doença devido à reativação endógena. Analogamente, essa forma da doença é conhecida como “*slow TB*” e aqui será denominada *TB* lenta. E, por fim, considera-se aqueles indivíduos que, embora infectados pelo *MTB*, nunca irão evoluir para a doença.

O diagrama de fluxo que descreve a dinâmica do modelo é dada pela Figura (3):

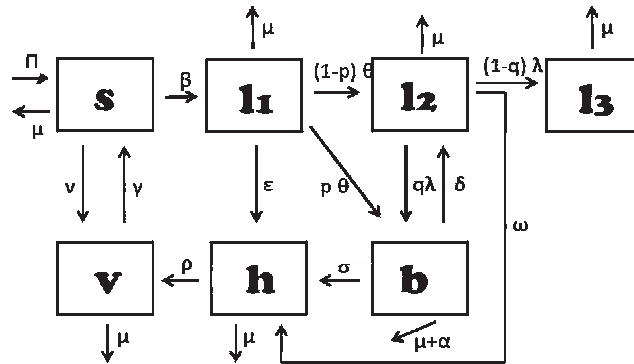


Figura 3.1: Diagrama de fluxo para o modelo.

Por hipótese, assume-se que os indivíduos suscetíveis (*s*) podem ser vacinados ou serem infectados pelo *MTB*. Os indivíduos suscetíveis (*s*) que receberam a vacina como proteção e os indivíduos infecciosos (*h*) que receberam a vacina como tratamento, migram para a

classe dos vacinados (v) a uma taxa ν e ρ , respectivamente. Assume-se que a imunidade adquirida pela vacina pode ser permanente ou temporária. Se a imunidade é permanente, os indivíduos vacinados não podem retornar para a classe dos suscetíveis. Mas se é temporária, os indivíduos perdem a imunidade pela vacina a uma taxa γ , isto é, γ^{-1} é o tempo no qual os indivíduos vacinados permanecem imunes a doença [1]. Dessa forma, existe um fluxo dos indivíduos que perderam a imunidade induzida pela vacina, tornando-se novamente suscetíveis. Neste trabalho, com base em resultados relativos à imunidade adquirida pela vacina gênica e às incertezas da eficácia vacinal, a taxa γ será analisada no intervalo $0 \leq \gamma < \infty$, onde $\gamma = 0$ representa 100% de eficácia vacinal, enquanto que $\gamma \rightarrow \infty$, denota que a vacina não é efetiva.

Por outro lado, os indivíduos suscetíveis que foram infectados pelo *MTB* passam para a classe dos indivíduos latentes, l_1 . Por definição, o contato efetivo entre um indivíduo suscetível e um infeccioso ocorre quando os bacilos inalados pelo indivíduo suscetível atingem os bronquíolos e alvéolos do pulmão e iniciam a multiplicação. Assim, neste trabalho, assume-se que a transmissão da doença ocorre pela Lei da Ação das Massas em Epidemiologia (LAME), ou seja, a taxa na qual os indivíduos suscetíveis tornam-se infectados é proporcional ao número de contatos efetivos entre suscetíveis e infecciosos, sendo dada por $\beta \cdot s \cdot b$, onde β é o coeficiente de transmissão da doença [18]. Assim, uma hipótese importante deste trabalho é que, como a população total é inteiramente suscetível a doença, todos os contactos são efetivos, ou seja, quando um indivíduo suscetível (s) entra em contato com o *MTB*, torna-se infectado, e passa para o estado de latência l_1 .

Analogamente ao caso dos indivíduos suscetíveis, os indivíduos infectados pelo *MTB*, l_1 , podem também ser vacinados como profilaxia e passarem, então, para a classe dos indivíduos tratados (h), a uma taxa ϵ . Aqui, é importante ressaltar a característica fundamental da tuberculose, ou seja, o tempo variável que os indivíduos infectados pelo *MTB* podem permanecer no estado de latência e os efeitos deste tempo de latência, na epidemia da doença. Dessa forma, deve-se considerar que os indivíduos infectados, mas não vacinados, podem passar por duas situações distintas. Uma proporção p desses indivíduos pode desenvolver rapidamente a doença, indo para a classe dos indivíduos infecciosos (b); enquanto que a restante $(1 - p)$ pode desenvolver a doença lentamente, migrando então para a classe de

indivíduos latentes l_2 . Por suposição do modelo, os indivíduos migram para qualquer uma dessas classes a uma taxa θ .

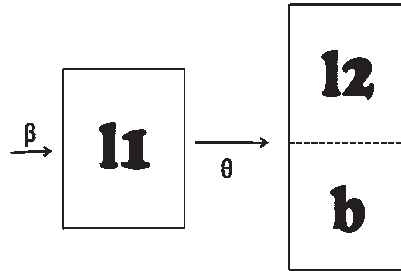


Figura 3.2: Diagrama de fluxo da população l_1 na transição para l_2 e na reativação para b .

Assim, $p\theta$ descreve a proporção de indivíduos da classe l_1 , que ativam a doença rapidamente, caracterizando a *TB* rápida; enquanto $(1 - p)\theta$ descreve a proporção de indivíduos da mesma classe de infectados pelo *MTB*, que podem desenvolver a doença pela reativação endógena, caracterizando a *TB* lenta (reativação endógena).

De forma equivalente, os indivíduos de l_2 podem ser vacinados como profilaxia e passarem, então, para a classe dos indivíduos tratados (h), a uma taxa ω . Mais uma vez ressaltamos a importante característica quanto ao tempo variável que os indivíduos infectados pelo *MTB* podem permanecer no estado de latência e os efeitos deste tempo de latência na epidemia da doença. Assim, deve-se considerar que os indivíduos infectados, mas não vacinados, podem passar por duas situações diferentes. Uma proporção q desses indivíduos pode desenvolver lentamente a doença, indo para a classe dos indivíduos infecciosos (b); enquanto que a restante $(1 - q)$ nunca desenvolverá a doença, migrando então para a classe de indivíduos latentes l_3 . Por suposição do modelo, os indivíduos migram para qualquer uma dessas classes a uma taxa λ . Assim, $q\lambda$ descreve a proporção de indivíduos infectados pelo *MTB*, l_2 , que reativam a doença lentamente, desenvolvendo a doença pela reativação endógena, caracterizando a *TB* lenta como já visto anteriormente; enquanto que $(1 - q)\lambda$ descreve a proporção de indivíduos infectados pelo *MTB*, l_2 , que nunca irão desenvolver a doença durante toda a vida.

Por suposição do modelo, definem-se θ^{-1} e λ^{-1} os tempos médios de incubação para *TB* rápida e *TB* lenta, respectivamente, onde $\theta^{-1} < \lambda^{-1}$.

Os indivíduos latentes l_3 , como já visto, são aqueles que devido a ação eficiente do sistema imunológico não se tornam infecciosos e, portanto, a proporção $(1-q)\lambda l_2$ permanecerá latente o restante da vida. Note que é possível desacoplar o compartimento (l_3) dos restantes, pois ele irá apenas receber indivíduos de l_2 .

Os indivíduos infecciosos podem receber dois tipos de tratamentos distintos, sendo um pela vacina gênica e o outro, pelo tratamento convencional pela quimioterapia. O tratamento por quimioterapia é veiculado nos indivíduos infecciosos a uma taxa δ retornando-os à classe dos latentes l_2 . O tempo médio de recuperação do indivíduo em tratamento quimioterápico é dado por δ^{-1} (duração de 6 meses a 1 ano). Assumimos que a vacina gênica é capaz de estimular a resposta celular, importante na eliminação dos patógenos intracelulares, e a resposta humoral, caracterizada pela produção de anticorpos [7], [8], [19] e [21]. Consequentemente é possível utilizar da vacina como estratégia na prevenção da doença e como terapia. Por isso, neste modelo, os indivíduos infecciosos recebem a vacina gênica como tratamento a uma taxa σ e, como nos casos dos indivíduos suscetíveis e dos indivíduos latentes (l_1 e l_2), os indivíduos infecciosos (b) após tratados com a vacina gênica passam então para a classe dos indivíduos tratados (h). Aqui, define-se σ^{-1} como o tempo médio de cura do indivíduo tratado com a vacina.

Após tratar os indivíduos das classes (l_1 , l_2 , b), a vacina gênica irá estimular de maneira adequada o seu sistema imunológico enviando mediadores, células de defesa e de memória para controlar o foco. Desta forma, o indivíduo tratado (h) tem o foco controlado e ao passar do tempo, devido a ação efetiva do sistema imunológico, haverá o “clareamento” das bactérias presentes no organismo e, posteriormente, a diminuição por apoptose das células do sistema imune. Neste momento os indivíduos vacinados da classe (h) irão possuir as mesmas características dos indivíduos vacinados (v) e então passarão para esta classe a uma taxa ρ .

O modelo possui dinâmica vital onde as taxas de mortalidade natural e pela *TB* são dadas, respectivamente, por μ e α ; enquanto Π é a taxa de recrutamento, representando o número de indivíduos que nascem ou migram por unidade de tempo na classe dos suscetíveis.

Assume-se também que todos os parâmetros do modelo são positivos.

Na tabela (2.1) apresenta-se um resumo dos parâmetros utilizados no modelo.

Tabela 3.1: Parâmetros do Modelo.

Parâmetro	Definição	Dimensão
p	proporção de indivíduos do estado latente l_1 que desenvolvem TB rápida	— — —
$(1 - p)$	proporção de indivíduos do estado latente l_1 que passam para a classe l_2	— — —
q	proporção de indivíduos do estado latente l_2 que desenvolvem TB lenta	— — —
$(1 - q)$	proporção de indivíduos do estado latente l_2 que passam para a classe l_3	— — —
β	coeficiente de transmissão da <i>TB</i>	anos^{-1}
γ	taxa percapita de perda da imunidade pela vacina	anos^{-1}
ν	taxa percapita de vacinação como prevenção	anos^{-1}
σ	taxa percapita de vacinação como tratameto	anos^{-1}
δ	taxa percapita de tratamento quimioterápico	anos^{-1}
ϵ e ω	taxa percapita de vacinação como profilaxia	anos^{-1}
θ e λ	taxas percapita de reativação	anos^{-1}
ρ	taxa percapita de clareamento das células do sistema imunológico	anos^{-1}
Π	taxa de recrutamento total	anos^{-1}
μ e α	taxas percapita de mortalidade natural e pela <i>TB</i> respectivamente	anos^{-1}

Baseado nas suposições anteriores, a dinâmica do modelo é então descrita pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds}{dt} = \Pi + \gamma v - \beta sb - (\mu + \nu)s \\ \frac{dl_1}{dt} = \beta sb - (\mu + \epsilon + \theta)l_1 \\ \frac{dl_2}{dt} = (1 - p)\theta l_1 + \delta b - (\mu + \lambda + \omega)l_2 \\ \frac{dv}{dt} = \nu s + \rho h - (\mu + \gamma)v \\ \frac{db}{dt} = p\theta l_1 + q\lambda l_2 - (\mu + \alpha + \sigma + \delta)b \\ \frac{dh}{dt} = \epsilon l_1 + \omega l_2 + \sigma b - (\mu + \rho)h, \end{array} \right. \quad (3.1)$$

juntamente com a equação dos latentes (l_3) (desacoplada do sistema (3.1) por não interferir nas outras equações) dada por

$$\frac{dl_3}{dt} = (1 - q)\lambda l_2 - \mu l_3.$$

A região de interesse biológico, positivamente invariante (vide apêndice B.1.1), sob o fluxo induzido pelo sistema (3.1) é dada por

$$\Omega_1 = \left\{ (l_1, l_2, v, h, b, s) \in \mathbb{R}_+^6 : s \leq \frac{\Pi}{\mu} \frac{(\mu + \gamma)}{(\mu + \gamma + \nu)} \text{ e } N(t) = l_1 + l_2 + v + h + b + s \leq \frac{\Pi}{\mu} \right\}. \quad (3.2)$$

A variação total da população é representada por $\frac{dN(t)}{dt} = \Pi - \mu N(t) - \alpha b$. Para $N(t) < \frac{\Pi}{\mu}$, a população total é decrescente. Se $\alpha = 0$, então $\frac{dN(t)}{dt} = \Pi - \mu N(t)$, e tem-se a assíntota $N(t) \rightarrow \frac{\Pi}{\mu}$, quando $t \rightarrow \infty$. Se $\Pi = \mu N(t) + \alpha b$, $\frac{dN(t)}{dt} = 0$, a população total, N , é constante.

No próximo capítulo apresentaremos as análises de estabilidade referentes ao modelo (3.1).

CAPÍTULO 4

ANÁLISE DO MODELO

4.1 Ponto de Equilíbrio Trivial

Apresentaremos a análise do sistema de equações (3.1), determinando, primeiramente, o ponto de equilíbrio trivial e estudando a estabilidade deste ponto.

O ponto de equilíbrio trivial, chamado de equilíbrio livre da doença, é obtido a partir do sistema (3.1) com o seguinte sistema algébrico:

$$\Pi + \gamma v - \beta sb - (\mu + \nu)s = 0 \quad (4.1)$$

$$\beta sb - (\mu + \epsilon + \theta)l_1 = 0 \quad (4.2)$$

$$(1 - p)\theta l_1 + \delta b - (\mu + \lambda + \omega)l_2 = 0 \quad (4.3)$$

$$\nu s + \rho h - (\mu + \gamma)v = 0 \quad (4.4)$$

$$p\theta l_1 + q\lambda l_2 - (\mu + \alpha + \sigma + \delta)b = 0 \quad (4.5)$$

$$\epsilon l_1 + \omega l_2 + \sigma b - (\mu + \rho)h = 0, \quad (4.6)$$

juntamente com a equação,

$$(1 - q)\lambda l_2 - \mu l_3 = 0. \quad (4.7)$$

Se $b = 0$, então de (4.2) obtemos $l_1 = 0$, e consequentemente de (4.5) e (4.7) temos, respectivamente, $l_2 = 0$ e $l_3 = 0$. Com $b = l_1 = l_2 = l_3 = 0$, segue de (4.6) que $h = 0$. Assim, de (4.1) e (4.4) determinamos $s = \frac{\Pi}{\mu} \left(\frac{\mu + \gamma}{\mu + \gamma + \nu} \right)$ e $v = \frac{\Pi}{\mu} \left(\frac{\nu}{\mu + \gamma + \nu} \right)$.

O ponto de equilíbrio trivial $P_0 = (l_1, l_2, l_3, v, h, b, s)$, que corresponde a situação de ausência de infectados e infecciosos, é dado por

$$P_0 = \left(0, 0, \frac{\Pi \nu}{\mu(\mu + \gamma + \nu)}, 0, 0, \frac{\Pi(\mu + \gamma)}{\mu(\mu + \gamma + \nu)} \right). \quad (4.8)$$

4.1.1 Número de Reprodutibilidade

O número de reprodutibilidade basal, R_0 , é um parâmetro utilizado para quantificar a transmissão de um patógeno, sendo definido como o número médio de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infeccioso quando introduzido numa população inteiramente suscetível, na ausência de qualquer tipo de heterogeneidade. Numa população onde existe a vacinação, o limiar dado por R_0 é substituído por um outro limiar, aqui definido apenas como número de reprodutibilidade (R_{vac}). O modelo, representado pelo sistema (3.1), possui apenas um ponto de equilíbrio trivial e outro não trivial. Desta forma, quando $R_0 \leq 1$ a epidemia não ocorre e a doença se extingue. Quando o número de reprodutibilidade assume valores maiores que um ocorre um surto epidêmico [2], [18] e [22].

4.1.2 Estabilidade Local do Ponto de Equilíbrio Trivial

Agora, serão determinadas as condições limiars para a estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial P_0 (5.11).

A estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial é determinada pelos autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema (3.1), calculada em P_0 . Assim, se a parte real das raízes da equação característica $\det(J(P_0) - rI) = 0$ for negativa, o equilíbrio trivial é local e assintoticamente estável (L.A.E) [23].

A matriz jacobiana associada ao sistema de equações (3.1) avaliada em P_0 dada por

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -(\mu + \nu) & 0 & 0 & \gamma & 0 & -\beta s_0 \\ 0 & -(\mu + \epsilon + \theta) & 0 & 0 & 0 & \beta s_0 \\ 0 & (1-p)\theta & -(\mu + \lambda + \omega) & 0 & 0 & \delta \\ \nu & 0 & 0 & -(\mu + \gamma) & \rho & 0 \\ 0 & \epsilon & \omega & 0 & -(\mu + \rho) & \sigma \\ 0 & p\theta & q\lambda & 0 & 0 & -(\mu + \alpha + \sigma + \delta) \end{pmatrix}, \quad (4.9)$$

possui a equação característica

$$(r + \mu)(r + \mu + \gamma + \nu)(r + \mu + \rho)P(r) = 0, \quad (4.10)$$

onde o polinômio $P(r)$ dado por

$$P(r) = r^3 + b_1 r^2 + b_2 r + b_3, \quad (4.11)$$

possui os coeficientes definidos da seguinte forma:

$$\begin{aligned} b_1 &= (\mu + \alpha + \sigma + \delta) + (\mu + \epsilon + \theta) + (\mu + \lambda + \omega), \\ b_2 &= \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1 - q)] + (\mu + \epsilon + \theta)(2\mu + \alpha + \sigma + \delta + \epsilon + \theta)\} (1 - R_1), \\ b_3 &= (\mu + \epsilon + \theta) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1 - q)]\} (1 - R_{vac}), \end{aligned} \quad (4.12)$$

com $R_1 > 0$, $R_{vac} > 0$ dados por

$$R_1 = \beta \frac{\Pi}{\mu} \left(\frac{\mu + \gamma}{\mu + \gamma + \nu} \right) \left(\frac{p\theta}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1 - q)] + (\mu + \epsilon + \theta)(2\mu + \alpha + \sigma + \delta + \epsilon + \theta)} \right), \quad (4.13)$$

e

$$R_{vac} = \beta \frac{\Pi}{\mu} \left(\frac{\mu + \gamma}{\mu + \gamma + \nu} \right) \left(\frac{\theta}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \left(\frac{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1 - q)]} \right). \quad (4.14)$$

Note que da equação (4.10) temos três autovalores negativos dados por:

$$r_1 = -\mu, \quad r_2 = -(\mu + \gamma + \nu) \quad e \quad r_3 = -(\mu + \rho).$$

Os outros três autovalores, r_4 , r_5 e r_6 , são obtidos calculando-se as raízes do polinômio $P(r)$ dado em (4.11).

Para essa análise utilizamos o Critério de Routh-Hurwitz (A.9.1), cujas condições para o polinômio (4.11) são: $b_1 > 0$, $b_3 > 0$ e $b_1 b_2 > b_3$.

- Claramente de (4.12), $b_1 > 0$, pois por hipótese do modelo todos os parâmetros são positivos;
- De (4.12) e (4.14) podemos ver que $b_3 > 0$ se, e somente se, $R_{vac} < 1$;
- Resta provar que $b_1 b_2 > b_3$. Utilizando as expressões de (4.13) e (4.14), é possível observar que $b_1 b_2 - b_3 > 0$ pois:

$$b_1 b_2 - b_3 = k_2 \left(1 - \frac{k_1}{k_2}\right), \quad (4.15)$$

onde

$$k_1 = \beta \theta s_0 (1 - p) q \lambda, \quad (4.16)$$

e

$$k_2 = \beta \theta s_0 (1 - p) q \lambda + (\mu + \epsilon + \theta) [(2\mu + \alpha + \sigma + \delta + \epsilon + \theta)^2 + (\mu + \epsilon + \theta)(\mu + \omega + \lambda) + q \lambda \delta] + (3\mu + \alpha + \sigma + \delta + \epsilon + \theta + \omega + \lambda) [\lambda \delta (1 - q) + \lambda(\mu + \alpha + \sigma) + (\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta)]. \quad (4.17)$$

Note que k_2 é igual a k_1 somado a outros termos positivos, ou seja, $\frac{k_1}{k_2} < 1$ e consequentemente $b_1 b_2 - b_3 > 0$ satisfazendo a condição $b_1 b_2 > b_3$.

Com as todas as condições de Hurwitz satisfeitas segue o teorema:

Teorema 4.1.1. *O ponto de equilíbrio trivial P_0 é L.A.E se, e somente se, $R_{vac} < 1$.*

4.1.3 Estabilidade Global do Ponto de Equilíbrio Trivial

Para demonstrar que o ponto P_0 é G.A.E, utiliza-se o método das funções de Lyapunov [18], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32] e [33].

Define-se, a função de Lyapunov, $U : \Omega_1 \rightarrow \mathbb{R}$ dada por:

$$U(l_1, l_2, b) = l_1 + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{q\lambda}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right) l_2 + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{\mu + \lambda + \omega}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right) b, \quad (4.18)$$

continuamente diferenciável e definida no domínio

$$\Omega_1 = \left\{ (l_1, l_2, v, h, b, s) \in \mathbb{R}_+^6, s \leq s_0 \text{ e } N(t) \leq \frac{\Pi}{\mu} \right\}.$$

A derivada orbital de U possui a seguinte característica:

$$\dot{U} \leq \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1 - q)]}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right) (R_{vac} - 1)b. \quad (4.19)$$

Na região Ω_1 , a função U é positiva definida em P_0 pois $U(P_0) = 0$ já que $l_1 = l_2 = b = 0$, e $U(\bar{x}) > 0$, onde $\bar{x} \neq P_0 \in \Omega_1$. Além disso, para $R_{vac} \leq 1$ tem-se $\dot{U} \leq 0$ pois $b \geq 0$ em Ω_1 e por hipótese, todos os parâmetros do modelo são positivos. Portanto, pelo teorema de Lyapunov (vide apêndice A.1.2), segue que P_0 é G.A.E.

Dessa forma, a estabilidade global do equilíbrio trivial P_0 é definida a partir do seguinte teorema:

Teorema 4.1.2. *O ponto de equilíbrio trivial P_0 é global e assintoticamente estável (G.A.E) se, e somente se, $R_{vac} \leq 1$.*

Epidemiologicamente o teorema (4.1.2) significa que existe um limiar R_{vac} tal que se este for menor que um, então a doença é extinta. Para valores acima de um, o ponto P_0 será instável e a doença persistirá na população.

