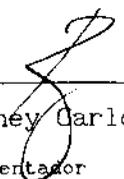


UMA ABORDAGEM DETERMINÍSTICA DA INTERAÇÃO DE DOENÇAS
AIDS E TB NUM PRESÍDIO

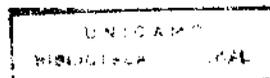
Este exemplar corresponde à redação final da tese devidamente corrigida e defendida por Silvia Mantorano Raimundo e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 12 de abril de 1996



Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi
Orientador

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências em Matemática Aplicada - Biomatemática.



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	R133u
V.	
	27980
	667/96
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	05/07/96
N.º CPD	

CM-00089527-8

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Raimundo, Silvia Martorano

R133u Uma abordagem determinística da interação de doenças: AIDS e TB num presídio / Silvia Martorano Raimundo -- Campinas, [S.P. :s.n.], 1996.

Orientador : Rodney Carlos Bassanezi

Dissertação (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação.

1. AIDS (Doença). 2. Epidemiologia. 3. Doenças transmissíveis. 4. Estabilidade. I. Bassanezi, Rodney Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação. III. Título.

UMA ABORDAGEM DETERMINÍSTICA DA INTERAÇÃO DE DOENÇAS
AIDS E TB NUM PRESÍDIO

Silvia Martorano Raimundo

Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi
orientador

Tese apresentada para o título de Doutor em Matemática Aplicada -
Biomatemática

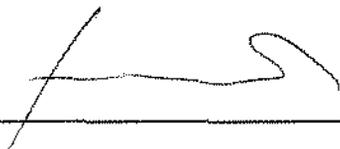
IMECC - UNICAMP
abril de 1996

Tese de Doutorado defendida e aprovada em 12 de abril
pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.

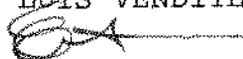
de 1996



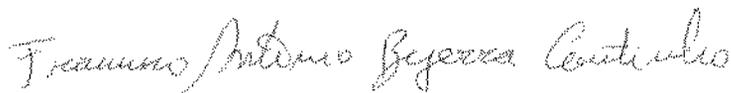
Prof (a). Dr (a). HYUN MO YANG



Prof (a). Dr (a). LAÉRCIO LUIS VENDITE



Prof (a). Dr (a). EDUARDO MASSAD



Prof (a). Dr (a). FRANCISCO ANTONIO BEZERRA COUTINHO



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

AGRADEÇO:

Ao amigo Prof. Rodney Carlos Bassanezi por sua orientação e sua paciência no desenvolvimento deste trabalho.

Ao amigo Prof. Alejandro B. Engel que, em sua visita ao Brasil, colaborou na realização desse trabalho de forma importantíssima.

Ao amigo e professor Hyun Mo Yang que desenvolveu os programas computacionais para a efetivação deste trabalho.

Ao amigo, chefe e professor Eduardo Massad por sua compreensão na realização deste trabalho.

A todos os *amigos* e *amigas*. Esse é o grande tesouro, um fruto deste trabalho de tese.

Aos meus pais, Ivo e Gilda, e ao meu irmão, Ivo, pelo carinho e amizade. A minha querida avó.

À Secretaria da Pós-Graduação e do Departamento de Matemática Aplicada pela ajuda diária.

Ao CNPq pelo apoio financeiro prestado.

ÍNDICE:

HISTÓRICO: *AIDS* e *TB*

INTRODUÇÃO: Dinâmica das doenças transmissíveis e os modelos compartimentais	1
Referências Bibliográficas	23

CAPÍTULO - 1: Um modelo de interação *AIDS* e *TB* em um presídio

1.1. Formulação do modelo	31
1.2. O modelo	36

CAPÍTULO - 2: Determinação dos pontos de equilíbrio e análise de
estabilidade

2.1. Estabilidade do ponto de equilíbrio trivial	40
2.2. Determinação dos equilíbrios não triviais	46
2.3. Análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio não triviais	59
2.4. Uma abordagem crítica descritiva das regiões de estabilidade	77
2.5. Curvas de Bifurcações	95
2.6. Conclusão	99
2.7. Referências Bibliográficas	102