4.2 Ponto de Equilíbrio Não Trivial

O equilíbrio não trivial representa a coexistência de todas as subpopulações do modelo, e com isso, a presença da doença na população total.

O ponto de equilíbrio não trivial $\bar{P}$ do sistema de equações (3.1), obtido a partir da solução do sistema algébrico (4.1) é dado por

$$\bar{P} = (\bar{l}_1, \bar{l}_2, \bar{v}, \bar{h}, \bar{b}, \bar{s}), \quad (4.20)$$

cujas coordenadas são dadas por

$$\begin{cases} \bar{s} &= \frac{\Pi}{\mu} \frac{(\mu+\gamma)}{(\mu+\gamma+\nu)} \frac{1}{R_{vac}}, \\ \bar{l}_1 &= \beta \frac{\Pi}{\mu} \frac{(\mu+\gamma)}{(\mu+\gamma+\nu)} \frac{1}{(\mu+\epsilon+\theta)} \frac{1}{R_{vac}} \bar{b}, \\ \bar{l}_2 &= \frac{(\mu+\alpha+\sigma)(1-p)+\delta}{q\lambda(1-p)+p(\mu+\lambda+\omega)} \bar{b}, \\ \bar{v} &= \frac{\nu}{R_{vac}} \frac{\Pi}{\mu} \frac{1}{(\mu+\gamma+\nu)} + \frac{\rho}{(\mu+\rho)(\mu+\gamma)} \left[\frac{\beta}{R_{vac}} \frac{\Pi}{\mu} \frac{(\mu+\gamma)}{(\mu+\gamma+\nu)} \frac{\epsilon}{(\mu+\epsilon+\theta)} + k_4 \right] \bar{b}, \\ \bar{h} &= \frac{1}{(\mu+\rho)} \left[\frac{\beta}{R_{vac}} \frac{\Pi}{\mu} \frac{(\mu+\gamma)}{(\mu+\gamma+\nu)} \frac{\epsilon}{(\mu+\epsilon+\theta)} + k_4 \right] \bar{b}, \\ \bar{b} &= \frac{\Pi}{k_5 R_{vac}} (R_{vac} - 1), \end{cases} \quad (4.21)$$

os quais k_4 e k_5 são dados por

$$k_4 = \frac{(1-p) [\omega(\mu+\alpha+\sigma) + \sigma q\lambda] + \omega\delta + \sigma p(\mu+\lambda+\omega)}{(1-p)q\lambda + p(\mu+\lambda+\omega)}, \quad (4.22)$$

$$k_5 = \frac{\xi_1 [(\mu+\epsilon+\theta)(\mu+\gamma+\rho) + \gamma\rho] + \xi_2}{\theta(\mu+\gamma)(\mu+\rho) [(1-p)q\lambda + p(\mu+\lambda+\omega)]}, \quad (4.23)$$

onde

$$\xi_1 = \mu \{(\mu+\alpha+\sigma)(\mu+\lambda+\omega) + \delta[(\mu+\omega) + \delta(1-q)]\}, \quad (4.24)$$

e

$$\xi_2 = \rho\gamma\theta \{(\mu+\alpha)(\mu+\lambda+p\omega) + [\mu+\lambda(1-q)] [\delta + \sigma(1-p)]\}. \quad (4.25)$$

Observa-se no ponto de equilíbrio não trivial (4.21) que se $R_{vac} < 1$ então $\bar{b} < 0$. Assim o ponto $\bar{P}$ não é biologicamente viável já que $\bar{b}$ representa uma subpopulação de indivíduos infecciosos. Portanto, a condição necessária e suficiente para a existência e unicidade do equilíbrio não trivial $\bar{P}$ é $R_{vac} > 1$.

4.2.1 Estabilidade Local do Ponto de Equilíbrio não Trivial

A estabilidade local do ponto de equilíbrio não trivial $\bar{P}$, apresentado em (4.21), é determinada pelos autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema (3.1) e calculada em $\bar{P}$. Para esta análise, será necessário utilizar o critério de estabilidade de Routh-Hurwitz (vide apêndice A.9.1).

A matriz jacobiana associada ao sistema de equações (3.1) avaliada em $\bar{P}$ é dada por

$$J(\bar{P}) = \begin{pmatrix} -(\mu + \epsilon + \theta) & 0 & 0 & 0 & \beta\bar{s} & \beta\bar{b} \\ (1-p)\theta & -(\mu + \lambda + \omega) & 0 & 0 & \delta & 0 \\ 0 & 0 & -(\mu + \gamma) & \rho & 0 & \nu \\ \epsilon & \omega & 0 & -(\mu + \rho) & \sigma & 0 \\ p\theta & q\lambda & 0 & 0 & -(\mu + \alpha + \sigma + \delta) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & 0 & -\beta\bar{s} & -(\mu + \nu) \end{pmatrix},$$

Da equação característica, $\det(J(\bar{P}) - \bar{r}I) = 0$, obtemos um polinômio característico de grau 6:

$$W(\bar{r}) = \bar{r}^6 + \bar{w}_1\bar{r}^5 + \bar{w}_2\bar{r}^4 + \bar{w}_3\bar{r}^3 + \bar{w}_4\bar{r}^2 + \bar{w}_5\bar{r} + \bar{w}_6, \quad (4.26)$$

cujos coeficientes w_i para $i = 1, \dots, 6$, são bastante complexos.

O ponto $\bar{P}$ é L.A.E se a parte real das raízes $(\bar{r}_i)$ para $i = 1, \dots, 6$ do polinômio característico (4.26) forem todas negativas.

Com o critério de Routh-Hurwitz (vide apêndice A.9.1), é possível afirmar se este ponto é L.A.E. Para isto, deve-se calcular e analisar a positividade dos determinantes de Hurwitz do polinômio (4.26) (vide apêndice A.9.1).

Devido a complexidade dos coeficientes do polinômio (4.26), realizou-se uma simulação numérica no *Copyright@MATLAB R2009a* para obter os autovalores associados a matriz Jacobiana (4.26) e calculada em $\bar{P}$, ou seja, as raízes do polinômio (4.26).

Como o ponto $\bar{P}$ (4.21) está definido apenas para $R_{vac} > 1$, a estratégia foi fixar o intervalo de variação do número de reprodutibilidade para $1 < R_{vac} < \infty$.

O seguinte algoritmo foi estabelecido:

- Dado os vetores: $\beta = [0, 2]$, $\epsilon = [0, 2]$, $\nu = [0, 2]$, $\omega = [0, 2]$, $\sigma = [0, 2]$, $\theta = [0, 2]$, $\delta = [0, 2]$, $\gamma = [0, 2]$ e $\lambda = [0, 2]$ determinam-se as raízes $\bar{r}$ do polinômio $W(\bar{r})$, definido na equação (4.26);
- Se $R_{vac} > 1$ e $Re(\bar{r}) > 0$ então o algoritmo retorna na tela o valor da raiz $\bar{r}$ e dos parâmetros correspondentes.
- Caso contrário, o algoritmo retorna o gráfico das raízes $\bar{r}$ no plano complexo.

Utilizando este algoritmo, inclusive para outros intervalos de parâmetros, pôde-se variar livremente os parâmetros do sistema (3.1) e obteve-se uma tabela com as raízes do polinômio característico $W(\bar{r})$, ou seja, os autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema (3.1) e calculada em $\bar{P}$.

No gráfico da Figura 4.2.1 nota-se que todos os autovalores associados ao polinômio característico (4.26) pertencem ao semi-plano complexo com parte real negativa, o que sugere que o ponto de equilíbrio não trivial $\bar{P}$ é L.A.E.

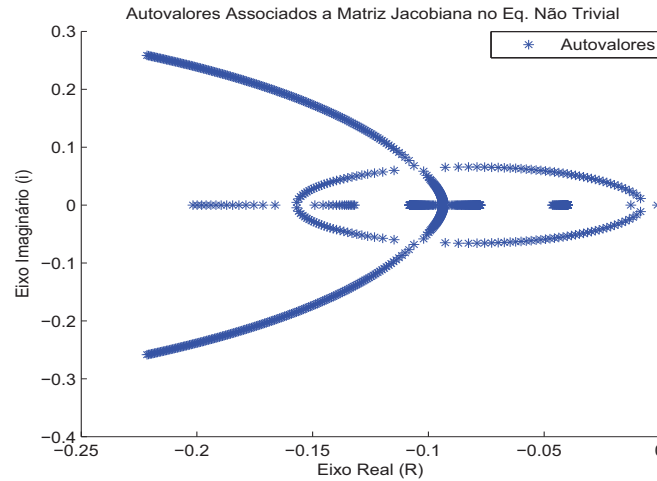


Figura 4.1: Autovalores associados ao polinômio característico (4.26) para $R_{vac} > 1$.

No próximo capítulo serão realizadas algumas simplificações no modelo (3.1) com o objetivo de determinar analiticamente a estabilidade global do ponto de equilíbrio não trivial.

CAPÍTULO 5

SIMPLIFICAÇÃO DO MODELO

No capítulo anterior foi determinado o ponto de equilíbrio trivial e as condições para a estabilidade global deste ponto. Determinou-se também o ponto de equilíbrio não trivial porém, a sua análise de estabilidade tornou-se muito complexa sendo necessário a realização de estudo numérico.

A estabilidade global de um sistema a partir de um modelo compartimental para doenças infecciosas modelado com a lei de ação das massas é completamente determinado usando funções de Lyapunov. No trabalho de Mccluskey [25], desenvolve-se uma técnica a partir de um sistema de equações diferenciais que satisfaz certas condições, onde sempre é possível construir uma função de Lyapunov para determinar a estabilidade global do sistema.

Com o objetivo de determinar a condição para a estabilidade global do ponto $\bar{P}$ utilizando a técnica apresentada por Mccluskey [25], realizou-se as simplificações no sistema (3.1):

- A vacinação, usada como estratégia de proteção para os indivíduos suscetíveis, não será mais considerada, ou seja, será assumida a taxa $\nu = 0$;
- Como a perda da memória imunológica será considerada muito baixa, assumiu-se $\gamma = 0$. Isso significa que os indivíduos das classes l_1 , l_2 e b que receberam a vacina como tratamento não voltarão a ser suscetíveis novamente.

Desta forma, com as seguinte simplificações ($\gamma = \nu = 0$), a dinâmica do modelo (3.1) será então descrita pelo sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds}{dt} = \Pi - \beta sb - \mu s \\ \frac{dl_1}{dt} = \beta sb - (\mu + \epsilon + \theta)l_1 \\ \frac{dl_2}{dt} = (1-p)\theta l_1 + \delta b - (\mu + \lambda + \omega)l_2 \\ \frac{dv}{dt} = \rho h - \mu v \\ \frac{db}{dt} = p\theta l_1 + q\lambda l_2 - (\mu + \alpha + \sigma + \delta)b \\ \frac{dh}{dt} = \epsilon l_1 + \omega l_2 + \sigma b - (\mu + \rho)h, \end{array} \right. \quad (5.1)$$

cujos o domínio $\Omega_2 = \left\{ (l_1, l_2, v, h, b, s) \in \mathbb{R}_+^6 \text{ e } N(t) \leq \frac{\Pi}{\mu} \right\}$ é positivamente invariante sob o fluxo induzido pelo sistema (5.1) (vide apêndice B.1.1).

Agora, o sistema (5.1) será definido na forma matricial. Sejam $K = (0, 0, 0, 0, 0, \Pi)^T$ e $Q = (1, 0, 0, 0, 0, -1)^T$ vetores constantes do $\mathbb{R}^6$, $\beta > 0$ e seja $X = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6)^T = (l_1, l_2, v, h, b, s)^T \in \mathbb{R}_{\geq 0}^6$.

As coordenadas x_5 e x_6 do vetor X estão reservadas exclusivamente para as subpopulações b e s respectivamente. As subpopulações l_1 , l_2 , h e v podem assumir qualquer posição dentre $x_1, \dots, x_4$ como veremos mais adiante na prova do teorema (5.1.3).

Seja G a matriz 6×6 dada por

$$G = \begin{pmatrix} -(\mu + \epsilon + \theta) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ (1-p)\theta & -(\mu + \lambda + \omega) & 0 & 0 & \delta & 0 \\ 0 & 0 & -\mu & \rho & 0 & 0 \\ \epsilon & \omega & 0 & -(\mu + \rho) & \sigma & 0 \\ p\theta & q\lambda & 0 & 0 & -(\mu + \alpha + \sigma + \delta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix}. \quad (5.2)$$

Assim, o sistema (5.1) pode ser apresentado na seguinte forma matricial

$$X' = K + G X + Q \beta b s. \quad (5.3)$$

Para facilitar a notação, considere que G_j é a j -ésima coluna da matriz G e os elementos de G , com posição ij , são representados por G_{ij} .

5.1 Análise do Modelo Simplificado

A seguir, apresenta-se a validação das sete condições necessárias, apresentadas por Mccluskey [25], para se determinar as funções de Lyapunov para o sistema (5.1). Após isso, serão determinados os pontos de equilíbrio trivial e não trivial, valor de reprodutibilidade e estabilidade global para os equilíbrios do sistema (5.3) baseados em técnicas apresentadas em [25].

Como todos os parâmetros do sistema (5.1) são positivos então observa-se de (5.2) que

(C1) $K = (0, 0, 0, 0, 0, \Pi)^T$.

(C2) $G_{ii} < 0$ para $i = 1 \dots 6$.

(C3) $G_{ij} \geq 0$ para $i \neq j, i, j = 1 \dots 6$.

(C4) $G_{i6} = G_{6j} = 0$ para $i, j = 1 \dots 5$.

(C5) A soma das colunas de G são negativas.

(C6) $Q = (Q_1, \dots, Q_6)^T$ onde $Q_1, \dots, Q_5 \geq 0$, $\sum_{i=1}^5 Q_i > 0$ e $Q_6 = -1$.

De acordo com as condições anteriores e para facilitar futuras construções matriciais, define-se $\tilde{X} = (l_1, l_2, v, h, b)^T$, $\tilde{Q} = (1, 0, 0, 0, 0)^T$, $\tilde{G}_j = (G_{1j}, \dots, G_{5j})^T$ para $j = 1 \dots 5$, $G = [\tilde{G}_1, \dots, \tilde{G}_5]$, e $G_{66} = -\mu$. Utilizando esta condição, reescreve-se a matriz G da seguinte forma:

$$G = \begin{bmatrix} \tilde{G} & 0 \\ 0 & -\mu \end{bmatrix}. \quad (5.4)$$

Dessa forma a equação (5.3) pode ser reescrita como

$$\begin{aligned} \tilde{X}' &= \tilde{G}\tilde{X} + s \langle \tilde{\beta} | \tilde{X} \rangle \tilde{Q}, \\ s' &= \zeta(s) - s \langle \tilde{\beta} | \tilde{X} \rangle, \end{aligned} \quad (5.5)$$

onde $\zeta(s) = \Pi - \mu s$, $\tilde{\beta} = (0, 0, 0, 0, \beta)^T \in \mathbb{R}_+^5$ e $\langle \cdot | \cdot \rangle$ é o produto interno usual.

Pelo teorema dos círculos de Gerschgorin (vide apêndice A.8.1), os autovalores de $G \in \mathbb{C}^{6 \times 6}$ estão contidos na união Z_z dos 6 círculos de Gerschgorin definidos por

$$|z - G_{jj}| \leq z_j, \quad \text{onde} \quad z_j = \sum_{i=1, i \neq j}^6 |G_{ij}| \quad \text{para } j = 1, 2, \dots, 6. \quad (5.6)$$

Em outras palavras, os autovalores de G pertencem a coleção de círculos centrados em G_{jj} com os raios dados pela soma dos valores absolutos de G_{ij} , variando $j = 1, 2, \dots, 6$ e fixando $i \neq j$.

Como exemplo, seja o elemento $[G_{11}]$ da matriz G dada em (5.2), então o círculo Z_1 centrado em $G_{11} = -(\mu + \epsilon + \theta)$ possui um raio dado por $z_1 = \sum_{i=1, i \neq j}^6 |g_{i1}| = (\epsilon + \theta)$. Assim,

$$Z_1 = \{z \in \mathbb{C} : |z + (\mu + \epsilon + \theta)| \leq (\epsilon + \theta)\},$$

e observa-se na figura (5.1) que todo ponto $z \in Z_1$ em $\mathbb{C}$ está à esquerda do eixo imaginário.

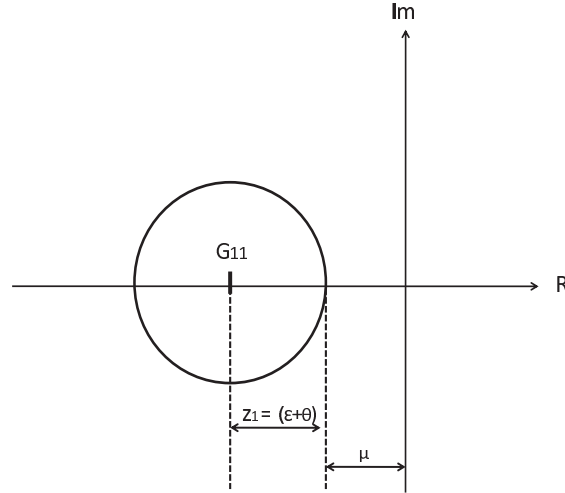


Figura 5.1: Círculo de Gerschgorin.

De forma análoga são determinados os outros círculos de Gerschgorin e assim, os autovalores de G pertencem a união dos círculos

$$\begin{aligned}
 Z_1 &= \{z \in \mathbb{C} : |z + (\mu + \epsilon + \theta)| \leq (\epsilon + \theta)\}; \\
 Z_2 &= \{z \in \mathbb{C} : |z + (\mu + \lambda + \omega)| \leq (\omega + q\lambda)\}; \\
 Z_3 &= \{z \in \mathbb{C} : |z + (\mu + \gamma)| \leq 0\}; \\
 Z_4 &= \{z \in \mathbb{C} : |z + (\mu + \rho)| \leq \rho\}; \\
 Z_5 &= \{z \in \mathbb{C} : |z + (\mu + \alpha + \sigma + \delta)| \leq (\sigma + \delta)\}; \\
 Z_6 &= \{z \in \mathbb{C} : |z + (\mu + \nu)| \leq 0\}.
 \end{aligned}$$

Dessa forma, prova-se que os círculos de Gerschgorin Z_i para $i = 1, \dots, 6$ associados com as colunas de G estão todos no semi-plano esquerdo aberto, logo, todos os autovalores de G possuem parte real negativa. Assim, segue o teorema:

Teorema 5.1.1. *Todos os autovalores de G possuem parte real negativa.*

Por fim, resta verificar que:

$$(C7) \quad -\tilde{G}^{-1}\tilde{Q} \in \mathbb{R}^5_+.$$

Observe que o teorema (5.1.1) garante que $\det(G) \neq 0$, pois $\det(G)$ é o produto dos autovalores da matriz G (vide apêndice A.5.2), dessa forma, a matriz G é inversível. Utilizando a definição (A.6.1) do apêndice, a inversa de uma matriz G por blocos é dada por

$$G^{-1} = \begin{pmatrix} \tilde{G}^{-1} & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\mu} \end{pmatrix}, \quad (5.7)$$

onde

$$\tilde{G}^{-1} = - \begin{pmatrix} \hat{g}_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hat{g}_{21} & \hat{g}_{22} & 0 & 0 & \hat{g}_{25} \\ \hat{g}_{31} & \hat{g}_{32} & \hat{g}_{33} & \hat{g}_{34} & \hat{g}_{35} \\ \hat{g}_{41} & \hat{g}_{42} & 0 & \hat{g}_{44} & \hat{g}_{45} \\ \hat{g}_{51} & \hat{g}_{52} & 0 & 0 & \hat{g}_{55} \end{pmatrix}, \quad (5.8)$$

sendo os elementos não nulos de G^{-1} dados por

$$\hat{g}_{11} = \frac{1}{(\mu + \epsilon + \theta)},$$

$$\hat{g}_{21} = \left(\frac{\theta}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \left(\frac{(1-p)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + p\delta}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]} \right),$$

$$\hat{g}_{31} = \frac{\rho\xi_3}{\mu(\mu + \rho)(\mu + \epsilon + \theta) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}},$$

onde

$$\begin{aligned} \xi_3 = & \theta\omega(1-p)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \sigma p\theta(\mu + \lambda + \omega) + \delta\epsilon\lambda(1-q) + \\ & + p\theta\omega\delta + q\lambda\sigma\theta(1-p) + \epsilon(\mu + \alpha + \sigma)(\mu + \lambda + \omega) + \delta\epsilon(\mu + \omega), \end{aligned}$$

$$\hat{g}_{41} = \frac{\xi_3}{(\mu + \rho)(\mu + \epsilon + \theta) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}},$$

$$\hat{g}_{51} = \left(\frac{\theta}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \left(\frac{\theta[(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)]}{(\mu + \epsilon + \theta) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}} \right),$$

$$\hat{g}_{22} = \frac{(\mu + \alpha + \sigma + \delta)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]},$$

$$\hat{g}_{32} = \frac{\rho[\omega(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + q\lambda\sigma]}{\mu(\mu + \rho) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}},$$

$$\hat{g}_{42} = \frac{\omega(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + q\lambda\sigma}{(\mu + \rho) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}},$$

$$\hat{g}_{52} = \frac{q\lambda}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]},$$

$$\hat{g}_{33} = \frac{1}{\mu},$$

$$\hat{g}_{34} = \frac{\rho}{\mu(\mu + \rho)},$$

$$\hat{g}_{44} = \frac{1}{(\mu + \rho)},$$

$$\hat{g}_{25} = \frac{\delta}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]},$$

$$\hat{g}_{35} = \frac{\rho\sigma(\mu + \lambda + \omega) + \omega\delta}{\mu(\mu + \rho) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}},$$

$$\hat{g}_{45} = \frac{\sigma(\mu + \lambda + \omega) + \omega\delta}{(\mu + \rho) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}},$$

$$\hat{g}_{55} = \frac{(\mu + \lambda + \omega)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]}.$$

Sabendo-se que os autovalores da matriz G possuem parte real negativa, e observando o seu padrão de sinal segue que $-\tilde{G}$ e $-G$ são M-matrizes (vide apêndice A.2.1).

Sendo $-\tilde{G}$ uma M-matriz, cada um dos elementos da matriz $-\tilde{G}^{-1}$ é maior ou igual a zero (vide no apêndice a definição (A.2.2)), e podemos observar isso na matriz G^{-1} dada em (5.8). Como o vetor $\tilde{Q}$ é também não negativo, segue que $-\tilde{G}^{-1}\tilde{Q} \in \mathbb{R}_+^5$.

5.1.1 Ponto de Equilíbrio Trivial

Os pontos de equilíbrio do sistema (5.3) são determinados igualando a zero o lado esquerdo das equações dadas em (5.5). Dessa forma, como βsb são escalares, temos

$$\tilde{G}\tilde{X} = -\tilde{Q}\beta bs, \quad (5.9)$$

$$\Pi - \mu s - \beta bs = 0. \quad (5.10)$$

Note na equação (5.10) que para $\Pi > 0$ não é possível ter a condição $s = 0$ no equilíbrio. Dessa forma, vamos investigar inicialmente a existência do equilíbrio no qual $b = 0$. Neste caso, de (5.10) temos $s = \frac{\Pi}{\mu}$, e na equação (5.9) a igualdade $\tilde{G}\tilde{X} = 0$. Pela condição (C4) e pelo teorema (5.1.1), sabemos que $\tilde{G}$ é inversível e assim, a única solução para $\tilde{G}\tilde{X} = 0$ será $\tilde{X} = 0$ e desta forma, o equilíbrio livre da doença para o sistema (5.1) é dado por

$$P_0^* = \left(0, 0, 0, 0, 0, \frac{\Pi}{\mu}\right)^T. \quad (5.11)$$

5.1.2 Ponto de Equilíbrio não Trivial

Para determinar o equilíbrio não trivial considere agora b não nulo. Seja o ponto de equilíbrio não trivial denotado por $P^* = (l_1^*, l_2^*, v^*, h^*, b^*, s^*)^T$ e considere $\tilde{P}^* = (l_1^*, l_2^*, v^*, h^*, b^*)^T$. Então a equação (5.10) implica

$$\beta b^* s^* = \Pi - \mu s^*. \quad (5.12)$$

Substituindo (5.12) em (5.9) temos

$$\tilde{G}\tilde{P}^* = -\tilde{Q}(\Pi - \mu s^*), \quad (5.13)$$

e por existir a inversa de $\tilde{G}$ temos também

$$\tilde{P}^* = -(\Pi - \mu s^*) \tilde{G}^{-1} \tilde{Q}. \quad (5.14)$$

A condição **(C7)**, ou seja, $-\tilde{G}^{-1} \tilde{Q} \in \mathbb{R}_+^5$, garante que o sinal de cada componente de $\tilde{P}^*$ possui o mesmo sinal de $\Pi - \mu s^*$. Seja

$$\tilde{M} = \left[\tilde{G}_1 | \tilde{G}_2 | \tilde{G}_3 | \tilde{G}_4 | - \tilde{Q} \right]. \quad (5.15)$$

Aplicando a regra de Crammer na equação (5.13) encontra-se

$$\begin{aligned} b^* &= \frac{\det(\tilde{G}_1 | \tilde{G}_2 | \tilde{G}_3 | \tilde{G}_4 | - \tilde{Q}(\Pi - \mu s^*))}{\det(\tilde{G}_1 | \tilde{G}_2 | \tilde{G}_3 | \tilde{G}_4 | \tilde{G}_5)} = \frac{(\Pi - \mu s^*) \det(\tilde{G}_1 | \tilde{G}_2 | \tilde{G}_3 | \tilde{G}_4 | - \tilde{Q})}{\det(\tilde{G}_1 | \tilde{G}_2 | \tilde{G}_3 | \tilde{G}_4 | \tilde{G}_5)} \\ &= (\Pi - \mu s^*) \left(\frac{\det(\tilde{M})}{\det(\tilde{G})} \right), \end{aligned} \quad (5.16)$$

onde

$$\det(\tilde{G}) = -\mu(\gamma + \rho) \{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1 - q)]\} \quad (5.17)$$

e

$$\det(\tilde{M}) = -\mu(\mu + \rho)[(1 - p)\theta q \lambda + p\theta(\mu + \lambda + \omega)]. \quad (5.18)$$

É importante destacar que os determinantes de $\tilde{G}$ e $\tilde{M}$ são diferentes de zero como pode-se observar em (5.17) e (5.18) respectivamente.

Substituindo b^* , dado em (5.16), em (5.12) obtemos

$$\beta(\Pi - \mu s^*) \left(\frac{\det \tilde{M}}{\det \tilde{G}} \right) s^* = \Pi - \mu s^*, \quad (5.19)$$

e rearranjando segue que

$$s^* = \frac{1}{\beta} \frac{\det \tilde{G}}{\det \tilde{M}}. \quad (5.20)$$

Assumiu-se $(\Pi - \mu s^*)$ não nulo, para P^* não coincidir com o equilíbrio livre da doença P_0 .

Por fim, substituindo (5.20) em (5.14) define-se o ponto

$$\tilde{P}^* = - \left(\Pi - \frac{\mu \det \tilde{G}}{\beta \det \tilde{M}} \right) \tilde{G}^{-1} \tilde{Q}. \quad (5.21)$$

Dessa forma, existe um equilíbrio $P^* = (\tilde{P}^*, s^*) \in \mathbb{R}^6$ onde s^* e $\tilde{P}^*$ são dadas pelas equações (5.20) e (5.21) respectivamente. Por outro lado, para se obter um equilíbrio positivo distinto de P_0 , é necessário e suficiente que $\Pi - \mu s^* > 0$ o que acontece se, e somente se,

$$\beta \frac{\Pi \det \tilde{M}}{\mu \det \tilde{G}} > 1. \quad (5.22)$$

Note que pelas considerações anteriores e utilizando a condição $-\tilde{G}^{-1} \tilde{Q} \in \mathbb{R}^5_+$ apresentada em (C7), quando existe o equilíbrio endêmico este será sempre não negativo, ou seja, o ponto $\tilde{P}^*$ será biologicamente viável pois todas as coordenadas do ponto serão positivas.

Assim, pelas equações (5.20) e (5.21), o ponto $P^* = (\tilde{P}^*, s^*) = (l_1^*, l_2^*, v^*, h^*, b^*, s^*)^T$ de equilíbrio não trivial para o sistema (5.1) é dado por

$$P^* = \begin{pmatrix} \frac{\Pi}{R_{vac2}} (R_{vac2} - 1) \left(\frac{1}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \\ \frac{\Pi}{R_{vac2}} (R_{vac2} - 1) \left(\frac{\theta}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \left(\frac{(1-p)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + p\delta}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]} \right) \\ \frac{\Pi}{R_{vac2}} (R_{vac2} - 1) \left(\frac{\rho \xi_3}{\mu(\mu + \rho)(\mu + \epsilon + \theta)\{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}} \right) \\ \frac{\Pi}{R_{vac2}} (R_{vac2} - 1) \left(\frac{\xi_3}{(\mu + \rho)(\mu + \epsilon + \theta)\{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]\}} \right) \\ \frac{\Pi}{R_{vac2}} (R_{vac2} - 1) \left(\frac{\theta}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \left(\frac{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]} \right) \\ \frac{\Pi}{\mu R_{vac2}} \end{pmatrix} \quad (5.23)$$

onde

$$\begin{aligned}\xi_3 = & \theta\omega(1-p)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \sigma p\theta(\mu + \lambda + \omega) + \delta\epsilon\lambda(1-q) + \\ & + p\theta\omega\delta + q\lambda\sigma\theta(1-p) + \epsilon(\mu + \alpha + \sigma)(\mu + \lambda + \omega) + \delta\epsilon(\mu + \omega),\end{aligned}$$

e

$$R_{vac2} = \beta \frac{\Pi}{\mu} \left(\frac{\theta}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \left(\frac{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]} \right), \quad (5.24)$$

é o número de reprodutibilidade para o modelo simplificado que será definido a seguir.

5.1.3 O Número de Reprodutibilidade

Utilizando-se a teoria dada inicialmente por Diekmann [34] e depois apresentada por Mccluskey [25], Driessche [35] e Hethcote [36] para definir o número de reprodutibilidade como o raio espectral da matriz “next generation”, determinou-se o número de reprodutibilidade R_{vac2} .

Para calcular R_{vac2} , é importante distinguir as novas infecções de todas as outras mudanças na população. Para isso, define-se a função $\mathcal{E}(X)$ representando a taxa de aparecimento de novas infecções devido ao contato entre indivíduos infecciosos com os suscetíveis. A função $\mathcal{O}(X)$ representa a taxa de transferência de indivíduos entre os compartimentos (l_1, l_2, v, h, b) [35]. Para determinar R_{vac2} , tomou-se como base a notação matricial utilizada em Mccluskey [25].

Reescrevendo a equação $\tilde{X}'$ temos

$$\tilde{X}' = \mathcal{E}(X) - \mathcal{O}(X),$$

onde

$$\mathcal{E}(X) = \tilde{Q}\beta bs \quad e \quad \mathcal{O}(X) = -\tilde{G}\tilde{X}. \quad (5.25)$$

Linearizando estas funções, ou seja, calculando a Jacobiana e aplicando o ponto P_0 dado em (5.11) temos

$$E = \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial \tilde{X}}(P_0^*) \quad e \quad O = \frac{\partial \mathcal{O}}{\partial \tilde{X}}(P_0^*). \quad (5.26)$$

O número de reprodutibilidade basal é dado pelo raio espectral (vide apêndice A.4.1) de EO^{-1} , ou seja,

$$R_{vac2} = \text{raio}_{espectral}(EO^{-1}). \quad (5.27)$$

Para interpretar as entradas de EO^{-1} considere o destino de um indivíduo infectado introduzido em um compartimento genérico k de uma população livre da doença. A entrada (j, k) de O^{-1} é a duração média do tempo que essa pessoa gasta no compartimento j durante sua vida, assumindo que a população se mantém perto do equilíbrio livre da doença e desconsiderando a reinfeção. A entrada (i, j) de E é a taxa na qual os indivíduos infectados no compartimento j produzem novas infecções no compartimento i . Assim, a entrada (i, k) do produto EO^{-1} é o número esperado de novas infecções no compartimento i produzido pelo indivíduo infectado originalmente introduzido no compartimento k . A matriz EO^{-1} é denominada matriz “next generation” [35].

Usando (5.26) calculamos

$$E = \beta \frac{\Pi}{\mu} \begin{bmatrix} 0 & \dots & 0 \end{bmatrix} \tilde{Q} \quad e \quad O = -\tilde{G}. \quad (5.28)$$

Seja c a linha inferior de $-\tilde{G}^{-1}$, então

$$EO^{-1} = \beta \frac{\Pi}{\mu} \begin{bmatrix} Q_1 c \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix},$$

e como $Q_2 = \dots = Q_5 = 0$, podemos escrever EB^{-1} como

$$EO^{-1} = \beta \frac{\Pi}{\mu} \begin{bmatrix} Q_{1c} \\ \vdots \\ Q_{5c} \end{bmatrix}. \quad (5.29)$$

O posto de EO^{-1} é um, logo existe um único autovalor não nulo dado por $tr(EO^{-1}) = \beta \frac{\Pi}{\mu} c\tilde{Q}$ (vide apêndice A.5.1). Como $-\tilde{G}$ é uma M-Matriz, todas as entradas de $-\tilde{G}^{-1}$ são não-negativas; Temos também que $c\tilde{Q}$ é não-negativa. Assim, o raio espectral de EO^{-1} é igual ao autovalor não nulo e de (5.27) e temos

$$R_{vac2} = \beta \frac{\Pi}{\mu} c\tilde{Q}. \quad (5.30)$$

Pelo fato de todas as entradas de $-\tilde{G}^{-1}$ serem não-negativas, e pela última linha da equação $\tilde{P}^* = (\Pi - \mu S^*)\tilde{G}^{-1}\tilde{Q}$, dada em (5.14), segue que $x_5^* = (\Pi - \mu S^*)c\tilde{Q}$. Então, utilizando (5.12) e rearranjando, encontra-se $\beta c\tilde{Q} = \frac{1}{s^*}$. Com esse resultado em (5.30) definimos

$$R_{vac2} = \frac{\Pi}{\mu} \frac{1}{s^*} \quad (5.31)$$

Por fim, substituindo a expressão para s^* , dada em (5.20), temos o número de reprodutibilidade dado pela equação

$$R_{vac2} = \beta \frac{\Pi}{\mu} \frac{\det \tilde{M}}{\det \tilde{G}}, \quad (5.32)$$

o qual é equivalente a expressão dada em (5.22) e (5.24).

5.1.4 Estabilidade Global do Equilíbrio Livre da Doença

Das equações (5.22) e (5.32) segue que se $R_{vac2} < 1$ então o único equilíbrio para o sistema (5.3) em $\mathbb{R}^6_+$ é o equilíbrio livre da doença P_0^* .

Para demonstrar que o ponto P_0 é G.A.E, utilizaremos novamente o método das funções de Lyapunov [18], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [24] e [33]. Entretanto, antes deve-se determinar os coeficientes para as funções de Lyapunov.

Coeficientes para as Funções de Lyapunov

Utilizando-se a técnica de Mccluskey ([25]), define-se os coeficientes de Lyapunov para o sistema simplificado. (5.1).

Define-se o vetor coluna $a = [a_1, \dots, a_6]$, com $a_6 = 1$, pela equação

$$a [G_1 | \dots | G_4 | Q]_{6 \times 5} = 0, \quad (5.33)$$

e seja $\tilde{a} = [a_1, \dots, a_5]$. Então

$$\tilde{a} [\tilde{G}_1 | \dots | \tilde{G}_4] = 0 \text{ e } \tilde{a}\tilde{Q} = 1. \quad (5.34)$$

A equação (5.34) pode ser reescrita como

$$\tilde{a}\tilde{M} = [0, \dots, 0, -1], \quad (5.35)$$

onde $\tilde{M} = [\tilde{G}_1 | \dots | \tilde{G}_4 | -\tilde{Q}]$ foi definido em (5.15).

Note que

$$\det(\tilde{M}) = \det \begin{pmatrix} -(\mu + \epsilon + \theta) & 0 & 0 & 0 & -1 \\ (1-p)\theta & -(\mu + \lambda + \omega) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu & -\rho & 0 \\ \epsilon & \omega & 0 & -(\mu + \rho) & 0 \\ p\theta & q\lambda & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = -\mu\theta(\mu + \rho)[(1-p)q\lambda + p\theta(\mu + \lambda + \omega)] < 0. \quad (5.36)$$

Assim, como $\det(\tilde{M}) \neq 0$ temos que $\tilde{M}$ é invertível, da equação (5.35) temos que $\tilde{a}$ é unicamente determinado assim como o vetor a por construção.

Da equação (5.35) temos o seguinte sistema:

$$\left\{ \begin{array}{ll} -a_1(\mu + \epsilon + \theta) + a_2(1 - p)\theta + a_4\epsilon + a_5p\theta & = 0, & 5.37.1 \\ -a_2(\mu + \lambda + \omega) + a_4\omega + a_5q\lambda & = 0, & 5.37.2 \\ -a_3\mu & = 0, & 5.37.3 \\ a_3\rho - a_4(\mu + \rho) & = 0, & 5.37.4 \\ -a_1 & = -1, & 5.37.5 \end{array} \right. \quad (5.37)$$

De forma simples vemos em (5.37.5) que $a_1 = 1$. De (5.37.3) temos que $a_3 = 0$ e segue então de (5.37.4) que $a_4 = 0$. Com estes resultados em (5.37.2) temos

$$a_5 = a_2 \left(\frac{\mu + \lambda + \omega}{q\lambda} \right). \quad (5.38)$$

Substituindo (5.38) em (5.37.1) temos

$$a_2 = \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{q\lambda}{(1 - p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right). \quad (5.39)$$

Agora com (5.39) em (5.38) encontramos

$$a_5 = \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{\mu + \lambda + \omega}{(1 - p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right). \quad (5.40)$$

Dessa forma, os coeficientes de Lyapunov definidos pelo vetor $a = [a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, 1]$ são dados por

$$\left\{ \begin{array}{ll} a_1 & = 1, \\ a_2 & = \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{q\lambda}{(1 - p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right), \\ a_3 & = 0, \\ a_4 & = 0, \\ a_5 & = \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{\mu + \lambda + \omega}{(1 - p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right), \\ a_6 & = 1. \end{array} \right. \quad (5.41)$$

Utilizando-se os coeficientes determinados em (5.41), a seguir, serão definidas as funções de Lyapunov para provar a estabilidade global dos os pontos de equilíbrio trivial e não trivial do modelo simplificado.

Função de Lyapunov para $R_0 \leq 1$

Considere a função de Lyapunov $U_1 : \Omega_2 \rightarrow \mathbb{R}$ definida por

$$U_1 = \tilde{a}\tilde{X} = \sum_{i=1}^5 a_i x_i,$$

onde os coeficientes de Lyapunov, a_i para $i = 1, \dots, 6$, foram determinados no sistema (5.41).

Assim, a função de Lyapunov é dada por

$$U_1(l_1, l_2, b) = l_1 + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{q\lambda}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}\right) l_2 + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{\mu + \lambda + \omega}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}\right) b, \quad (5.42)$$

continuamente diferenciável e definida no domínio Ω_2 .

Na região Ω_2 , a função U_1 é positiva definida para o ponto P_0^* pois $U_1(P_0^*) = 0$ já que $l_1 = l_2 = b = 0$ e $U_1(\bar{x}) > 0$, onde $\bar{x} \neq P_0^* \in \Omega_2$.

Mostremos que $\dot{U}_1$ é não positivo. De (5.42) a derivada orbital de U_1 é dada por

$$\dot{U}_1 = \dot{l}_1 + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{q\lambda}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}\right) \dot{l}_2 + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{(\mu + \lambda + \omega)}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}\right) \dot{b}. \quad (5.43)$$

Substituindo em (5.43) as expressões de $\dot{l}_1$, $\dot{l}_2$ e $\dot{b}$ dadas pelas equações do sistema (5.1) temos:

$$\begin{aligned} \dot{U}_1 &= [\beta bs - (\mu + \epsilon + \theta)l_1] + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{q\lambda}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}\right) [(1-p)\theta l_1 + \delta b - (\mu + \lambda + \omega)l_2] + \\ &\quad + \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{\mu + \lambda + \omega}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}\right) [p\theta l_1 + q\lambda l_2 - (\mu + \alpha + \sigma + \delta)b] \\ &= \beta bs - \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{\mu + \lambda + \omega}{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}\right) \left(\frac{(\mu + \alpha + \sigma)(\mu + \lambda + \omega) + \delta[(\mu + \omega) + \lambda(1-q)]}{(\mu + \lambda + \omega)}\right) b \\ &= \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta}\right) \left(\frac{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \delta + \sigma) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]}{[(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)]}\right) \left(\beta s \frac{\theta}{(\mu + \epsilon + \theta)} \frac{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]} - 1\right) b. \end{aligned} \quad (5.44)$$

Como estamos na região Ω_2 temos que $s \leq s_0 = \frac{\Pi}{\mu}$, então a derivada orbital de U_1 satisfaz a seguinte desigualdade:

$$\dot{U}_1 \leq \left(\frac{\mu + \epsilon + \theta}{\theta} \right) \left(\frac{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1 - q)]}{(1 - p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)} \right) (R_{vac2} - 1)b. \quad (5.45)$$

Para $R_{vac2} \leq 1$ segue que $\dot{U}_1 \leq 0$ para $\forall$ ponto $x \in \Omega_2$, e portanto, pelo teorema de Lyapunov (vide apêndice A.1.2), segue que o único ponto de equilíbrio livre da doença, P_0^* , é G.A.E.

Assim, a estabilidade global do equilíbrio livre da doença é definida a partir do seguinte teorema:

Teorema 5.1.2. *O ponto de equilíbrio trivial P_0^* é global e assintoticamente estável G.A.E no domínio Ω_2 se, e somente se, $R_{vac2} \leq 1$.*

Epidemiologicamente o teorema (5.1.2) significa que existe um limiar R_{vac2} tal que se este for menor que o valor um então a doença é extinta.

5.1.5 Estabilidade Global do Equilíbrio Endêmico

Para o valor de reprodutibilidade maior que um, existe um único ponto biologicamente viável denominado P^* o qual representa uma posição onde há a prevalência da doença na população. Vejamos em que condições o ponto P^* é G.A.E. Para isto, novamente, utilizaremos o método das funções de Lyapunov para demonstrá-la.

Seja o ponto $X = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6)$ com as coordenadas $x_5 = b$ e $x_6 = s$, enquanto as outras subpopulações são livres para permutarem nas coordenadas de posições $x_1, \dots, x_4$.

Definimos a função $U_2 : \Omega_2 \rightarrow \mathbb{R}$ dada por:

$$U_2 = \sum_{i=1}^6 a_i (x_i - x_i^* \ln x_i), \quad (5.46)$$

continuamente diferenciável e definida no domínio Ω_2 e com os coeficientes de Lyapunov a_i com $i = 1, \dots, 6$, apresentados em (5.41).

A derivada orbital de U_2 , desenvolvida em (vide apêndice B.2), é dada por

$$\begin{aligned}\dot{U}_2 = & -\mu \frac{(s-s^*)^2}{s} + a_2(1-p)\theta l_1^* A_{21}(u) + \beta b^* s^* B_1(u) + a_2 \delta b^* C_2(u) + \\ & + a_5 p \theta l_1^* D_1(u) + a_5 q \lambda l_2^* D_2(u).\end{aligned}\quad (5.47)$$

Em (5.47) a expressão $-\mu \frac{(s-s^*)^2}{s}$ é não positiva. Assim, para garantir $\dot{U}_2 \leq 0$, as funções $A_{21}(u)$, $B_1(u)$, $C_2(u)$, $D_1(u)$ e $D_2(u)$ devem ser não positivas, e as definimos da seguinte forma:

$$\begin{cases} A_{ij} = 1 - \frac{u_i}{u_j} + F_j(u) - F_i(u), \\ B_i = 2 - u_n - \frac{u_i}{u_{n-1}u_n} - F_i(u), \\ C_i = 1 - \frac{u_i}{u_{n-1}} - F_i(u), \\ D_j = 1 - \frac{u_{n-1}}{u_j} + F_j(u), \end{cases} \quad (5.48)$$

onde $u_j = \frac{x_j^*}{x_j}$ com $j = 1, \dots, 6$.