CAPÍTULO - 3 : Modelos aglutinados: *AIDS* e *TB* em um presídio

3.1.	Introdução	103
3.2.	O modelo aglutinado da <i>AIDS</i> (<i>MSAIDS</i>)	105
3.3.	Determinação dos pontos de equilíbrios e análise de estabilidade do <i>MSAIDS</i>	109
3.4.	O modelo aglutinado da Tuberculose (<i>MSTB</i>)	115
3.5.	Determinação dos pontos de equilíbrios e análise de estabilidade do <i>MSTB</i>	117
3.6.	Relação entre o <i>MATB</i> e os modelos aglutinados	123
3.7.	A taxa de reprodutibilidade Basal (R_0) e os valores limiares dos modelos aglutinados	130
3.8.	Conclusão	134
3.9.	Referências Bibliográficas	136

CAPÍTULO - 4 : Realidades de um presídio feminino

4.1.	Introdução	138
4.2.	Sobre a hipótese otimista	140
4.3.	Uma hipótese mais realística: o modelo <i>MATBR</i>	142
4.4.	Hipóteses ideais para um controle epidemiológico	151
4.5.	Referências Bibliográficas	153

APÊNDICE:	Uma introdução à análise de sensibilidade	154
-----------	-------------------------------------------	-----

APÊNDICE-A1:	Ajuste de parâmetros	168
--------------	----------------------	-----

HISTÓRICO: AIDS E TB

A *Tuberculose*, designada simplesmente como *TB* e considerada o "mal do século 19", é um dos males mais antigos da humanidade. Acredita-se que a doença tenha atingido algumas populações há pelo menos 10 mil anos, pois existem fósseis humanos do Neolítico que apresentam sinais de *TB* óssea. Devido ao alto grau de mortalidade causado, a *Tuberculose* também chegou a ser conhecida como *peste branca* ou, como era popularmente denominada, *tísica*.

A primeira pessoa a propor que a doença é transmitida por um agente vivo foi o italiano Gerolamo Francastoro, o precursor dos estudos sobre doenças infecciosas, no século 16. Nos séculos seguintes foram feitas descobertas sobre sua transmissão, e a demonstração formal de que *TB* era contagiosa foi dada em 1865 por Jean-Antoine Villemin. Esta monumental descoberta foi ignorada por seus contemporâneos, e o bacilo só foi isolado em 1882 pelo bacteriologista alemão Robert Koch.

A *Tuberculose* é uma doença infecciosa causada por bacilos do género *Mycobacterium*. O bacilo pode ser transmitido pelo leite do gado tuberculoso, gotícula do escarro de pessoas contaminadas ou pelo escarro seco (em forma de poeira). É essencialmente uma infecção que se transmite por via aérea, e apenas aqueles que têm o parasita no escarro são capazes de transmitir o bacilo. O principal comportamento de risco para se adquirir a infecção por *TB* é "respirar".

Quando o doente fala ou tosse, ele lança no ar gotículas que têm o bacilo. Essas gotículas entram pela boca e nariz da pessoa sã. Chegando aos pulmões, as bactérias são atacadas pelos macrófagos, e se resistirem ao ataque, reproduzem-se dentro deles. Aos poucos, formam uma colônia nos alvéolos, brônquios ou na pleura (pele que recobre os pulmões) e destroem as células do pulmão. Se não for tratada, o processo termina com a morte do doente.

Qualquer pessoa pode ser infectada pelo bacilo da *TB* ou bacilo de Kock (*Mycobacterium tuberculosis*). Entretanto, pessoas com o sistema imunológico deprimido (seja por doença como *AIDS* ou tratamentos quimioterápicos) ou desnutridas são muito mais susceptíveis à bactéria. Em *TB*, é importante a distinção entre *infecção* e *doença*. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada, e as chances para uma pessoa saudável e infectada desenvolver a doença são de 10% durante toda a vida. Os sintomas podem surgir até três meses depois da infecção pelo bacilo. Sob o sol, as bactérias são destruídas em até uma hora, mas em ambientes fechados e escuros, elas podem sobreviver até seis meses.

Em 1921, dois cientistas franceses, Leon Calmette e Camille Guerin, produzem a primeira dose da vacina eficiente em animais, o *BCG*. O bacilo Calmette-Guerin (*BCG*), da linhagem dos que transmitem a doença, é uma bactéria viva extraída do gado e que tem seu poder de contaminação enfraquecido em laboratório.

Não existem dúvidas de que a vacina salva milhões de crianças, protegendo-as contra a *Tuberculose* em torno de 15 anos, em média, e existem poucas hipóteses para explicar seu fracasso em adultos.