Sem perda de generalidade, assumimos que $u_1 \leq u_2 \leq \dots \leq u_{n-2}$ e escolhemos $k \in \{1, \dots, n-3\}$ tal que $u_k \leq u_{n-1} \leq u_{k+1}$.

Para $i = 1, \dots, k-1$, temos

$$F_i = \frac{u_{i+1}}{u_i} + \dots + \frac{u_k}{u_{k-1}} + \frac{u_{n-1}}{u_k} - (k+1-i).$$

Seja $i = k$ então

$$F_k = \frac{u_{n-1}}{u_k} - 1.$$

Para $i = k+1, \dots, n-2$, escolhemos

$$F_i = \frac{u_{n-1}}{u_{k+1}} + \frac{u_{k+1}}{u_{k+2}} + \dots + \frac{u_{i-1}}{u_i} - (i-k).$$

Para a escolha de $F_1, \dots, F_{n-2}$, devemos também considerar $u_{n-1} < u_1$ (utilizando $k=0$) ou se $u_{n-1} > u_{n-2}$ (utilizando $k=n-2$).

Em resumo, as funções $A_{21}(u)$, $B_1(u)$, $C_2(u)$, $D_1(u)$ e $D_2(u)$ são definidas levando em consideração as posições relativas $u_1 \leq u_2 \leq u_3 \leq u_4$ e $k \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$ tal que $u_k \leq u_5 \leq u_{k+1}$, ou seja, $u_k \leq b \leq u_{k+1}$. Assim temos:

- Para $k = 1 \Rightarrow u_1 \leq u_5 \leq u_2 \leq u_3 \leq u_4$

$$A_{21} = 1 - \frac{u_2}{u_1} + F_1 - F_2 = \frac{(u_2 - u_1)(u_5 - u_2)}{u_1 u_2} \leq 0,$$

pois $u_1 \leq u_5 \leq u_2$.

$$B_1 = 2 - u_6 - F_1 = 3 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - \frac{u_5}{u_1} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$C_2 = 1 - \frac{u_2}{u_5} - F_2 = 2 - \frac{u_2}{u_5} - \frac{u_5}{u_2} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$D_1 = 1 - \frac{u_5}{u_1} + F_1 = 1 - \frac{u_5}{u_1} - \frac{u_5}{u_1} - 1 = 0.$$

$$D_2 = 1 - \frac{u_5}{u_2} + F_2 = 1 - \frac{u_5}{u_2} + \frac{u_5}{u_2} - 1 = 0.$$

- Para $k = 2 \Rightarrow u_2 \leq u_2 \leq u_5 \leq u_3 \leq u_4$

$$A_{21} = 1 - \frac{u_2}{u_1} + F_1 - F_2 = 1 - \frac{u_2}{u_1} + \frac{u_2}{u_1} + \frac{u_5}{u_2} - 2 - \frac{u_5}{u_2} + 1 = 0.$$

$$B_1 = 2 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - F_1 = 2 - \frac{u_2}{u_5} - \frac{u_5}{u_2} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$C_2 = 1 - \frac{u_2}{u_5} - F_2 = 2 - \frac{u_2}{u_5} - \frac{u_5}{u_2} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$D_1 = 1 - \frac{u_5}{u_1} + F_1 = \frac{(u_2 - u_5)(u_2 - u_1)}{u_1 u_2} \leq 0,$$

pois $u_1 \leq u_2 \leq u_5$.

$$D_2 = 1 - \frac{u_5}{u_2} + F_2 = 1 - \frac{u_5}{u_2} + \frac{u_5}{u_2} - 1 = 0.$$

- Para $k = 3 \Rightarrow u_1 \leq u_2 \leq u_3 \leq u_5 \leq u_4$

$$A_{21} = 1 - \frac{u_2}{u_1} - F_1 - F_2 = 1 - \frac{u_2}{u_1} + \frac{u_2}{u_1} + \frac{u_3}{u_2} + \frac{u_5}{u_3} - 3 - \frac{u_3}{u_2} - \frac{u_5}{u_3} + 2 = 0.$$

$$B_1 = 2 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - F_1 = 5 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - \frac{u_2}{u_1} - \frac{u_3}{u_2} - \frac{u_5}{u_3} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$C_2 = 1 - \frac{u_2}{u_5} - F_2 = 3 - \frac{u_2}{u_5} - \frac{u_3}{u_2} - \frac{u_5}{u_3} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

Utilizando o corolário (apêndice B.3.3) obtemos:

$$D_1 = 1 - \frac{u_5}{u_1} + F_1 = \frac{(u_3 - u_5)(u_3 - u_1)}{u_1 u_3} \leq 0,$$

pois $u_1 \leq u_3 \leq u_5$.

$$D_2 = 1 - \frac{u_5}{u_2} + F_2 = \frac{(u_2 - u_3)(u_5 - u_3)}{u_2 u_3} \leq 0,$$

pois $u_2 \leq u_3 \leq u_5$.

- Para $k = 0 \Rightarrow u_5 < u_1 \leq u_2 \leq u_3 \leq u_4$

$$A_{21} = 1 - \frac{u_2}{u_1} + F_1 - F_2 = 1 - \frac{u_2}{u_1} + \frac{u_5}{u_1} - 1 - \frac{u_5}{u_1} - \frac{u_1}{u_2} + 2 = 2 - \frac{u_2}{u_1} - \frac{u_1}{u_2} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$B_1 = 2 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - F_1 = 3 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - \frac{u_2}{u_1} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$C_2 = 1 - \frac{u_2}{u_5} - F_2 = 3 - \frac{u_1}{u_2} - \frac{u_2}{u_5} - \frac{u_5}{u_1} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$D_1 = 1 - \frac{u_5}{u_1} + F_1 = 1 - \frac{u_5}{u_1} + \frac{u_5}{u_1} - 1 = 0.$$

$$D_2 = 1 - \frac{u_5}{u_2} + F_2 = \frac{(u_5 - u_1)(u_2 - u_1)}{u_1 u_2} \leq 0,$$

pois $u_5 < u_1 \leq u_2$.

- Para $k = 4 \Rightarrow u_1 \leq u_2 \leq u_3 \leq u_4 < u_5$

$$\begin{aligned} A_{21} &= 1 - \frac{u_2}{u_1} + F_1 - F(2) \\ &= 1 - \frac{u_2}{u_1} + \frac{u_2}{u_1} + \frac{u_3}{u_2} + \frac{u_4}{u_3} + \frac{u_5}{u_4} - 4 - \frac{u_3}{u_2} - \frac{u_4}{u_3} - \frac{u_5}{u_4} + 3 = 0. \end{aligned}$$

$$B_1 = 2 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - F_1 = 6 - u_6 - \frac{u_1}{u_5 u_6} - \frac{u_2}{u_1} - \frac{u_3}{u_2} - \frac{u_4}{u_3} - \frac{u_5}{u_4} \leq 0,$$

pelo corolário (apêndice B.3.2).

$$C_2 = 1 - \frac{u_2}{u_5} - F_2 = -2 - \frac{u_2}{u_5} - \frac{u_3}{u_2} - \frac{u_4}{u_3} - \frac{u_5}{u_4} \leq 0.$$

Utilizando o corolário (apêndice B.3.3) obtemos:

$$D_1 = 1 - \frac{u_5}{u_1} + F_1 = \frac{(u_4 - u_5)(u_4 - u_1)}{u_1 u_4} \leq 0,$$

pois $u_1 \leq u_2 < u_5$.

Considerando $u_2 = y_1$, $u_3 = y_2$, $u_4 = y_3$ e $u_5 = y_4$ temos através do corolário (B.3.3) o seguinte resultado:

$$D_2 = 1 - \frac{u_5}{u_2} + F_2 = -\frac{u_5}{u_2} + \frac{u_5}{u_2} = 0.$$

Assim, obtemos todas as possibilidades para as posições relativas das subpopulações no modelo simplificado (5.3). Dessa forma, temos que as quantidades A_{21} , B_1 , C_2 , D_1 e D_2 são não positivas para $\forall u \in \mathbb{R}_{>0}^6$ e sendo assim, temos de (5.47) que $U'_2 \leq 0$ em $\mathbb{R}_{>0}^6$.

Devemos utilizar agora a extensão de LaSalle a qual diz que o conjunto limite de cada solução do sistema (5.5) que intercepta $\mathbb{R}_{>0}^6$ está contido em Γ^* , que é o subconjunto invariante maximal de $\Gamma = \{x \in \mathbb{R}_{>0}^6 | U'_2(x) = 0\}$.

De (5.47), é claro que U'_2 somente pode ser nulo se s for igual a s^* pois $\frac{-\mu(s-s^*)^2}{s}$. Se o conjunto Γ^* é invariante e satisfaz $s = s^*$, então devemos ter $s' = 0$ no conjunto. Consequentemente, da equação (5.5) temos

$$s' = \Pi - \mu s - \beta b s \Rightarrow \beta b s^* = \Pi - \mu s^* \quad (5.49)$$

utilizando $s' = 0$ e $s = s^*$.

Da equação (5.16), rearranjada, temos

$$b^* \left(\frac{\det(\tilde{G})}{\det(\tilde{M})} \right) = (\Pi - \mu s^*). \quad (5.50)$$

Substituindo a equação (5.50) em (5.49) e rearranjando obtemos

$$b = b^* \frac{1}{\beta s^*} \frac{\det(\tilde{G})}{\det(\tilde{M})}. \quad (5.51)$$

De (5.20) segue que

$$1 = \frac{1}{\beta} \frac{1}{s^*} \frac{\det(\tilde{G})}{\det(\tilde{M})}. \quad (5.52)$$

Por fim, substituindo (5.52) em (5.51) obtemos $b = b^*$. Considerando as demais variáveis, sujeitas a restrição $(b, s) = (b^*, s^*)$, obtemos a equação diferencial

$$\bar{X}' = \bar{G}\bar{X} + \bar{K}, \quad (5.53)$$

onde

$$\begin{aligned}\bar{X} &= (x_1, \dots, x_4)^T, \quad \bar{G} = [G_{ij}]_{i,j=1,\dots,4}, \quad e \\ \bar{K} &= (G_{1,5}, \dots, G_{4,5})^T b^* + (Q_1, \dots, Q_4)^T \beta b^* s^*.\end{aligned}$$

Com as hipóteses acima e também com (5.4) temos então

$$\underbrace{\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{pmatrix}'}_{\bar{X}'} = \underbrace{\begin{pmatrix} \tilde{G}_{1,1} & \tilde{G}_{1,2} & \tilde{G}_{1,3} & \tilde{G}_{1,4} \\ \tilde{G}_{2,1} & \tilde{G}_{2,2} & \tilde{G}_{2,3} & \tilde{G}_{2,4} \\ \tilde{G}_{3,1} & \tilde{G}_{3,2} & \tilde{G}_{3,3} & \tilde{G}_{3,4} \\ \tilde{G}_{4,1} & \tilde{G}_{4,2} & \tilde{G}_{4,3} & \tilde{G}_{4,4} \end{pmatrix}}_{\bar{G}} \underbrace{\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{pmatrix}}_{\bar{X}} + \underbrace{\begin{pmatrix} G_{1,5} \\ G_{2,5} \\ G_{3,5} \\ G_{4,5} \end{pmatrix} b^* + \begin{pmatrix} Q_1 \\ Q_2 \\ Q_3 \\ Q_4 \end{pmatrix} \beta b^* s^*}_{\bar{K}}.$$

A matriz $\bar{G}$ é estável pois é uma Metzler matriz como podemos verificar pelas hipóteses (H2), (H3) e (H5) (A.3.1). Como $\bar{K}$ é constante, a solução de (5.53) converge para $\bar{X} = -\bar{G}^{-1}\bar{K}$, ou seja,

$$\begin{aligned}\begin{pmatrix} l_1 \\ l_2 \\ v \\ h \end{pmatrix}' &= - \underbrace{\begin{pmatrix} \hat{G}_{1,1} & \hat{G}_{1,2} & \hat{G}_{1,3} & \hat{G}_{1,4} \\ \hat{G}_{2,1} & \hat{G}_{2,2} & \hat{G}_{2,3} & \hat{G}_{2,4} \\ \hat{G}_{3,1} & \hat{G}_{3,2} & \hat{G}_{3,3} & \hat{G}_{3,4} \\ \hat{G}_{4,1} & \hat{G}_{4,2} & \hat{G}_{4,3} & \hat{G}_{4,4} \end{pmatrix}}_{-\bar{G}^{-1}} \underbrace{\left[\begin{pmatrix} G_{1,1} \\ G_{2,5} \\ G_{3,5} \\ G_{4,5} \end{pmatrix} b^* + \begin{pmatrix} Q_1 \\ Q_2 \\ Q_3 \\ Q_4 \end{pmatrix} \beta b^* s^* \right]}_{\bar{K}} \\ &= - \underbrace{\begin{pmatrix} \hat{G}_{1,1} & \hat{G}_{1,2} & \hat{G}_{1,3} & \hat{G}_{1,4} \\ \hat{G}_{2,1} & \hat{G}_{2,2} & \hat{G}_{2,3} & \hat{G}_{2,4} \\ \hat{G}_{3,1} & \hat{G}_{3,2} & \hat{G}_{3,3} & \hat{G}_{3,4} \\ \hat{G}_{4,1} & \hat{G}_{4,2} & \hat{G}_{4,3} & \hat{G}_{4,4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_{1,5} \\ G_{2,5} \\ G_{3,5} \\ G_{4,5} \end{pmatrix} b^*}_{(0,0,0,0)^T \text{ pois } -\bar{G}^{-1}\bar{G}=I} - \begin{pmatrix} \hat{G}_{1,1} & \hat{G}_{1,2} & \hat{G}_{1,3} & \hat{G}_{1,4} \\ \hat{G}_{2,1} & \hat{G}_{2,2} & \hat{G}_{2,3} & \hat{G}_{2,4} \\ \hat{G}_{3,1} & \hat{G}_{3,2} & \hat{G}_{3,3} & \hat{G}_{3,4} \\ \hat{G}_{4,1} & \hat{G}_{4,2} & \hat{G}_{4,3} & \hat{G}_{4,4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Q_1 \\ Q_2 \\ Q_3 \\ Q_4 \end{pmatrix} \beta b^* s^* \\ &= -\bar{G}^{-1}\bar{Q}\beta b^* s^*.\end{aligned}$$

Dessa forma temos

$$\bar{X} = -\bar{G}^{-1}\bar{K} = -\bar{G}^{-1}\bar{Q}\beta b^* s^*. \quad (5.54)$$

Da equação (5.9) concluímos que

$$\tilde{X} = -\tilde{G}^{-1}\tilde{Q}\beta bs, \quad (5.55)$$

a qual é equivalente, para $(x_1, x_2, x_3, x_4)^T$, à equação (5.54).

Assim, a solução $\tilde{X} = -\tilde{G}^{-1}\tilde{K}$, com $-\tilde{G}^{-1}$ dada por

$$-\tilde{G}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{(\mu+\epsilon+\theta)} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{(1-p)\theta}{(\mu+\epsilon+\theta)(\mu+\lambda+\omega)} & \frac{1}{(\mu+\lambda+\omega)} & 0 & 0 \\ \frac{\rho[\omega(1-p)\theta+\epsilon(\mu+\lambda+\omega)]}{\mu(\mu+\rho)(\mu+\epsilon+\theta)(\mu+\lambda+\omega)} & \frac{\omega\rho}{\mu(\mu+\rho)(\mu+\lambda+\omega)} & \frac{1}{\mu} & \frac{\rho}{\mu(\mu+\rho)} \\ \frac{\omega(1-p)\theta+\epsilon(\mu+\lambda+\omega)}{(\mu+\rho)(\mu+\epsilon+\theta)(\mu+\lambda+\omega)} & \frac{\omega}{(\mu+\rho)(\mu+\lambda+\omega)} & 0 & \frac{1}{\mu+\rho} \end{pmatrix},$$

representa exatamente as variáveis $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ do ponto de equilíbrio não trivial P^* . Com isso, o conjunto Γ^* consiste de um ponto singular, o qual é, de fato, o ponto P^* . Dessa forma, cada solução de (5.3) converge para P^* .

Podemos notar na demonstração que acabamos de fazer que a função de Lyapunov U_2 não depende explicitamente de R_{vac2} na sua expressão, porém, sabemos que P^* está no ortante positivo somente quando $R_{vac2} > 1$, o que garante a validade da nossa função. Outra ressalva a ser feita é quanto a possibilidade das soluções convergirem para a fronteira do ortante positivo, em que U_2 não é mais definido. Esta hipótese é excluída pela forma de U_2 e pelo fato de que $U_2(X(t))$ é decrescente. Uma vez que uma solução cruza o interior do ortante não negativo, a solução assume um valor finito de U_2 . Como U_2 decresce, as soluções cruzam o nível de conjuntos de U_2 , afastando-se do conjunto para o qual U_2 não está definido.

Dessa forma, a estabilidade global do ponto de equilíbrio não-trivial P^* , dado por (5.23), é garantida pelo seguinte teorema:

Teorema 5.1.3. *O ponto de equilíbrio não trivial P^* é G.A.E se, e somente se, $R_{vac2} > 1$.*

Epidemiologicamente o teorema (5.1.3) garante que se $R_{vac2} > 1$ então a doença permanecerá em níveis endêmicos na população.

CAPÍTULO 6

ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DOS PARÂMETROS DO MODELO

O objetivo desta seção é apresentar algumas simulações numéricas para validar os estudos analíticos apresentados nos capítulos anteriores, além de fazer uma análise qualitativa da dinâmica do modelo utilizando a vacina gênica como estratégia de controle da doença. Aqui, serão apresentadas algumas suposições utilizadas nas simulações.

Anos	Casos	Anos	Casos	Anos	Casos	Anos	Casos
1980	72608	1987	81826	1994	75759	2001	73771
1981	86411	1988	82395	1995	91013	2002	77493
1982	87822	1989	80375	1996	85860	2003	78596
1983	86617	1990	74570	1997	83309	2004	77678
1984	88366	1991	84990	1998	82931	2005	76741
1985	84310	1992	85955	1999	84337	2006	71870
1986	83731	1993	75453	2000	81182	2007	72179

Tabela 6.1: Número de Casos Novos de TB notificados entre 1980-2007 (Fonte: SINAN).

Como a TB é uma doença de notificação compulsória, foi possível obter do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), o número de casos novos de TB notificados

no Brasil no período entre 1980 e 2007. Estes dados são apresentados na Tabela 6.1.

A partir dos dados apresentados na Tabela 6.1 foi possível adaptar computacionalmente o sistema (3.1) para representar a dinâmica da transmissão da TB no Brasil para o período em questão. Foi necessário também obter a projeção da população do Brasil para o período de 1980-2010 para assim ser possível estimar a taxa Π de recrutamento total como será apresentada nas próximas seções. Esta projeção foi obtida no banco de dados do Instituto brasileiro de geografia e estatística (IBGE) presentes na tabela (5.2).

Anos	População	Anos	População	Anos	População
1980	118.562.549	1991	149.094.266	2002	176.391.015
1981	121.381.328	1992	151.546.843	2003	178.985.306
1982	124.250.840	1993	153.985.576	2004	181.586.030
1983	127.140.354	1994	156.430.949	2005	184.184.264
1984	130.082.524	1995	158.874.963	2006	186.770.562
1985	132.999.282	1996	161.323.169	2007	189.335.118
1986	135.814.249	1997	163.779.827	2008	191.869.683
1987	138.585.894	1998	166.252.088	2009	194.370.095
1988	141.312.997	1999	168.753.552	2010	196.834.086
1989	143.997.246	2000	171.279.882		
1990	146.592.579	2001	173.821.934		

Tabela 6.2: Fonte: IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2010.

Para as simulações utilizando o sistema (3.1), considerou-se a taxa de vacinação $\nu = \nu_{genica} + \nu_{BCG}$, onde ν_{genica} representa a vacinação gênica nos indivíduos suscetíveis e ν_{BCG} a taxa de vacinação pela BCG. A taxa $\sigma = \sigma_{genica} + \sigma_{trat}$, que representa o tratamento dos indivíduos infecciosos, foi gerada pela soma entre σ_{genica} e σ_{trat} que representam, respectivamente, a vacinação gênica para os indivíduos infecciosos e o sucesso no tratamento quimioterápico convencional. A taxa δ foi considerada a falha no tratamento quimioterápico convencional dos indivíduos infecciosos.

A utilização da vacina gênica como estratégia de tratamento é uma situação hipotética, por ainda não estar disponível no mercado, foi necessário realizar algumas suposições. Ini-

cialmente foram tomadas as taxas $\epsilon = \omega = \nu_{genica} = \sigma_{genica} = 0$ para as taxas de vacinação gênica e depois foram estimadas as taxas β , ν_{BCG} e σ_{trat} para o Brasil no período entre 1980 e 2007.

De posse destes valores, das suposições anteriores e juntamente com os parâmetros retirados da literatura médica apresentados na Tabela 6.3 foi possível obter, para o sistema (3.1), um comportamento coerente e satisfatório à realidade.

Tabela 6.3: Valores de Parâmetros.

Parâmetro	Valor	Dimensão
p	0,05	[<i>adimensional</i>]
q	0,05	[<i>adimensional</i>]
θ	0,5	[<i>anos⁻¹</i>]
λ	0,05	[<i>anos⁻¹</i>]
$\mu = \alpha$	0,0133	[<i>anos⁻¹</i>]

A partir disto, diversos cenários foram testados supondo diferentes estratégias de vacinação utilizando as taxas ϵ , ω , ν_{genica} e σ_{genica} . O objetivo foi avaliar como seriam os efeitos da vacinação gênica, como tratamento e prevenção, na dinâmica da transmissão da TB no Brasil. Todas as simulações foram realizadas em algoritmos próprios e funções internas do *Copyright@MATLAB R2009a*.

6.1 Estimando Parâmetros

6.1.1 Taxa Π

Como definido anteriormente, Π é a taxa de recrutamento total.

A partir do sistema (3.1), desacoplando a subpopulação l_3 , segue que a taxa Π , dependente da variação da população total no tempo t , é dada por:

$$\Pi = \frac{dN(t)}{dt} + \mu N(t). \quad (6.1)$$

Resolvendo a equação diferencial (6.1), encontra-se a seguinte solução exata:

$$N(t) = N(t_0)e^{-\mu(t-t_0)} + \frac{\Pi}{\mu} (1 - e^{-\mu(t-t_0)}), \quad (6.2)$$

onde $N(t_0)$ representa a população inicial e μ a taxa de mortalidade natural dos indivíduos.

Para o estudo do sistema (3.1), é possível se trabalhar com uma taxa Π constante pois esta descreve satisfatoriamente a dinâmica do crescimento populacional no Brasil no período entre 1980 e 2010.

Seja a função erro, $\tau_1(t, \Pi)$, dada por:

$$\tau_1(t, \Pi) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (N_{obs}(t) - N(t, \Pi))^2}{n}}, \quad (6.3)$$

onde $N_{obs}(t)$ são os pontos observados apresentados na tabela (5.2) e $N(t, \Pi)$ é a curva ajustada para os n pontos observados.

A estratégia utilizada para obtenção da taxa Π foi estimar o seu valor ótimo constante tal que com este, o erro quadrático médio (EQM) dado por (6.3) fosse mínimo. Para isso, utilizou-se o método de Nelder-Mead de otimização multidimensional irrestrita (vide apêndice (A.11.1)) para a função não linear (6.3).

O valor ótimo encontrado para o ajuste do parâmetro foi de

$$\Pi = 4,606048 \times 10^6, \quad (6.4)$$

com um EQM de $\tau_1(t, \Pi) = 4,2773 \times 10^5$, que produz a curva numérica contínua dada na figura 6.1.

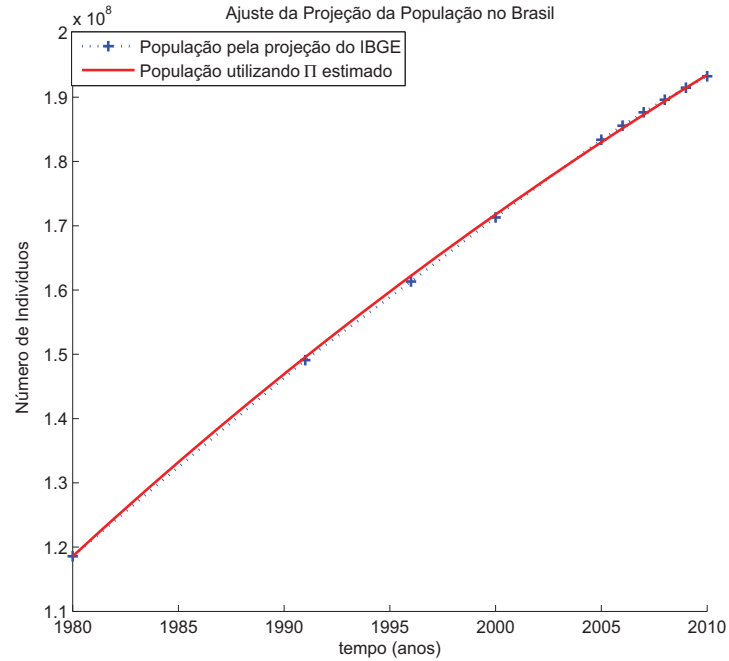


Figura 6.1: Projeções da população no Brasil no período de 1980-2010. Curva com linha tracejada representa dados do IBGE enquanto a contínua foi estimada numericamente.

Desta forma, com este valor de Π estimado, foi obtido o comportamento do crescimento populacional no Brasil para o período entre 1980 e 2010 .

6.1.2 Múltiplos parâmetros: β , ν e σ .

Considerando o número de casos novos de TB notificados no Brasil através dos dados do SINAN apresentados na Tabela 6.1, com as suposições apresentadas anteriormente e o valor da taxa Π dada por (6.4), estimou-se simultaneamente as taxas vacinais ν_{BCG} , σ_{trat} e o coeficiente de transmissão β que melhor representou o comportamento da dinâmica de casos novos de TB no Brasil no período entre 1980 e 2007.

Como exposto anteriormente, para estas estimativas fez-se necessário algumas suposições para o modelo numérico tomando $\nu_{genico} = \sigma_{genico} = \epsilon = \omega = 0$.

Seja a função erro $\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat})$, dada por:

$$\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (b_{obs}(t) - b(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat}))^2}{n}}, \quad (6.5)$$

onde $b_{obs}(t)$ são os pontos observados representando o número dos casos novos de TB apresentados na tabela 6.2 e $b(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat})$ a curva ajustada para os m pontos observados.

Foi utilizado o método do Runge Kutta de quarta ordem para resolver numericamente o sistema de equações diferenciais (3.1) a partir dos chutes iniciais de $\beta(0)$, $\nu_{BCG}(0)$ e $\sigma_{trat}(0)$, obtendo a dinâmica para $b(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat})$. Utilizando o método de Nelder-Mead (vide apêndice (A.11.1)) foram estimados os valores dos parâmetros $(\beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat})$ tais que o valor da função do EQM representada por $\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat})$, e definida em (6.5), foi mínimo.

O seguinte procedimento foi seguido:

- Passo 1: Estimou-se $(\beta^{(1)}, \nu_{BCG}^{(1)}, \sigma_{trat}^{(1)})$ a partir do chute inicial $(\beta(0), \nu_{BCG}(0), \sigma_{trat}(0))$;
- Passo 2: Estimou-se $(\beta^{(2)}, \nu_{BCG}^{(2)}, \sigma_{trat}^{(2)})$ a partir do chute inicial $(\beta^{(1)}, \nu_{BCG}(0), \sigma_{trat}(0))$;
- Passo 3: Estimou-se $(\beta^{(3)}, \nu_{BCG}^{(3)}, \sigma_{trat}^{(3)})$ a partir do chute inicial $(\beta^{(2)}, \nu_{BCG}^{(2)}, \sigma_{trat}(0))$;
- Passo 4: Por fim, estimou-se (β, ν, σ) a partir do chute inicial $(\beta^{(3)}, \nu_{BCG}^{(3)}, \sigma_{trat}^{(3)})$.

Outro fator a ser considerado é o fato das estimativas dos parâmetros β , ν_{BCG} e σ_{trat} estarem fortemente relacionadas às condições iniciais das subpopulações do modelo. Assim, foi necessário supor alguns cenários distintos com subpopulações iniciais diferentes (Tabela 6.4) buscando verificar tais influências.

Os valores de parâmetros utilizados foram: $\Pi = 4,6060 \times 10^6$ [anos⁻¹], $\mu = 0,0133$ [anos⁻¹], $\alpha = 0,0133$ [anos⁻¹], $\gamma = 0,1$ [anos⁻¹], $p = q = 0,05$; $\theta = 0,5$ [anos⁻¹], $\lambda = 0,05$ [anos⁻¹], $\rho = 0,033$ [anos⁻¹], $\delta = 0,01$ [anos⁻¹], $\epsilon = \omega = 0,0$ [anos⁻¹].

A tabela 6.4 apresenta nas colunas 1 e 2 respectivamente, os valores utilizados nas simulações para as condições iniciais das subpopulações e chutes iniciais para os parâmetros. Na terceira coluna estão os valores dos parâmetros estimados e da função erro. Nota-se que os valores estimados para o coeficiente de transmissão β e a taxa σ_{trat} permanecem sempre na mesma ordem de grandeza nos indicando um padrão.

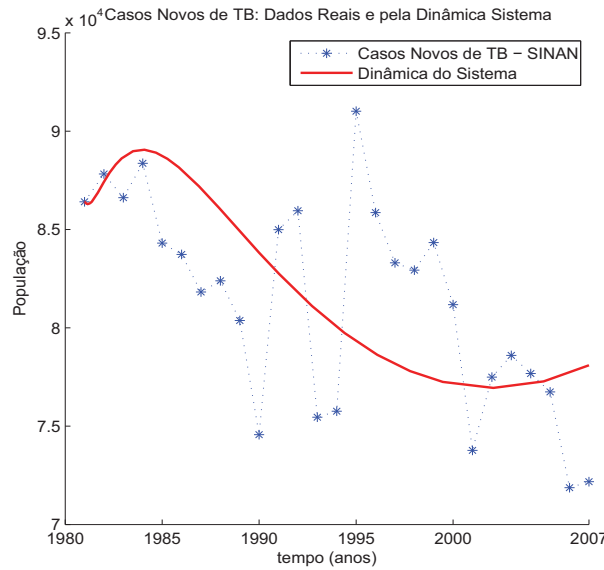


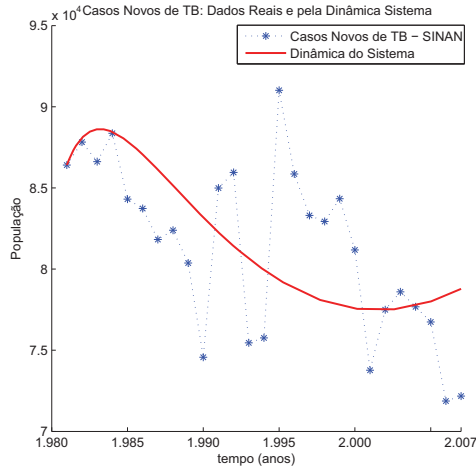
Figura 6.2: Ajuste dos parâmetros β , ν e σ . Comparação entre a curva numérica contínua com a observada pontilhada (Dados SINAN). Cenário escolhido para as simulações futuras.

Desta forma, para as próximas simulações, serão adotados as condições iniciais das subpopulações e os parâmetros estimados no cenário 1 (Tabela 6.4) para representar a dinâmica do sistema (3.1) no Brasil entre os anos 1980 e 2007, como na figura 6.2.

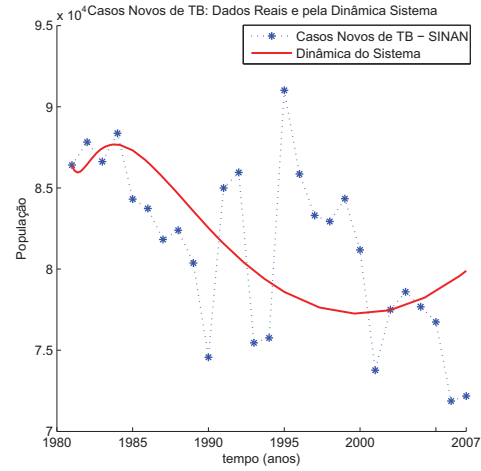
A figura 6.3 mostra o comportamento numérico, nos outros 4 cenários distintos, dos casos novos de TB a partir do sistema (3.1) em relação aos dados reais de casos novos de TB para o valor de β estimado (tabela 6.4).

Condições Iniciais	Chute Inicial	Parâmetro Estimado
$s(t_0) = 40.024.878$	$\beta(0) = 2,7 \times 10^{-7}$	$\beta = 2,7684525 \times 10^{-7}$
$l_1(t_0) = 380.790$	$\nu_{BCG}(0) = 0,018$	$\nu_{BCG} = 5,8869059 \times 10^{-3}$
$l_2(t_0) = 72.551.153$	$\sigma_{trat}(0) = 2,1$	$\sigma_{trat} = 2,1898677$
$l_3(t_0) = 8.338.096$		
$v_0(t_0) = 0,0$		$\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat}) = 4,8194401 \times 10^3$
$b_0(t_0) = 86.411$		
$h_0(t_0) = 0,0$		CENÁRIO 1
$s(t_0) = 30.024.878$	$\beta(0) = 2,7 \times 10^{-7}$	$\beta = 2,9898306 \times 10^{-7}$
$l_1(t_0) = 380.790$	$\nu_{BCG}(0) = 0,018$	$\nu_{BCG} = 2,1287719 \times 10^{-2}$
$l_2(t_0) = 72.551.153$	$\sigma_{trat}(0) = 2,1$	$\sigma_{trat} = 2,1438173$
$l_3(t_0) = 8.338.096$		
$v_0(t_0) = 10.000.000$		$\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat}) = 4,7225481 \times 10^3$
$b_0(t_0) = 86.411$		
$h_0(t_0) = 0,0$		CENÁRIO 2
$s(t_0) = 30.024.878$	$\beta(0) = 2,7 \times 10^{-7}$	$\beta = 3,2131381 \times 10^{-7}$
$l_1(t_0) = 380.790$	$\nu_{BCG}(0) = 0,018$	$\nu_{BCG} = 4,051091 \times 10^{-2}$
$l_2(t_0) = 62.551.153$	$\sigma_{trat}(0) = 2,1$	$\sigma_{trat} = 1,9176590$
$l_3(t_0) = 28.338.096$		
$v_0(t_0) = 0,0$		$\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat}) = 4,8763295 \times 10^3$
$b_0(t_0) = 86.411$		
$h_0(t_0) = 0,0$		CENÁRIO 3
$s(t_0) = 40.024.878$	$\beta(0) = 2,7 \times 10^{-7}$	$\beta = 2,5391347 \times 10^{-7}$
$l_1(t_0) = 425.790$	$\nu_{BCG}(0) = 0,018$	$\nu_{BCG} = 3,1561898 \times 10^{-2}$
$l_2(t_0) = 55.551.153$	$\sigma_{trat}(0) = 2,1$	$\sigma_{trat} = 1,757424$
$l_3(t_0) = 25.293.096$		
$v_0(t_0) = 0,0$		$\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat}) = 4,7891209 \times 10^3$
$b_0(t_0) = 86.411$		
$h_0(t_0) = 0,0$		CENÁRIO 4
$s(t_0) = 40.024.878$	$\beta(0) = 2,7 \times 10^{-8}$	$\beta = 2,7772899 \times 10^{-7}$
$l_1(t_0) = 340.790$	$\nu_{BCG}(0) = 0,018$	$\nu_{BCG} = 1,2798121 \times 10^{-2}$
$l_2(t_0) = 74.551.153$	$\sigma_{trat}(0) = 2,1$	$\sigma_{trat} = 2,1746198$
$l_3(t_0) = 6.378.096$		
$v_0(t_0) = 0,0$		$\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat}) = 5,3090688 \times 10^3$
$b_0(t_0) = 86.411$		
$h_0(t_0) = 0,0$		CENÁRIO 5

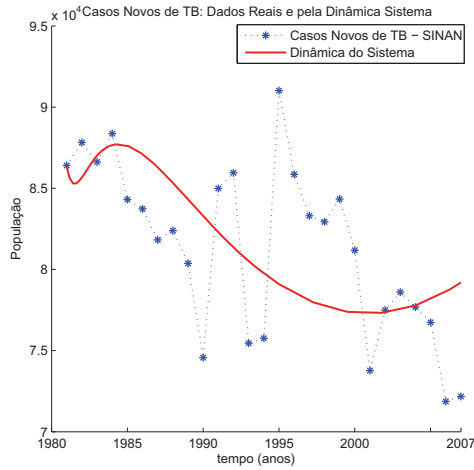
Tabela 6.4: Valores utilizados para as condições iniciais das subpopulações, chutes iniciais para os parâmetros, valores dos parâmetros estimados e da função erro $\tau_2(t, \beta, \nu_{BCG}, \sigma_{trat})$.



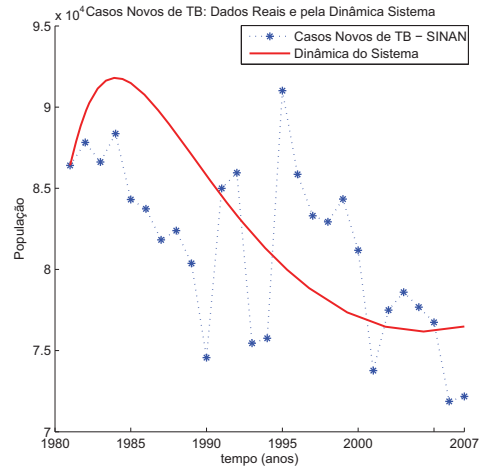
(a) Cenário 2



(b) Cenário 3



(c) Cenário 4



(d) Cenário 5

Figura 6.3: Ajuste dos parâmetros β , ν e σ . Comparação entre a curva numérica contínua com a observada pontilhada (Dados SINAN).

Para simplificação de notação e pelo interesse do estudo ser pela vacina gênica, de agora em diante quando citadas, as taxas ν e σ serão consideradas respectivamente por $\nu = \nu_{genica}$ e $\sigma = \sigma_{genica}$ sabendo-se que nas simulações estarão sendo utilizadas os valores $\nu = \nu_{genica} + 5,8869059 \times 10^{-3}$ e $\sigma = \sigma_{genica} + 2,1898677$ onde estipulamos que ν_{BCG} e σ_{trat} , estimados anteriormente, são valores constantes atuando no modelo.

6.2 O Número de Reprodutibilidade

Verifica-se no gráfico da figura 6.4 que a partir do número de reprodutibilidade R_{vac} (4.14) obtém-se duas regiões de estabilidade para o sistema (3.1).

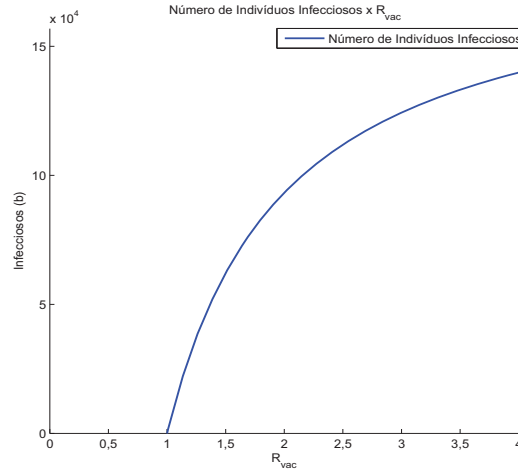


Figura 6.4: Número de indivíduos infecciosos variando em função do número de reprodutibilidade R_{vac} .

Para valores de $R_{vac} < 1$ não existem indivíduos infecciosos, ou seja, sugere que o equilíbrio trivial P_0 é G.A.E. Porém sabe-se que isto é verdade pelo teorema (4.1.1).

Quando valores de $R_{vac} > 1$ então o número de casos de indivíduos infecciosos é dado pela curva representada na figura 6.4. Nota-se que para $1 < R_{vac} < \infty$, obtém-se para o equilíbrio não trivial valores não nulos correspondentes ao número de infecciosos.

Do ponto de equilíbrio não trivial $\bar{P}$ (4.21), quando aplicamos valores “grandes” para R_{vac} o número de indivíduos infecciosos dado por $\bar{b}$ será dado por

$$\lim_{R_{vac} \rightarrow \infty} \bar{b} = \frac{\Pi}{k_5}, \quad (6.6)$$

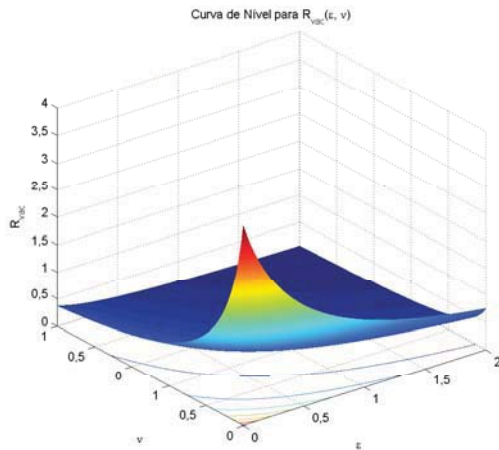
ou seja, o número de indivíduos infecciosos converge assintoticamente para um valor constante.

Então, quando $R_{vac} > 1$ a região em questão é endêmica, ou seja, sugere que o equilíbrio não trivial $\bar{P}$ é G.A.E.

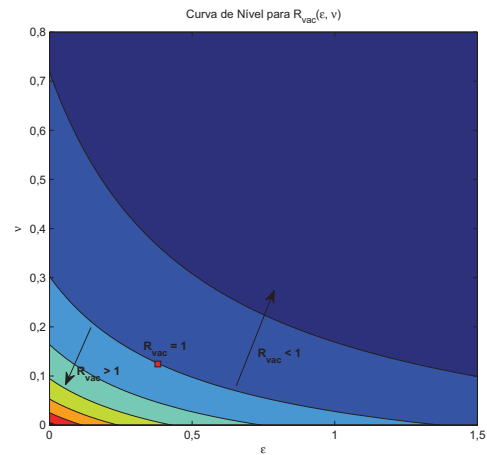
A figura 6.5 apresenta duas figuras representando valores da função $R_{vac}(\nu, \epsilon)$ avaliada para as taxas vacinais $0 \leq \nu \leq 1$ e $0 \leq \epsilon \leq 2$.

A figura 6.5(a) apresenta uma superfície representando o número de reprodutibilidade R_{vac} para ν e ϵ variando. Um corte importante desta superfície é quando $R_{vac} = 1$ pois abaixo deste valor, sabe-se que o equilíbrio trivial é G.A.E. No gráfico da figura 6.5(b) é possível observar exatamente as regiões onde o valor de reprodutibilidade assume valores iguais, maiores ou menores que um.

A figura 6.5(b) apresenta as curvas de nível para o número de reprodutibilidade em função das taxas de vacinação ν e ϵ . Como indicado, sobre toda a curva onde está o ponto em vermelho a função $R_{vac}(\nu, \epsilon)$ assume o valor um. Abaixo desta curva, a função $R_{vac}(\nu, \epsilon) > 1$ enquanto acima da curva $R_{vac}(\nu, \epsilon) < 1$.



(a) Superfície de $R_{vac}(\nu, \epsilon)$



(b) Curva de nível de $R_{vac}(\nu, \epsilon)$

Figura 6.5: Valores da função $R_{vac}(\nu, \epsilon)$ avaliada em $0 \leq \nu \leq 1$ e $0 \leq \epsilon \leq 2$.

Esta análise pode ser realizada aplicando cada uma das taxas de vacinação gênica ν , ϵ , ω , σ duas a duas. A seguir será apresentado um estudo sobre como aplicar a vacinação com o objetivo de controlar R_{vac} sobre uma região de interesse, que no caso será $R_{vac} < 1$.

6.3 Vacinação Crítica

O modelo descrito pelo sistema de equações (3.1) possui 4 tipos de tratamentos possíveis sendo que para as simulações numéricas, estes foram dados pelas taxas: ν (vacinação gênica dos indivíduos suscetíveis), ϵ (vacinação dos indivíduos pertencentes a classe l_1 com a vacina gênica), ω (vacinação dos indivíduos pertencentes a classe l_2 com a vacina gênica) e σ (vacinação dos indivíduos infecciosos com a vacina gênica). A taxa δ é a falha no tratamento quimioterápico convencional dos indivíduos infecciosos.

Vimos nos capítulos anteriores que a estabilidade dos pontos de equilíbrio trivial e não trivial está intrinsecamente associada ao número de reprodutibilidade (4.14) ou no caso do modelo simplificado ao número de reprodutibilidade (5.24) e estes diretamente ligados as taxas de vacinação. Dessa forma, é possível obter diversos cenários utilizando a vacina gênica como parâmetro de controle da TB determinando limiares vacinais, os quais denotaremos por vacinação crítica.

6.4 Vacinação Crítica como Proteção

Quando os indivíduos da classe dos suscetíveis é vacinado, a intenção é proteger ou imunizar estes indivíduos de futuras infecções. No capítulo 1, foi citado que a vacina gênica possui a pretensão de imunizar o indivíduo vacinado produzindo também uma memória imunológica duradoura. Será estudado alguns casos variando esta memória imunológica.

Pelo teorema (4.1.2), para $R_{vac} \leq 1$ o ponto de equilíbrio trivial P_0 é G.A.E. Com essa informação, é possível determinar um valor limiar de vacinação ν_{crit} com o objetivo de tornar o equilíbrio livre da doença estável.

A partir de (4.14) e (5.24) pode-se definir R_{vac} em função de R_{vac2} , ou seja,

$$R_{vac} = \left(\frac{\mu + \gamma}{\mu + \gamma + \nu} \right) R_{vac2}. \quad (6.7)$$

Para $R_{vac} = 1$ podemos isolar o parâmetro ν obtendo assim

$$\begin{aligned}
\nu_{crit} &= (\mu + \gamma) R_{vac2} - (\mu + \gamma) \\
&= (\mu + \gamma) (R_{vac2} - 1).
\end{aligned} \tag{6.8}$$

Assim, para $\nu > \nu_{crit}$, obtem-se $R_{vac} < 1$ e, conseqüentemente, o ponto de equilíbrio trivial é G.A.E pelo teorema (4.1.2). Dessa forma, segue o seguinte teorema:

Teorema 6.4.1. *Para $\nu > \nu_{crit}$ o ponto de equilíbrio trivial P_0 é G.A.E.*

Da equação (6.8) observa-se que $\nu_{crit} < 0$ para $R_{vac2} < 1$ e conseqüentemente $R_{vac} < 1$ pois de (6.7) podemos observar que $R_{vac} \leq R_{vac2}$. Dessa forma o teorema (6.4.1) garante que o equilíbrio trivial será sempre G.A.E sendo a taxa ν irrelevante na influência sobre a estabilidade do ponto de equilíbrio trivial P_0 .

Biologicamente, o teorema (6.4.1) diz que para existir o controle da doença, utilizando como parâmetro de controle apenas a vacinação como prevenção da população contra a TB, existe um valor mínimo ao qual devemos vacinar essa população para que o equilíbrio livre da doença seja G.A.E.

A figura 6.6 apresenta o comportamento do número de reprodutibilidade R_{vac} em função da taxa de vacinação ν para diferentes valores de γ , ou seja, diferentes tempos de memória imunológica pela vacina.

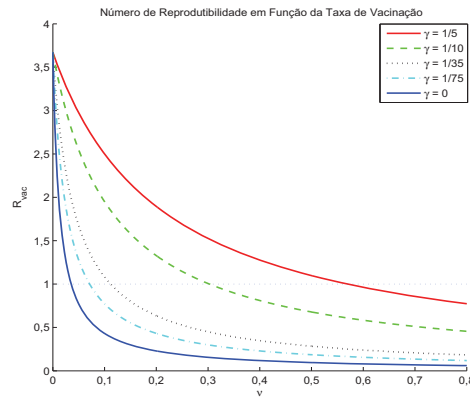


Figura 6.6: Número de reprodutibilidade R_{vac} dependendo da variação da taxa de vacinação ν para os valores de $\gamma = [1/5, 1/10, 1/35, 1/75, 0]$.

Os valores da taxa ν associados aos pontos sobre as curvas do número de reprodutibilidade em $R_{vac} = 1$ correspondem aos valores de ν_{crit} para cada valor de γ correspondente. É possível observar que quanto menor o valor de γ , ou seja, quanto maior o tempo que o indivíduo permanece imunizado pela vacina, menor é o valor da vacinação crítica. Dessa forma, quanto menor o valor de ν_{crit} , menor a taxa com a qual devemos vacinar os indivíduos suscetíveis para tornar o equilíbrio trivial P_0 estável e consequentemente obter o controle da doença. A Tabela 6.5 contém os valores associados de ν_{crit} e γ para $R_{vac} = 1$.

Tabela 6.5: Parâmetros para $R_{vac} = 1$.

ν_{crit}	γ
0,56989	0,20000
0,30271	0,10000
0,11187	0,02857
0,07115	0,01333
0,03553	0,00000

Note que na figura 6.6 a melhor situação é quando $\gamma \rightarrow 0$ então por (6.7) vemos que

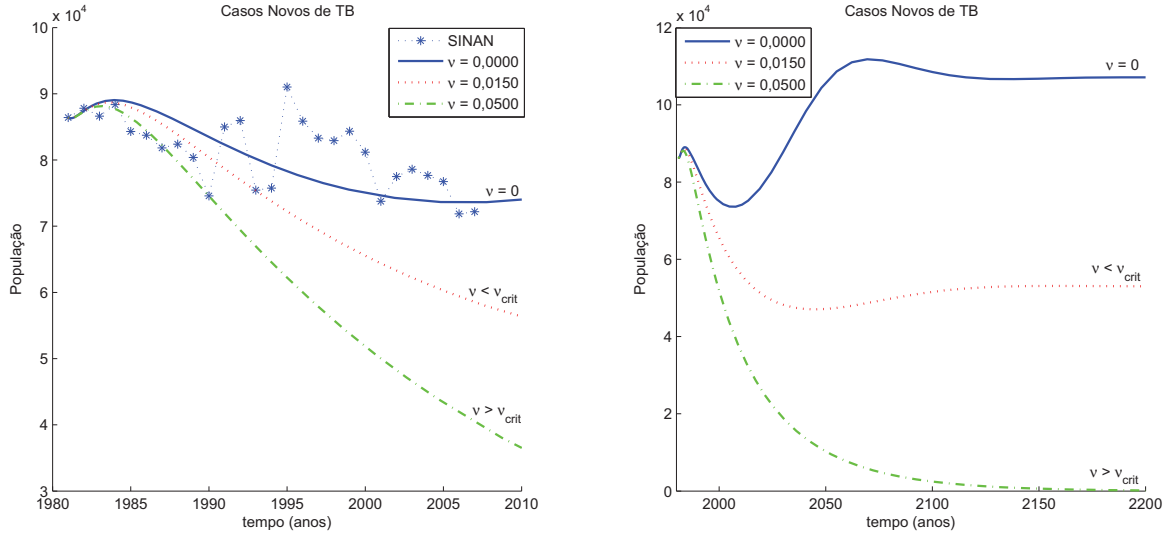
$$R_{vac} \rightarrow \left(\frac{\mu}{\mu + \nu} \right) R_{vac2}. \quad (6.9)$$

Este é o melhor cenário pois com $\gamma \rightarrow 0$ o tempo que o indivíduo permanece na classe vacinada, ou seja, se mantém imunizado contra a infecção, tende ao infinito. Este seria o quadro perfeito para a vacina gênica, na qual ela possui uma eficácia de 100% na proteção dos indivíduos vacinados.

6.4.1 Proteção Permanente pela Vacina Gênica: $\gamma = 0$.

Agora, será analisado o comportamento da TB na dinâmica do sistema (3.1) com a vacina gênica sendo 100% eficaz, ou seja, assumindo $\gamma = 0$. Dessa forma, segundo a Tabela 6.5, a vacinação crítica é dada por $\nu_{crit} = 0.03553$. Assim, utilizando uma taxa de vacinação $\nu > \nu_{crit}$, o número de reprodutibilidade R_{vac} é menor que um, tornando assim o equilíbrio trivial estável.

As figuras de 6.7 apresentam o comportamento do sistema (3.1) para $\gamma = 0$ e variando a taxa de vacinação ν para 3 valores distintos, $\nu = 0$, $\nu < \nu_{crit}$ e $\nu > \nu_{crit}$.



(a) Casos novos de TB entre 1981-2007 para $\gamma = 0$.

(b) Casos novos de TB para $\gamma = 0$ e $t \rightarrow \infty$.

Figura 6.7: A figura (a) apresenta o comportamento para $\nu = 0$, $\nu = 0,015$ e $\nu = 0,05$ do número de casos novos de TB no período de 1981-2007 para uma taxa $\gamma = 0$. A figura (b) apresenta o comportamento qualitativo da situação dada em (a) para $t \rightarrow \infty$.

Na figura 6.7(a) temos o comportamento do número de casos novos de TB no período entre 1981-2007 para os dados reais do SINAN e para 3 valores diferentes de ν . A curva azul contínua representa $\nu = 0$ e essa é a situação padrão para a não existência da vacina gênica. Nota-se no ano de 2007 que para $\nu = 0$ o número de casos novos de TB diminui de 86.411 casos em 1981 para 73.573 casos em 2007. Porém, a figura 6.7(b) mostra que para um tempo grande o comportamento será endêmico pois após um tempo de queda no número de casos anuais há novamente o crescimento deste estabilizando-se depois no ponto de equilíbrio não trivial. Quando vacinamos a população suscetível com uma taxa $\nu = 0,015$, vemos na curva pontilhada vermelha que há uma queda no número de casos de TB em 2007 para 58.534 porém esta taxa de vacinação não é suficiente para garantir a estabilidade do equilíbrio trivial, ou seja, para este valor temos $R_{vac} = 1,428470 > 1$ pois $\nu < \nu_{crit}$. Isso faz

com que o equilíbrio não trivial seja estável e isto é visto para $t \rightarrow \infty$ na figura 6.7(b).

Por fim, a curva traço-ponto em verde representa a situação onde $R_{vac} < 1$ e consequentemente o equilíbrio trivial é estável. Para $\nu = 0.05 > \nu_{crit}$ temos $R_{vac} = 0,705841$ e partindo da mesma condição inicial de 86411 casos novos de TB em 1981 teríamos ao final de 2007 um total de 40.417 casos novos. Entretanto, esta é uma situação satisfatória pois podemos ver qualitativamente na figura 6.7(b) que o equilíbrio trivial é estável fazendo então com que o número de casos novos de TB convirja para zero.

Note que na figura 6.7(b) o tempo para o número de casos novos de TB convergir para zero é muito alto, porém, basta utilizar uma taxa ν suficientemente “grande” para que essa convergência ocorra mais rapidamente.

Agora, como um prognóstico futuro, será aplicada a vacinação a partir do ano 2007 para avaliar o comportamento do sistema (3.1) para $\gamma = 0$ e variando a taxa de vacinação para $\nu = 0,0150 < \nu_{crit}$ e para $\nu = 0,0500 > \nu_{crit}$.

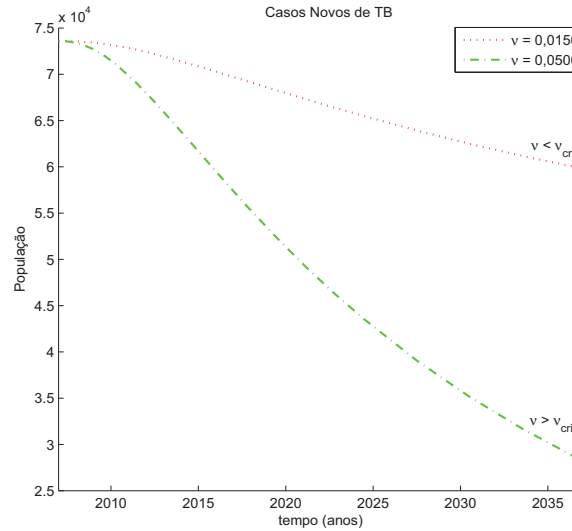


Figura 6.8: Casos novos de TB entre 2007-2037 para $\gamma = 0$, $\nu < \nu_{crit}$ (curva pontilhada vermelha) e $\nu > \nu_{crit}$ (curva traço-ponto verde).

Na figura 6.8 temos o comportamento do número de casos novos de TB em um período de 30 anos, ou seja, para os anos entre 2007-2037 utilizando os dados reais do SINAN nos

casos em que a taxa ν assume os valores descritos acima. Quando vacinamos a população de indivíduos suscetíveis com uma taxa $\nu = 0,015$, há uma queda no número de casos de *TB* de 73.573 em 2007 para 59.806 como pode ser visto na curva pontilhada vermelha da figura 6.4.1 com o valor de reprodutibilidade $R_{vac} = 1,428470 > 1$. Entretanto, sabe-se que esta condição fará com que o equilíbrio não trivial seja estável, ou seja, a doença continuará endêmica com o decorrer do tempo.

Desta forma, é necessário tomar o valor de $\nu > \nu_{crit}$ pois assim, pelos teoremas (4.1.2) e (6.4.1), o ponto de equilíbrio trivial P_0 será G.A.E.

A curva traço-ponto em verde apresentada na figura 6.8 representa um cenário onde $R_{vac} < 1$ e conseqüentemente o equilíbrio trivial é estável. Para $\nu = 0,05 > \nu_{crit}$ temos $R_{vac} = 0,705841$ e partindo da condição inicial de 73.573 casos novos de *TB* em 2007 teríamos ao final de 2037 um total de 28.221 casos novos. Esta é uma situação muito satisfatória não apenas por diminuir o número de casos novos de *TB* em mais de 50% em relação ao caso anterior mas também por saber que o equilíbrio trivial neste caso é G.A.E, ou seja, o número de casos novos de *TB* irá convir para zero.

6.5 Vacinação ν_{crit} em Função de outras taxas vacinais Concomitantes

O teorema (6.4.1) garante que se $\nu = \nu_{crit}$ então $R_{vac} = 1$. Da equação (6.8) a função $\nu_{crit}(\epsilon, \omega, \sigma)$ depende de 3 taxas vacinais distintas logo, é possível variar duas destas taxas para observar o comportamento da vacinação crítica nos indivíduos suscetíveis (s).

A figura 6.9 apresenta duas figuras representando valores da função $\nu_{crit}(\epsilon, \omega)$ avaliada para as taxas vacinais $0 \leq \omega \leq 1$ e $0 \leq \epsilon \leq 2$.

Na figura 6.9(a) apresenta-se uma superfície representando a vacinação crítica ν_{crit} em função das taxas ω e ϵ . Sobre esta superfície o valor do número de reprodutibilidade é um, ou seja, acima desta superfície tem-se $R_{vac} < 1$ enquanto abaixo desta o valor será $R_{vac} > 1$.

A figura 6.9(b) apresenta as curvas de nível para a função $\nu_{crit}(\epsilon, \omega)$. Utilizando a curva que contém o ponto vermelho como referencial, valores de ν para a direita da curva serão negativos. Desta forma, qualquer valor positivo de ν é suficiente para obter $R_{vac} < 1$. Para

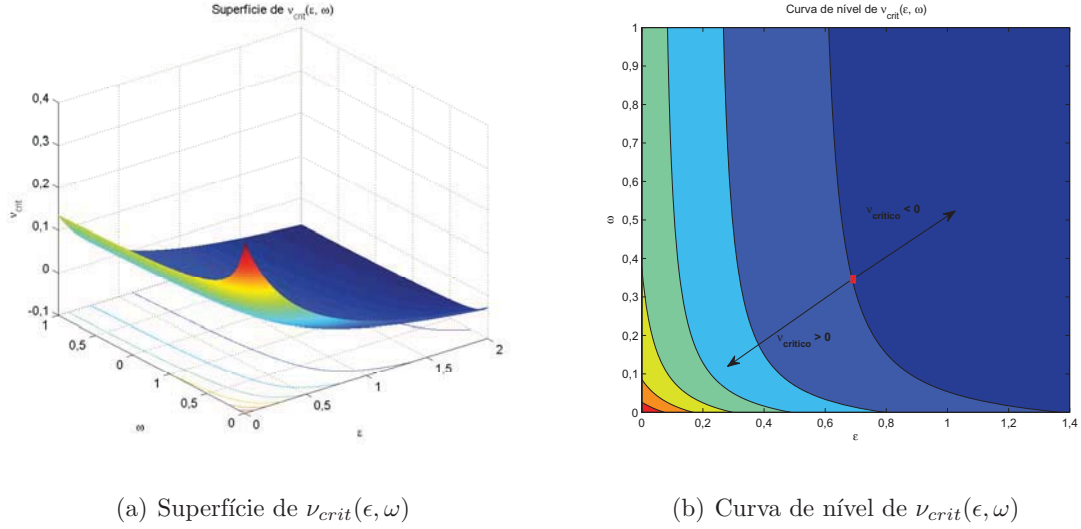


Figura 6.9: Valores da função $\nu_{crit}(\epsilon, \omega)$ avaliada em $0 \leq \omega \leq 1$ e $0 \leq \epsilon \leq 2$.

a direita da curva obtém-se valores crescentes de ν_{crit} a medida que se afasta da curva.

Quando as taxas vacinais ϵ e ω se aproximam de zero, o valor de ν_{crit} aumenta pois ν será a única taxa atuando para manter $R_{vac} = 1$.

6.6 Vacinação Crítica para as Classes dos Latentes

Os indivíduos infectados das classes dos latentes (l_1) e (l_2) são vacinados respectivamente com as taxas ϵ e ω , com a intenção de evitar o desenvolvimento da doença retirando-os do estado de latência e levando-os à classe dos tratados com a vacina gênica (h).

Novamente utilizando o teorema (4.1.2), determina-se o valor crítico de vacinação ϵ_{crit} o qual torna possível o equilíbrio livre da doença ser estável. Seja $R_{vac} = 1$ assim, pode-se isolar o parâmetro ϵ obtendo

$$\epsilon_{crit} = (\mu + \theta)(R_\epsilon - 1), \quad (6.10)$$

onde

$$R_\epsilon = \beta \frac{\Pi}{\mu} \left(\frac{\mu + \gamma}{\mu + \gamma + \nu} \right) \left(\frac{\theta}{\mu + \theta} \right) \left(\frac{(1-p)q\lambda + p(\mu + \lambda + \omega)}{(\mu + \omega)(\mu + \alpha + \sigma + \delta) + \lambda[(\mu + \alpha + \sigma) + \delta(1-q)]} \right). \quad (6.11)$$

Assim, para $\epsilon > \epsilon_{crit}$, o número de reprodutibilidade $R_{vac} < 1$ e, conseqüentemente, o ponto de equilíbrio trivial é G.A.E pelo teorema (4.1.2). Desta forma, segue o teorema:

Teorema 6.6.1. *Para $\epsilon > \epsilon_{crit}$ o ponto de equilíbrio trivial P_0 é G.A.E.*

Agora será apresentado uma análise da influência da taxa ω sobre o número de reprodutibilidade R_{vac} .

A partir da equação (4.14) segue que:

$$\lim_{\omega \rightarrow \infty} R_{vac} = \beta \frac{\Pi}{\mu} \left(\frac{\mu + \gamma}{\mu + \gamma + \nu} \right) \left(\frac{\theta}{\mu + \epsilon + \theta} \right) \left(\frac{p}{\mu + \alpha + \sigma + \delta} \right). \quad (6.12)$$

Dessa forma, mesmo utilizando um valor “alto” para a taxa de vacinação ω , o valor do número de reprodutibilidade pode vir a ser maior que um. Sob essas condições, deve-se ter a ação de uma outra taxa vacinal ν , ϵ ou σ concomitantemente para tornar $R_{vac} > 1$.

Pode-se notar esta condição no diagrama de fluxo apresentado na figura 3.1 pois mesmo forçando um fluxo de saída alto da classe l_2 através da vacinação ω , existe um outro fluxo de entrada na classe b de infecciosos pela classe l_1 .

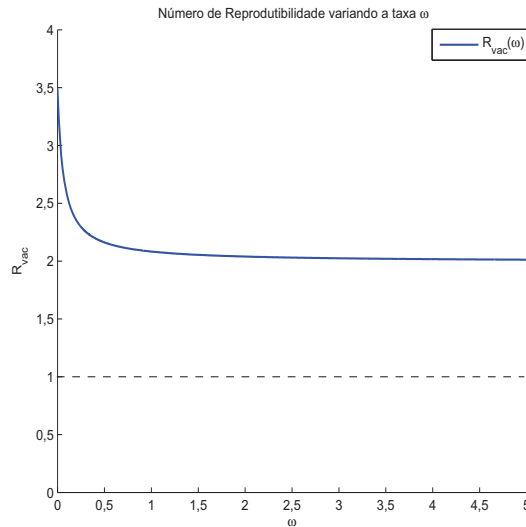


Figura 6.10: Número de reprodutibilidade R_{vac} dependendo da variação da taxa de vacinação ω .

A curva da figura 6.10 representa a variação do número de reprodutibilidade em função da taxa ω para os valores de parâmetros: $\Pi = 4,6060 \times 10^6$ [anos⁻¹], $\mu = 0,0133$ [anos⁻¹], $\alpha = 0,0133$ [anos⁻¹], $\gamma = 0,1$ [anos⁻¹], $p = q = 0,05$; $\theta = 0,5$ [anos⁻¹], $\lambda = 0,05$ [anos⁻¹], $\rho = 0,033$ [anos⁻¹], $\delta = 0,01$ [anos⁻¹], $\epsilon = \omega = 0,0$ [anos⁻¹], $\nu = 0,0$ [anos⁻¹] e $\sigma = 0,0$ [anos⁻¹]. Para $\gamma = 200$ [anos⁻¹], a função $R_{vac}(\omega)$ convergiu para o valor 1,994209290 com precisão de 9 casas decimais. Desta forma, não é possível para tal conjunto de parâmetros tornar $R_{vac} < 1$ e consequentemente o equilíbrio trivial G.A.E.

Assim, a vacinação com a taxa ω é importante para levar R_{vac} a níveis mais baixos para então atuar com um valor menor de uma outra taxa vacinal, ν , ϵ ou γ para tornar $R_{vac} < 1$ e consequentemente, o ponto de equilíbrio trivial G.A.E.

6.7 Vacinação Crítica como Tratamento

Os indivíduos infecciosos pertencentes à classe (b) são vacinados a uma taxa σ como medida de tratamento retirando-os do estado de infeccioso e levando-os à classe dos tratados com a vacina gênica (h).

Para $R_{vac} = 1$ pode-se isolar o parâmetro σ obtendo-se assim

$$\sigma_{crit} = \frac{(\mu+\omega)(\mu+\alpha+\delta)+\lambda[(\mu+\alpha)+\delta(1-q)]}{(\mu+\lambda+\omega)}(R_{\sigma} - 1), \quad (6.13)$$

onde

$$R_{\sigma} = \beta_{\mu}^{\Pi} \left(\frac{\mu+\gamma}{\mu+\gamma+\nu} \right) \left(\frac{\theta}{\mu+\epsilon+\theta} \right) \left(\frac{(1-p)q\lambda+p(\mu+\lambda+\omega)}{(\mu+\omega)(\mu+\alpha+\delta)+\lambda[(\mu+\alpha)+\delta(1-q)]} \right). \quad (6.14)$$

Assim, para $\sigma > \sigma_{crit}$, segue que $R_{vac} < 1$ e, consequentemente, o ponto de equilíbrio trivial é G.A.E pelo teorema (4.1.2).

O estabilidade global do ponto de equilíbrio trivial P_0 pelo valor crítico de vacinação para a classe dos infecciosos segue pelo seguinte resultado:

Teorema 6.7.1. *Para $\sigma > \sigma_{crit}$ o ponto de equilíbrio trivial P_0 é G.A.E.*

CAPÍTULO 7

CONCLUSÕES FINAIS

Neste trabalho formulamos e analisamos um modelo matemático determinístico para descrever a dinâmica da transmissão da tuberculose sob efeitos da vacinação gênica como proteção e/ou profilaxia e tratamento. Pela análise qualitativa do modelo mostramos a existência de um ponto de equilíbrio trivial P_0 e de um ponto de equilíbrio não trivial $\bar{P}$. Através da função de Lyapunov (5.42), foi possível mostrar que o ponto de equilíbrio trivial P_0 é G.A.E se, e somente se, $R_{vac} \leq 1$. Devido a complexidade do modelo, não foi possível realizar a mesma análise para o equilíbrio não trivial $\bar{P}$, mas através das simulações numéricas pode-se investigar que este ponto é L.A.E.

Para mostrarmos analiticamente a estabilidade do equilíbrio não trivial, $\bar{P}$, foi necessário algumas simplificações do modelo (3.1) (Vide Capítulo 5). Através das funções de Lyapunov, foi possível então mostrar a existência e estabilidade global dos dois pontos de equilíbrio P_0^* e P^* deste modelo simplificado, ambas diretamente relacionadas ao número de reprodutibilidade R_{vac2} . As conclusões obtidas foram que o ponto de equilíbrio trivial P_0^* é G.A.E no domínio Ω_2 se, e somente se, $R_{vac2} \leq 1$. Quando o número de reprodutibilidade $R_{vac2} > 1$ então, o ponto de equilíbrio não trivial P^* é G.A.E.

O parâmetro R_{vac} (4.14) representa o número de reprodutibilidade com a vacina atuando como proteção e como tratamento enquanto R_{vac2} (5.24) representa o número de reproduti-

bilidade como tratamento. Comparando os dois números de reprodutibilidade, sabe-se que $R_{vac} \leq R_{vac2}$ (6.7) então, concluiu-se que $R_{vac2} \leq 1$ é também a condição suficiente para que o ponto P_0 seja G.A.E no domínio Ω_1 e assim, sugere-se uma possível erradicação da doença. A estratégia utilizada para isso, foi a utilização da vacina gênica.

O modelo (3.1) possibilitou realizar algumas estimativas de parâmetros buscando representá-lo de forma coerente a realidade. Definiu-se assim o parâmetro Π para representar a taxa de recrutamento total no Brasil para o período entre 1980 e 2007. Com o valor da taxa de recrutamento, Π , foi possível então estimar as taxas β , ν_{BCG} e σ_{trat} que representam, respectivamente, o coeficiente de transmissão da doença, as taxas para vacina BCG e a taxa de sucesso no tratamento quimioterápico convencional para o Brasil no mesmo período.

Observou-se que, como as taxas de vacinação gênica ν , ϵ , σ são inversamente proporcionais ao número de reprodutibilidade R_{vac} , elas tem portanto, uma forte influencia nesse parâmetro de controle de doença. Com isso foi possível determinar os valores críticos de vacinação, ν_{crit} , ϵ_{crit} e σ_{crit} , e obter o controle sobre o valor do número de reprodutibilidade R_{vac} e, conseqüentemente, na estabilidade do ponto de equilíbrio trivial P_0 .

Biologicamente, esses resultados indicam que se vacinarmos os indivíduos com um esforço vacinal acima de um valor crítico limiar, então $R_{vac} < 1$, ou seja, fazemos com que o número médio de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infectado e sob influência da vacina seja menor que um, e assim, a infecção possa ser erradicada.

Através do gráfico de curva de nível apresentado na figura 6.9(b), o valor crítico de vacinação diminui quando utiliza-se outras taxas vacinais ao mesmo tempo. Assim, observou-se a importância de se vacinar diferentes classes de indivíduos concomitantemente para diminuir o esforço vacinal em alguma classe de interesse. Observou-se também que a taxa de vacinação ω é importante para tornar o valor de R_{vac} mais baixo; porém, esta taxa utilizada de forma isolada não garante que $R_{vac} < 1$. Isso pelo fato de sempre existir um fluxo de entrada de indivíduos na classe b através da classe dos latentes l_1 . Desta forma, os indivíduos da classe l_2 devem ser vacinados com a taxa ω como estratégia para atenuar o limiar R_{vac} e então poder utilizar valores menores das taxas ν , σ ou ϵ .

A análise da influência da taxa γ , demonstrou a importância do conhecimento da eficácia da vacina. Conhecendo o tempo de imunidade que a vacina irá proporcionar ao indivíduo

vacinado é possível produzir uma estratégia de vacinação eficiente para a população com o objetivo de tornar o ponto equilíbrio trivial P_0 estável. O melhor cenário para a vacina gênica acontece quando $\gamma = 0$ pois esta situação representa a eficácia máxima da vacina gênica. Esta condição garante o menor esforço vacinal para as taxas ν , ϵ , ω e σ podendo assim, refletir no menor tempo para o controle da doença e também na diminuição do custo dos programas de controle da doença.

Com os parâmetros estimados e com os resultados matemáticos obtidos, pôde-se analisar como teria sido o comportamento da *TB* no Brasil sob a influência hipotética da vacina gênica entre 1980 e 2007 e fez-se também um cenário futuro entre os anos de 2007 e 2035. Algumas vezes, o comportamento na dinâmica do modelo ao aplicarmos a vacina induz a pensar que a estratégia é satisfatória pois a curto prazo existe uma diminuição no número de casos novos de *TB*. Entretanto, o comportamento a longo prazo pode não ser o desejado pois a doença pode permanecer endêmica em níveis considerados altos. Os resultados obtidos utilizando $\gamma = 0$ e aplicando a vacina gênica de forma a obter $R_{vac} < 1$, mostraram uma diminuição para mais da metade do número de casos novos de *TB* em um período menor que 25 anos o que revela um prognóstico satisfatório.

APÊNDICE A

TEOREMAS E DEFINIÇÕES AUXILIARES

A.1 Estabilidade Global

Definição A.1.1. *Seja $\bar{0}$ um ponto estacionário para a equação $\bar{x}' = f(\bar{x})$, $\bar{x} \in \mathbb{R}^n$. Seja U uma função continuamente diferenciável definida em $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ com valores reais. A função U é definida positiva em Ω se*

1. $U(\bar{0}) = 0$;
2. $U(\bar{x}) > 0$, $\bar{x} \neq \bar{0} \in \Omega$.

$$\bar{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n.$$

A derivada de U em torno da trajetória $\bar{x}(t)$ é dada com respeito ao tempo utilizando a regra da cadeia:

$$\frac{d}{dt}U(\bar{x}(t)) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial U}{\partial x_i} \frac{dx_i}{dt}.$$

Então U é uma função de Lyapunov em Ω se U é positiva definida e $\dot{U} \leq 0$, ou seja,

1. $U(\bar{0}) = 0$ e $U(\bar{x}) > 0$ para $\forall \bar{x} \neq \bar{0} \in \Omega$;

2. $\dot{U} \leq 0$, para $\forall \bar{x} \in \Omega$.

Teorema A.1.2. (Teorema de Lyapunov): Seja $\bar{0}$ um ponto de equilíbrio de $\bar{x}' = f(\bar{x})$, U positiva definida em uma vizinhança Ω de $\bar{0}$.

(i) Se $\dot{U}(\bar{x}) \leq 0$ para $\bar{x} \in \Omega - \{\bar{0}\} \Rightarrow \bar{0}$ é estável;

(ii) Se $\dot{U}(\bar{x}) < 0$ para $\bar{x} \in \Omega - \{\bar{0}\} \Rightarrow \bar{0}$ é assintoticamente estável;

(iii) Se $\dot{U}(\bar{x}) > 0$ para $\bar{x} \in \Omega - \{\bar{0}\} \Rightarrow \bar{0}$ é instável;

Foram consultadas as referências [29], [37], [38].

A.2 Definição de uma M-Matriz

Definição A.2.1. Seja $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ uma matriz quadrada $n \times n$ onde $A = (a_{ij})$, $a_{ij} \leq 0$ para $i \neq j$ e $a_{ij} > 0$ para $i = 1, \dots, n$. Tal matriz é dita M-Matriz (segundo a definição de **Ostrowski** [39]) se satisfaz qualquer uma das seguintes condições abaixo:

- $A = \xi I - B$ para uma matriz $B \geq 0$ e $\xi > \rho(B)$;
- Todos os menores principais de A são positivos;
- A parte real de cada autovalor de A é positiva;
- A^{-1} existe e $A^{-1} \geq 0$;
- Existe um vetor $x > 0$ tal que $Ax > 0$.

Definição A.2.2. (Ostrowski) Uma M-matriz é definida como sendo uma matriz $A_{n \times n} \in \mathbb{R}^{n,n}$ tal que $a_{ij} \leq 0$, $i \neq j$, que possui uma das três condições equivalentes [39]:

- A é não singular e os elementos de A^{-1} são não negativos;

- Todos os menores principais de A são positivos;
- Existem n números positivos n_j tais que $\sum_{j=1}^n a_{ij}n_j > 0$, $i = 1, \dots, n$.

A.3 Definição de Matriz Metzler

Definição A.3.1. Uma matriz quadrada real $M = [m_{ij}] \in \mathbb{R}^{n \times n}$ é chamada de Metzler matriz se todas as entradas fora da sua diagonal principal são não-negativas, isto é, $m_{ij} \geq 0$, $i \neq j$ [40].

- **Sistema Dinâmico de Metzler**

Considere um sistema linear contínuo no tempo descrito por

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t), x(0) \in \mathbb{R}^n \\ t \geq 0 &\Leftrightarrow x(t) = e^{At}x(0). \end{aligned} \tag{A.1}$$

Se A é uma matriz Metzler, então a equação (A.1) gera um sistema dinâmico de Metzler. Temos que $e^{At} \geq 0$ se, e somente se, $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ é uma matriz Metzler. Se A é uma matriz Metzler e $x(0) \geq 0$ então $x(t) \geq 0$ para $t \geq 0$ [40].

A.4 Raio Espectral

Definição A.4.1. (Raio Espectral). Seja uma matriz A de ordem n . Definimos o raio espectral da matriz A , denotado aqui por $\rho(A)$, da seguinte forma [41], [42]:

$$\rho(A) = \max_{1 \leq j \leq n} \{|\lambda_j|; \lambda_j \text{ autovalor de } A\}.$$

A.5 Coeficientes em uma Equação Característica

Se $\lambda^n + c_1\lambda^{n-1} + c_2\lambda^{n-2} + \dots + c_{n-1}\lambda + c_n = 0$ é a equação característica de $A_{n \times n}$, e $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ os n autovalores de A , então [43]:

Definição A.5.1. *O traço de uma matriz A de ordem n é igual à soma dos n autovalores de A , isto é, $\sum_{i=1}^n \lambda_i$.*

Definição A.5.2. *O determinante de uma matriz A de ordem n é igual ao produto dos n autovalores de A , isto é, $\prod_{i=1}^n \lambda_i$.*

A.6 Inversa de uma Matriz por Blocos

Dadas as matrizes A , B , C e D por blocos sendo A e D matrizes quadradas temos a seguinte fórmula desenvolvida por Hans Bolz (1923) [41]

Definição A.6.1.

$$\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A^{-1} + A^{-1}B(D - CA^{-1}B)^{-1}CA^{-1} & -AB(D - CA^{-1}B)^{-1} \\ -(D - CA^{-1}B)^{-1}CA^{-1} & (D - CA^{-1}B)^{-1} \end{pmatrix}. \quad (\text{A.2})$$

A.7 La salle Lyapunov

Teorema A.7.1. *Seja V uma função continuamente diferenciável, $U = \{\bar{x} \in \mathbb{R}^n \mid V(\bar{x}) < k\}$, $k \in \mathbb{R}$ e $\dot{V}(\bar{x}) \leq 0$, M o maior conjunto invariante em $S = \{\bar{x} \in \mid \dot{V}(\bar{x}) = 0\}$. Então toda trajetória que começa em U e permanece limitada aproxima para M [29], [37] e [38].*

A.8 Círculos de Gerschgorin

Teorema A.8.1. *Pelo teorema dos círculos de Gerschgorin [44] temos:*

Os autovalores de $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$ estão contidos na união $\mathcal{G}_r$ dos n círculos de Gerschgorin definidos por

$$|z - a_{ii}| \leq r_i, \quad \text{onde} \quad r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}| \quad \text{para } j = 1, 2, \dots, n. \quad (\text{A.3})$$

Em outras palavras, os autovalores estão presos na coleção de círculos centrados em a_{ii} com os raios dados pela soma dos valores absolutos em A_{i} com a_{ii} retirados.*

- Além disso, se a união $\mathcal{U}$ de k círculos de Gerschgorin não tocam nenhum dos outros $n - k$ círculos, então existe exatamente k autovalores (contendo multiplicidades) nos círculos em $\mathcal{U}$.
- Já que os espectros $\sigma(A^T) = \sigma(A)$ ($\sigma(A)$ denota o conjunto de autovalores distintos de A) a retirada da soma absoluta das linhas em (A.3) pode ser substituído pela retirada da soma absoluta das colunas, então os autovalores de A estarão também contidos na união $\mathcal{G}_c$ dos círculos definidos por

$$|z - a_{jj}| \leq c_j, \quad \text{onde} \quad c_j = \sum_{i=1, i \neq j}^n |a_{ij}| \quad \text{para } j = 1, 2, \dots, n. \quad (\text{A.4})$$

- Combinando (A.3) e (A.4) significa que os autovalores de A estão contidos na intersecção $\mathcal{G}_r \cap \mathcal{G}_c$.

A.9 Critério de Estabilidade de Routh-Hurwitz

Definição A.9.1. *Dada uma equação característica da seguinte forma*

$$P(r) = r^n + a_1 r^{n-1} + a_2 r^{n-2} + \dots + a_n = 0, \quad (\text{A.5})$$

defina n matrizes como segue:

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \dots,$$

$$H_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \dots \end{pmatrix}, \dots, H_k = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & & a_n \end{pmatrix},$$

onde o termo (l, m) na matriz H_j é

$$\begin{aligned} & a_{2l-m} \quad \text{para } 0 < 2l - m < n, \\ & 1 \quad \text{para } 2l = m, \\ & 0 \quad \text{para } 2l < m \quad \text{ou} \quad 2l > n + m. \end{aligned}$$

Então o estado estacionário é assintoticamente estável se, e somente se $a_i > 0, i = 1 \dots n$ e os determinantes de todas as matrizes de Hurwitz são positivos [23] e [24].

A.10 Regra de Cramer

Definição A.10.1. A regra de Cramer dá a solução de um sistema linear em termos de determinantes. Para toda matriz quadrada A tal que $\det(A) \neq 0$, o sistema linear $Ax = B$ (seja qual for B) tem solução única, e esta solução é dada por

$$X = \frac{1}{\det(A)} \begin{pmatrix} \det(A_1) \\ \vdots \\ \det(A_n) \end{pmatrix}, \quad (\text{A.6})$$

sendo A_j para $i = 1, \dots, n$, a matriz que se obtém da matriz A substituindo o vetor B na sua j -ésima coluna [45].

A.11 Algoritmo Nelder-Mead

Definição A.11.1. *O algoritmo Nelder-Mead é um dos mais conhecidos métodos de otimização multidimensional irrestrita sem derivadas. Este não requer informações das derivadas, o que o torna adequado para problemas com funções não suaves. É amplamente utilizado para resolver estimação de parâmetros e problemas similares de estatística, onde os valores das funções são incertos ou sujeitos a ruído. Também pode ser utilizado para problemas com funções descontínuas, que ocorrem com frequência em estatística e matemática experimental.*

O algoritmo de Nelder-Mead é projetado para resolver o problema clássico de otimização irrestrita de minimizar uma determinada função não linear $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$.

Ele utiliza o conceito de um Simplex, que é um politopo de $N+1$ vértices em N dimensões.

Para duas variáveis, o Simplex é um triângulo, e o método é uma busca padrão que compara valores de funções nos três vértices do triângulo. O pior vértice, onde $f(x, y)$ é maior, é rejeitado e substituído com um novo vértice. O novo triângulo é formado e a busca é continuada. O processo gera uma sequência de triângulos (os quais podem ter diferentes forma), para o qual os valores da função nos vértices ficam cada vez menores. O tamanho dos triângulos são reduzidos e as coordenadas do ponto mínimo são encontradas. De forma geral o método utilizará um segmento de linha na reta, um triângulo em um plano, um tetraedro em um espaço tridimensional e assim sucessivamente [46].

APÊNDICE B

APOIO NA OBTENÇÃO DAS FUNÇÕES DE LYAPUNOV

B.1 Região Invariante

Teorema B.1.1. *A região*

$$\Omega_1 = \left\{ (l_1, l_2, v, h, b, s) \in \mathbb{R}_+^6, \ s \leq \frac{\Pi}{\mu} \frac{(\mu + \gamma)}{(\mu + \gamma + \nu)} \text{ e } N(t) = l_1 + l_2 + v + h + b + s \leq \frac{\Pi}{\mu} \right\}.$$

é positivamente invariante sob o fluxo induzido pelo sistema (3.1).

Prova:

Seja o conjunto

$$\Omega_2 = \left\{ (l_1, l_2, v, h, b, s) \in \mathbb{R}_+^6 \text{ e } N(t) = l_1 + l_2 + v + h + b + s \leq \frac{\Pi}{\mu} \right\}.$$

Note que em qualquer ponto na fronteira do sólido representado por esse conjunto, os campos de vetores estão apontando para dentro da região dado que:

$$\left\{ \begin{array}{l} s = 0 \Rightarrow \dot{s} \geq 0, \\ l_1 = 0 \Rightarrow \dot{l}_1 \geq 0, \\ l_2 = 0 \Rightarrow \dot{l}_2 \geq 0, \\ v = 0 \Rightarrow \dot{v} \geq 0, \\ h = 0 \Rightarrow \dot{h} \geq 0, \\ b = 0 \Rightarrow \dot{b} \geq 0. \end{array} \right. \quad (\text{B.1})$$

Analisando o campo vetorial temos também que todos os pontos em Ω_2 que estão no interior dessa região ali permanecem pois

$$\frac{dN(t)}{dt} = \Pi - \mu N(t) - \alpha b - (1 - q)\lambda l_2 \leq \Pi - \mu N(t). \quad (\text{B.2})$$

Segue então que $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{\Pi}{\mu}$.

Dessa forma, temos que Ω_2 é um conjunto invariante sob o fluxo induzido pelo sistema (3.1). É possível mostrar também que como $s_0 = \frac{\Pi(\mu+\gamma)}{\mu(\mu+\gamma+\nu)} \leq \frac{\Pi}{\mu}$, segue que $\Omega_1 \subseteq \Omega_2$ é também um conjunto invariante [40], [47], [48], [49], [50], [51].

■

B.2 Definindo a Função de Lyapunov para $R_{vac2} > 1$

Tomando como base a técnica utilizada por McCluskey [25] para determinar uma função de Lyapunov para um sistema de equações diferenciais que seguem certas condições, vamos agora definir a função de Lyapunov para $R_{vac2} > 1$. Quando $R_{vac2} > 1$ existe um único ponto de equilíbrio P^* o qual é biologicamente viável, ou seja, está no ortante positivo (vide equação (5.22)). Seja $X = (x_1, \dots, x_6)$, então definimos a função $U_2 : \Omega_2 \rightarrow \mathbb{R}$ por:

$$U_2 = \sum_{i=1}^6 a_i (x_i - x_i^* \ln x_i), \quad (\text{B.3})$$

continuamente diferenciável, definida no domínio Ω_2 e cujos coeficientes de Lyapunov são da forma $a = [a_1, \dots, a_5, 1]$ como definidos em (5.41).

Observe que U_2 está definida em $\mathbb{R}_{>0}^6$ e é minimizado em um conjunto que inclui P^* , como podemos observar em $\frac{\partial U_2}{\partial x_i} = a_i(x_i - x_i^*)/x_i$, o que implica que U_2 atinge o seu mínimo

em $x_i = x_i^*$ para $i = 1, \dots, 6$. Como cada a_i é positivo, então P^* é um mínimo global estrito para U_2 .

Calculando $\frac{\partial U_2}{\partial t}$ temos

$$\begin{aligned} U_2' &= \sum_{i=1}^6 \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i}\right) x_i' \\ &= \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6}\right) x_6' + \sum_{i=1}^5 \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i}\right) x_i' \\ &= \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6}\right) (\Pi - \mu x_6 - \beta x_5 x_6) + \sum_{i=1}^5 a_i \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i}\right) \left(\sum_{j=1}^5 G_{ij} x_j + Q_i \beta x_5 x_6\right), \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

onde $Q = (1, 0, 0, 0, 0, -1)^T$ e G é a matriz apresentada em (5.2).

Usando a equação (5.12) temos $\Pi = \mu x_6^* + \beta x_6^* x_5^*$. Substituindo Π em (B.4) e rearranjando segue que

$$\begin{aligned} U_2' &= \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6}\right) [\mu x_6^* + \beta x_5^* x_6^* - \mu x_6 - \beta x_5 x_6] + \\ &\quad + \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i}\right) + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5 x_6 \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i}\right) \\ &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6}\right) \beta x_5^* x_6^* \left(1 - \frac{x_5 x_6}{x_5^* x_6^*}\right) + \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j - \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j \frac{x_i^*}{x_i} \frac{x_j^*}{x_j} + \\ &\quad + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5 x_6 - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5 x_6 \frac{x_i^*}{x_i} \left(\frac{x_6^*}{x_6} \frac{x_5^*}{x_5}\right) \\ &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \beta x_5^* x_6^* \left(1 - \frac{x_5 x_6}{x_5^* x_6^*}\right) \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6}\right) + \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5 x_6 - \\ &\quad - \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j \frac{x_j^*}{x_j} \frac{x_i^*}{x_i} - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \frac{x_5}{x_5^*} \frac{x_6}{x_6^*} \frac{x_i^*}{x_i}. \end{aligned}$$

Da equação (5.34) temos que $\tilde{a}[\tilde{G}_1 | \dots | \tilde{G}_4] = \sum_{i=1}^5 a_i G_{ij} x_j = 0$ para $j = 1, \dots, 4$, e $\tilde{a}\tilde{Q} = \sum_{i=1}^5 a_i Q_i = 1$. Dessa forma,

$$\begin{aligned} U_2' &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \beta x_5^* x_6^* \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6} - \frac{x_5}{x_5^*} \frac{x_6}{x_6^*} + \frac{x_5}{x_5^*} \frac{x_6}{x_6^*} \frac{x_6^*}{x_6}\right) + \sum_{i=1}^5 a_i G_{i,5} x_5^* - \\ &\quad - \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{x_j}{x_j^*} \frac{x_i^*}{x_i} + \sum_{i=1}^5 \beta x_5 x_6 - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \frac{x_5}{x_5^*} \frac{x_6}{x_6^*} \frac{x_i^*}{x_i} \\ &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \beta x_5^* x_6^* \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6} + \frac{x_5}{x_5^*}\right) - \beta x_5^* x_6^* \frac{x_5}{x_5^*} \frac{x_6}{x_6^*} + \sum_{i=1}^5 a_i G_{i,5} x_5^* \frac{x_5}{x_5^*} - \\ &\quad - \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{x_j}{x_j^*} \frac{x_i^*}{x_i} + \beta x_5 x_6 - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \frac{x_5}{x_5^*} \frac{x_6}{x_6^*} \frac{x_i^*}{x_i} \\ &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \beta x_5^* x_6^* \left(1 - \frac{x_6^*}{x_6} + \frac{x_5}{x_5^*}\right) + \sum_{i=1}^5 a_i G_{i,5} x_5^* \frac{x_5}{x_5^*} - \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{x_j}{x_j^*} \frac{x_i^*}{x_i} \\ &\quad - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \frac{x_5}{x_5^*} \frac{x_6}{x_6^*} \frac{x_i^*}{x_i}. \end{aligned}$$

Para simplificação de notação, seja $u_j = \frac{x_j^*}{x_j}$ para $j = 1, \dots, 6$. Assim,

$$U'_2 = -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \beta x_5^* x_6^* \left(1 - u_6 + \frac{1}{u_5^*}\right) + \sum_{i=1}^5 a_i G_{i,5} x_5 \frac{1}{u_5^*} - \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{u_i}{u_j} - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \frac{u_i}{u_5 u_6}. \quad (\text{B.5})$$

Para uma maior clareza nos cálculos vamos trabalhar apenas os termos que envolve $1/u_5$.
Seja

$$\text{coeficiente de } \left\{ \frac{1}{u_5} \right\} = \beta x_5^* x_6^* + \sum_{i=1}^5 a_i G_{i,5} x_5^* = \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* + \sum_{i=1}^5 a_i G_{i,5} x_5^*,$$

já que $\tilde{a}\tilde{Q} = 1$, por (5.34). Dessa forma,

$$\text{coeficiente de } \left\{ \frac{1}{u_5} \right\} = \tilde{a}(\tilde{Q}\beta x_5^* x_6^* + \tilde{N}_5 x_5^*).$$

Como de (5.12) temos $\beta x_5^* x_6^* = \Pi - \mu x_6^*$ e de (5.13) segue que $\tilde{N}\tilde{P}^* = -\tilde{Q}(\Pi - \mu x_6^*)$ então

$$\tilde{N}\tilde{P}^* = -\tilde{Q}\beta x_5^* x_6^* \Rightarrow \tilde{Q}\beta x_5^* x_6^* + \sum_{j=1}^6 \tilde{N}x_j^* = 0.$$

Porém,

$$\tilde{N}_5 x_5^* = \sum_{j=1}^6 \tilde{N}x_j^* = \sum_{j=1}^4 \tilde{N}x_j^* - \sum_{j=1}^6 \tilde{N}x_j^*.$$

Dessa forma $(\tilde{Q}\beta x_5^* x_6^* + \tilde{N}_5 x_5^*) = -\sum_{j=1}^6 \tilde{N}x_j^*$ e temos então

$$\text{coeficiente de } \left\{ \frac{1}{u_5} \right\} = \tilde{a}(\tilde{Q}\beta x_5^* x_6^* + \tilde{N}_5 x_5^*) = \tilde{a} \left(-\sum_{i=1}^4 \tilde{N}x_j^* \right).$$

Novamente por (5.34) temos que $\tilde{a}[\tilde{N}_1 | \dots | \tilde{N}_4] = 0$ logo,

$$\text{coeficiente de } \left\{ \frac{1}{u_5} \right\} = 0.$$

Com isso é possível simplificar a equação (B.5) obtendo então

$$U'_2 = -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \beta x_5^* x_6^* (1 - u_6) - \sum_{i,j=1}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{u_i}{u_j} - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \frac{u_i}{u_5 u_6}.$$

A segunda parte de (5.34) diz que $\tilde{a}\tilde{Q} = 1$, ou seja, que $\sum_{i=1}^5 a_i Q_i = 1$, o que garante que $\beta x_5^* x_6^* (1 - u_6) = (\sum_{i=1}^5 a_i Q_i) \beta x_5^* x_6^* (1 - u_6)$. Assim,

$$\begin{aligned} U'_2 &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* (1 - u_6) + \sum_{i,j=1, i \neq j}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{u_i}{u_j} - \\ &\quad - \sum_{i=1}^5 a_i G_{ii} x_i^* - \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \frac{u_i}{u_5 u_6} \\ &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \left(1 - u_6 - \frac{u_i}{u_5 u_6}\right) - \sum_{i,j=1, i \neq j}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{u_i}{u_j} - \\ &\quad - \sum_{i=1}^5 a_i G_{ii} x_i^*. \end{aligned} \quad (\text{B.6})$$

Porém, notem que existe a seguinte equivalência:

$$-\sum_{i=1}^5 a_i G_{ii} x_i^* = \sum_{i,j=1, i \neq j}^5 a_i G_{ii} x_j^* + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^*. \quad (\text{B.7})$$

Assim, substituindo (B.7) em (B.6) obtemos

$$\begin{aligned} U'_2 &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \left(1 - u_6 - \frac{u_i}{u_5 u_6}\right) - \sum_{i,j=1, j \neq i}^5 a_i G_{ij} x_j^* \frac{u_i}{u_j} + \\ &= + \sum_{i,j=1, j \neq i}^5 a_i G_{ij} x_j^* + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \\ &= -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + \sum_{i=1}^5 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* \left(2 - u_6 - \frac{u_i}{u_5 u_6}\right) + \sum_{i,j=1, i \neq j}^5 a_i G_{ij} x_j^* \left(1 - \frac{u_i}{u_j}\right). \end{aligned} \quad (\text{B.8})$$

Agora, considerando $\tilde{a} [\tilde{G}_1 | \dots | \tilde{G}_4] = 0$, e multiplicando por x_j^* , temos para $j = 1, \dots, 4$,

$$\begin{aligned} 0 &= \tilde{a} \tilde{N}_j x_j^* \\ &= \sum_{i=1}^5 a_i G_{ij} x_j^* \\ &= \sum_{i=1, i \neq j}^5 a_i G_{ij} x_j^* - \sum_{k=1, k \neq j}^5 a_j G_{ik} x_k^* - a_j Q_j \beta x_5^* x_6^*, \end{aligned}$$

pois vimos que da equação (5.12) temos $\tilde{N}P^* = -\tilde{Q}\beta x_5^* x_6^* \Rightarrow \tilde{N}P^* + \tilde{Q}\beta x_5^* x_6^* = 0$.

A estratégia agora é multiplicar a expressão anterior pela função $F_j(u), u = (u_1, \dots, u_6)$, a qual foi determinada em (5.48). Fazendo a soma no índice j e rearranjando temos

$$\begin{aligned} 0 &= \sum_{j=1}^4 \sum_{i=1, i \neq j}^5 a_i G_{ij} x_j^* F_j(u) - \sum_{j=1}^4 \sum_{i=1, i \neq j}^5 a_i G_{jk} x_k^* F_j(u) - \sum_{j=1}^4 a_j Q_j \beta x_5^* x_6^* F_j(u) \\ &= \sum_{i,j=1, i \neq j}^4 a_i G_{ij} x_j^* (F_j(u) - F_i(u)) - \sum_{i=1}^4 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* F_i(u) - \sum_{i=1}^4 a_i G_{i,5} x_5^* F_i(u) + \\ &\quad + \sum_{j=1}^4 a_5 G_{5,j} x_j^* F_j(u). \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

Adicionando ao lado direito de (B.9) o lado direito de (B.8) obtemos por fim a seguinte expressão para a função de Lyapunov:

$$\begin{aligned} U'_2 = & -\mu \frac{(x_6 - x_6^*)^2}{x_6} + a_5 Q_5 \beta x_5^* x_6^* \left(2 - u_6 - \frac{1}{u_6}\right) + \sum_{i,j=1, i \neq j}^4 a_i G_{ij} x_j^* A_{ij}(u) \\ & + \sum_{i=1}^4 a_i Q_i \beta x_5^* x_6^* B_i(u) + \sum_{i=1}^4 a_i G_{i,5} x_5^* C_i(u) + \sum_{j=1}^4 a_5 G_{5,j} x_j^* D_j(u). \end{aligned}$$

B.3 Inequações

A seguir, serão apresentadas algumas ferramentas utilizadas na demonstração da negatividade da derivada da função de Lyapunov apresentada em (5.47) [25].

Lema B.3.1. (*Desigualdade aritmética-geométrica*). *Sejam $z_1, \dots, z_d$ números reais positivos. Então*

$$\sqrt[d]{z_1, \dots, z_d} \leq \frac{z_1 + \dots + z_d}{d}.$$

Observe que a igualdade ocorre apenas se $z_1 = \dots = z_d$.

Corolário B.3.2. *Sejam $z_1, \dots, z_d \leq 0$ números reais positivos tais que o produto destes seja igual a um. Então como consequência do lema (B.3.1) segue que*

$$d - z_1 - \dots - z_d \leq 0.$$

Além disso, a igualdade ocorre apenas se $z_1 = \dots = z_d$.

Lema B.3.3. *Seja $y_1 \leq \dots \leq y_d$ números reais positivos. Então*

$$0 \leq \frac{y_2}{y_1} + \dots + \frac{y_d}{y_{d-1}} - (d-1) \leq \frac{y_d}{y_1} - 1.$$

Prova:

Note que a expressão $\frac{y_2}{y_1} + \dots + \frac{y_d}{y_{d-1}} - (d-1) \geq 0$, pois cada fração $\frac{y_2}{y_1}, \dots, \frac{y_d}{y_{d-1}}$ é maior que um. Seja $w = \frac{y_d}{y_1} - 1$, e seja $v_i = \frac{y_i}{y_{i-1}} - 1$ para $i = 2, \dots, d$. Então w , bem como cada v_i , é não negativo. Além disso,

$$\begin{aligned}1 + w &= \frac{y_d}{y_1} \\&= \frac{y_2}{y_1} \cdots \frac{y_d}{y_{d-1}} \\&= (1 + v_2) \cdots (1 + v_d) \\&= 1 + (v_2 + \cdots + v_d) + \textit{produtos de maior ordem} \\&\geq 1 + (v_2 + \cdots + v_d).\end{aligned}$$

Deste modo, $w \geq v_2 + \cdots + v_d$, como queríamos demonstrar.

■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] YANG, H.M., editor. *Epidemiologia Matemática: Estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Editora da Unicamp, Campinas, 1 edition, 2001.
- [2] ANDERSON, R.M. and MAY, R.M., editors. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford Science Publication, New York, 1 edition, 1992.
- [3] Revista da vacina: Ministério da saúde, centro cultural da saúde. URL: <http://www.ccs.saude.gov.br/revolta/personas/koch.html>. Última visita: 01/11/2008.
- [4] ROMANO, A.M. Doenças e patologias - um modelo matemático aplicado à biologia. In *Apresentação de Trabalho/Simpósio*, 2003.
- [5] PINHEIRO, A. and YANG, H.M. Modelando a ação das respostas humoral e celular contra a infecção por rotavírus. *TEMA, Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, 10(1):51–62, 2009.
- [6] BLANC, L. and et al. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. In *WHO Report*, 2009.
- [7] SILVA, C.L. and et al. Could a dna vaccine be useful in the control of tuberculosis? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 30(4):378–387, 2004.

- [8] Fundo global, tuberculose brasil. URL: <http://www.fundoglobaltb.org.br>. Última visita: 03/04/2009.
- [9] ROSEN, G., editor. *Uma história da Saúde Pública*. Hucitec, São Paulo, 1 edition, 1994.
- [10] CAMPOS, R. and PIANTA, C. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e co-infecção tb-hiv, de 1998 a 1999, rio grande do sul-brasil. *Boletim da Saúde*, 15(1):61–71, 2001.
- [11] LEITE, C.Q.F. and TELAROLLI JR, R. Aspectos epidemiológicos e clínicos da tuberculose. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, 18(1):17–28, 1997.
- [12] RODRIGUES, L. and et al. Resposta brasileira à tuberculose: contexto, desafios e perspectivas. *Revista Saúde Pública*, 41(1):1–2, 2007.
- [13] GOMES, E.P., CARVALHO, E.V., and OLIVEIRA, J.C.A. Tuberculose. URL: <http://www.pneumoatual.com.br/>. Última visita: 01/10/2009.
- [14] SILVA, F.C. Tuberculose pulmonar. In *Curso de Especialização de Fisioterapia Respiratória em U.T.I. e VM com Ênfase em Clínica Médica*, 2005.
- [15] Natal, S. and Elias, M.V. Projeto de análise de informação para a tuberculose. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, 8-1:15–22, 2000.
- [16] Centers for disease control and prevention. URL: <http://www.cdc.gov/tb>. Última visita: 01/10/2009.
- [17] PALOMINO, J.C., LEÃO, S.C., and RITACCO, V. Tuberculosis 2007: From basic science to patient care. URL: <http://www.tuberculosistextbook.com/>, 2007. Última visita: 01/09/2010.
- [18] Raimundo, S.M. and Yang, H.M. Tuberculose: Questões sobre reinfecção exógena e reativação endógena. *TEMA, Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, 6(1):121–130, 2005.

- [19] TORRE, L.G. *Desenvolvimento de Vacina Gênica Veiculada em Adjuvantes Lipídicos para Tratamento Da Tuberculose*. Tese Doutorado, Departamento de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Brazil, 2006.
- [20] SANTANNA, C.C. and FERREIRA, S. A imunização contra a tuberculose. In *Revista do Hospital universitário Pedro Ernesto, UFRJ*, 2007.
- [21] ABBAS, A.K. and LICHTMAN, A.H. *Imunologia Celular e Molecular*. Elsevier, Rio de Janeiro, 3 edition, 2005.
- [22] CROSS, P.C. Utility of r_0 as a predictor of disease invasion in structure populations. *Jornal of the Royal Society Interface*, 4:315–324, 2007.
- [23] EDELSTEIN-KESHET, L., editor. *Mathematical Models in Biology*. Siam, Philadelphia, 1 edition, 2005.
- [24] CASTILLO, C.C., FENG, Z., and et al, editors. *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction*. Springer-Verlag, New York, USA, 125 edition, 2002.
- [25] MCCLUSKEY, C.C. Global stability for a class of mass action systems allowing for latency in tuberculosis. *J. Math. Anal. Appl.*, 338:518–535, 2008.
- [26] GUO, H., LI, M.Y., and SHUAI, Z. A graph-theoretic approach to the method of global lyapunov functions. *Proc. Amer. Math. Soc.*, 136:2793–2802, 2008.
- [27] MURRAY, R.M., LI, Z., and SASTRY, S.S., editors. *A mathematical Introduction to Robotic manipulation*. CRC Press, USA, 1 edition, 1994.
- [28] KOROBEINIKOV, A. and MAINI, P.K. A lyapunov function and global properties for sir and seir epidemiological models with nonlinear incidence. *Proc. Amer. Math. Soc.*, 1(1):57–60, 2004.
- [29] ESTEVA, L. Global stability in epidemic models. URL: <http://www.ime.unicamp.br/~hyunyang/>, 2005. Last visited: 10/02/2010.

-
- [30] Fall, A. and et al. Epidemiological models and lyapunov functions. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2(1):55–73, 2007.
- [31] GUO, H., LI, M.Y., and SHUAI, Z. Global stability of the endemic equilibrium of multigroup sir epidemic models. *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 14(3):259–284, 2006.
- [32] MCCLUSKEY, C.C. Lyapunov functions for tuberculosis models with fast and slow progression. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 3(4):603–614, 2006.
- [33] da SILVA, G.V.M., editor. *Controlo não Linear*. Escola Superior Tecnologia, Lisboa, Portugal, 2003.
- [34] Diekmann, O. and et al. On the definition and the computation of the basic reproduction ro in models for infectious. *Journal of Mathematical Biology*, 28:365–3382, 1990.
- [35] DRIESSCHE, P.V.den and WATMOUGHT, J. Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Elsevier Science (Math. Biosci.)*, 180:29–48, 2002.
- [36] Hethcote, H.W. The mathematics of infectious diseases. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 42-4:599–653, 2000.
- [37] BASSANEZI, R.C. and FERREIRA Jr, W.C., editors. *Equações Diferenciais com aplicações*. Harbra, São Paulo, 1 edition, 1988.
- [38] GLENDINING, P., editor. *Stability, instability and chaos: an introduction to the theory of nonlinear differential equations*. Cambridge University Press, São Paulo, 1 edition, 1994.
- [39] CHAMMA, O.T. *As M-Matrizes e suas Aplicações*. Tese Mestrado, Instituto de matemática, estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 1979.
- [40] MITKOWSKI, W., editor. *Dynamical properties of Metzler systems*. Bulletin Of The Polish Academy Of Sciences Technical Sciences, Philadelphia, 56(4) edition, 2008.

-
- [41] GOLUB, G.H. and VAN LOAN, C.F., editors. *Matrix Computations*. The John Hopkins University Press, London, 3 edition, 1996.
- [42] WATKINS, D.S., editor. *Fundamentals of Matrix Computations*. Wiley-Interscience, New York, USA, 2 edition, 2002.
- [43] TREFETHEN, L.N. and Bau III, D., editors. *Numerical Linear Algebra*. SIAM, New York, USA, 1997.
- [44] MEYER, C.D., editor. *Matrix Analysis and applied Linear Algebra*. Siam, Philadelphia, 1 edition, 2000.
- [45] SANTOS, R.J., editor. *Matrizes, Vetores e Geometria Analítica*. Imprensa Universitária da UFMG, Belo Horizonte, Brasil, 2009.
- [46] MATHEWS, J.H. and Fink, K.K., editors. *Numerical Methods Using Matlab*. Prentice-Hall Inc, New Jersey, USA, 4 edition, 2004.
- [47] ABATE, A., TIWARI, A., and SASTRY, S. The concept of box invariance for biologically inspired dynamical systems. Technical report, Electrical Engineering and Computer Sciences University of California at Berkeley, 2006.
- [48] BOWONG, S. and et al. Mathematical study for a tuberculosis model with two differential infectivity and n classes of latent. *Journal of Nonlinear Systems and Applications*, 1(1):13–26, 2010.
- [49] BOWONG, S. and et al. Survey of recent results of multi-compartments intra-host models of malaria and hiv. *Revue ARIMA*, 9:85–107, 2008.
- [50] IGGRIDR, A. and et al. Multi-compartment models. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Supplement:506–519, 2007.
- [51] CRISPINO, M.L. Estabilidade de conjuntos invariantes por uma classe de perturbações descontínuas da identidade. *Rev. Mat. Estat.*, 19:285–296, 2001.