Uma controvérsia envolve o uso da vacina *BCG*: apesar de serem raros os registros, poderia a bactéria causar problemas em pessoas cujo sistema imunológico foi destruído pelo vírus do *AIDS*? Além disto, alguns cientistas argumentam que seria perigoso vacinar todos os bebês, em regiões onde um grande número de mulheres está infectada pelo *HIV*, e onde pode existir, portanto, a transmissão vertical. Em contrapartida, outros dizem que não há evidências da disseminação da *TB* entre crianças que pertencem a populações com uma alta taxa de infecção por *HIV*, pois a *TB* seria uma ameaça. Eles argumentam que não vacinar representa um risco muito maior para as crianças.

É sempre difícil diagnosticar pessoas que são infectadas pelo

Mycobacterium tuberculosis (MTB) e que não apresentam os sintomas da doença. A tecnologia atual consiste no teste de reação da pele a uma proteína purificada derivada da tuberculina (PPD), isto é, consiste em injetar uma proteína da bactéria na pele e esperar por uma marca vermelha (teste de Mantoux ou teste de PPD). A marca vermelha indica que as células de defesa do organismo reconheceram a proteína, o que sugere que a pessoa tenha sido infectada. O critério do tamanho da marca vermelha é ainda crítico. Marcas menores que um certo tamanho mostrariam que a pessoa não está infectada. Mas a técnica não funciona em muitos casos, como naqueles de pessoas portadoras de *HIV* ou com o sistema imunológico deprimido (com poucas células de defesa). Para piorar, o teste também não diferencia entre pessoas infectadas e aquelas imunizadas pela *BCG* contra a *TB*. Em alguns casos, a *TB* pode também ser diagnosticada pelo raio-X, que mostra uma cicatriz ou lesão calcificada indicando a evidência da infecção.

Em 1944, foi identificado o primeiro antibiótico capaz de controlar e impedir o crescimento e a multiplicação dos bacilos, a estreptomicina. Em 1952, foi descoberta a hidrazida, capaz de erradicar o bacilo.

Entretanto, depois de ter sido quase erradicada nos países ricos e controlada no Terceiro Mundo, atualmente a *Tuberculose* volta a se espalhar sob uma forma mais ameaçadora - uma variedade resistente às drogas antigas.

Isto vem do fato de que *TB* pode ser considerada uma doença disseminada essencialmente por imigrantes. Quando desapareceu do Primeiro Mundo, "sumiu" também o dinheiro para estudá-la e combatê-la. Nos anos 60 e 70 era muito raro ver uma pesquisa sobre a doença, pois todos acreditavam que já estivesse erradicada. Entretanto, ela voltou às grandes cidades dos países desenvolvidos. Em julho de 1992 foi realizado um teste entre negociantes do centro de finanças de Nova York. O bacilo responsável por uma das maiores infecções nos países pobres, foi encontrado em duas pessoas da parte mais rica da capital financeira do mundo. Até 1985, a doença declinava há anos na cidade. Desde então, o número de casos aumentou 18% e a incidência em dez anos cresceu em 150%.

Em julho de 1993, a Organização Mundial de Saúde decretou estado de emergência contra a doença, prevendo que até o final daquele ano, 8 milhões iriam ficar doentes e 3 milhões iriam morrer em todo mundo. No

ano 2000, serão 10,3 milhões de doentes e 3,7 milhões de mortes. Cerca de 2 bilhões de pessoas estão infectadas pelo *MTB*, sendo que no Brasil estima-se que 90 mil pessoas por ano são infectadas pelo bacilo.

Sabe-se também que desde 1980 as linhagens de bacilos da *TB* estão se tornando resistentes a várias drogas conhecidas para combatê-las, e que tais linhagens são virtualmente intratáveis - metade das pessoas infectadas por elas fatalmente morrerão.

Em 1993, os EUA já contavam com 200 casos de multirresistentes, e em São Paulo deve haver entre 150 e 170 casos desses por ano. No Brasil, há outro agravante: a doença não está restrita a aidéticos, diz Fernando Fiúza, médico e pesquisador do Instituto Clemente Ferreira, São Paulo. Ele afirma que há seis anos os especialistas vêm alertando as autoridades de saúde para o problema. "Como tudo no Brasil, um problema só fica importante, quando é moda no exterior. Ainda bem que teve *AIDS* nos EUA", ironiza (Folha de São Paulo, 23/05/1993).

É certo que o problema é mais grave no Terceiro Mundo. Dos três milhões de mortes anuais por *TB*, 95% ocorrem nos países em desenvolvimento, mas a precariedade do diagnóstico e do controle das variedades mutantes de bacilos no Primeiro Mundo mostram o perigo da "volta" da *TB*.

O Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA está investindo mais na pesquisa da *TB*, até então negligenciada. Mas os cientistas estão pessimistas. Para Tom Frieden, chefe do serviço de controle da *TB* do Departamento de Saúde de Nova York, "a explosão da doença na cidade se deve a quatro fatores: ao fechamento dos sanatórios para tratamento da *TB* a partir dos anos 70, ao aumento do número de "sem-teto", à chegada de imigrantes tuberculosos e à *AIDS*. Em Nova York, 40% dos casos conhecidos de *TB* ocorrem em pessoas infectadas pelo *HIV*" (Folha de São Paulo, 1/11/1992).

Mas a *AIDS* não é a única responsável. A falência do sistema público de saúde e a subsequente expansão das linhagens do bacilo resistentes à droga (*MDR*) são também os outros grandes perigos. Quase 90% dos pacientes de *TB* em Nova York não completam o tratamento, e isto cria condições ideais para os bacilos não erradicados tornarem-se resistentes às drogas. Não se sabe quantas pessoas com o sistema imunológico completo foram infectadas pelos bacilos *MDR*, mas sabe-se que quase 80%

daqueles que morreram de TB causada por estes bacilos também eram portadores do vírus da AIDS (Folha de São Paulo, 1/11/1992).

AIDS é uma síndrome caracterizada pela interação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com outras infecções. Sabe-se que infecções com o HIV causam uma progressiva e profunda redução do número de células de imuno competência do indivíduo, favorecendo o aparecimento de uma variedade de infecções oportunistas, entre elas o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

Em 1981, foram registrados pelo CDC (Centers for Disease Control) cinco casos de uma rara doença, *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), em homossexuais. Poucos meses depois, 26 casos de um raro tumor, o sarcoma de Kaposi, também foram identificados entre homossexuais (CDC, 1981). Declarações da Saúde Pública deram evidências ao fato de que, através do reduzido número de células T CD4, estas duas raras doenças podem ser o caminho para se entender a deficiência causada no sistema imune do indivíduo.

Entre os glóbulos brancos, as células que combatem os invasores do organismo, existe um tipo de célula chamado linfócito T. Essas células se subdividem em "auxiliares" (CD4) e "supressoras" (CD8). As auxiliares são as estrategistas da defesa imunológica: recebem informações sobre como reconhecer o invasor, e comandam as células matadoras para a ação contra as invasoras. As supressoras fazem parte do grupo das células matadoras. O corpo humano produz duas "auxiliares" para cada "supressora" (2:1). Nas infecções normais, a mortalidade de um grupo e de outro respeita essa proporção que permanece inalterada. O corpo (ou sistema imunológico) "conta" as células que faltam e produz novas, até chegar novamente ao nível normal.

O HIV precisa invadir uma célula para se reproduzir. É uma espécie de parasita genético que tem predileção apenas pelo grupo de células CD4 por causa de uma proteína na sua superfície. Ao encontrar a proteína, o HIV liga-se a ela como uma chave que entra na fechadura. Aberta a porta, ele penetra na célula de defesa e a destrói. E justamente porque o HIV invade o comandante da defesa imune, é que a AIDS é tão letal. Sem as células CD4, a defesa fica desarmada e susceptível a qualquer infecção oportunista que possa aparecer.

O organismo não distingue quem foi destruído, se os estrategistas

ou se os matadores, e continua produzindo-os na mesma proporção (2:1). Depois de algum tempo, o número de CD4 está abaixo do normal e o de CD8, acima. A consequência é que as células "matadoras" perdem seus comandantes. Isso faz aumentar a atividade dos macrófagos, células de defesa humana mais primitivas. Estas células são quase inócuas contra o vírus do *HIV*.

A solução seria usar uma droga que destruísse seletivamente uma parte dos linfócitos T "supressores", mais ou menos 10 a 15% deles, a cada seis meses. Rebaixando o nível dessa células, a produção "cega" do sistema imune faria a proporção CD4:CD8 (2:1) voltar ao normal, ou perto disso. O problema é que ainda não se conhece o agente que consegue destruir só as células CD8, para que o organismo produza as que são alvos do vírus *HIV*.

Em 1983, dois anos depois de ser dado o primeiro alarme sobre a *AIDS*, o diretor do Instituto Pasteur, Luc Montagnier, isolou pela primeira vez o vírus do *HIV*, e que inicialmente recebeu o nome de *LAV*.

Entretanto, um conflito entre Gallo-Montagnier começou em 1984, quando o primeiro disse ter isolado o *HIV*. Gallo, chefe do laboratório de Biologia Celular de Tumores do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, descobriu como reproduzir em laboratório os vírus do *HIV*, dando o nome *HTLV-3*. Entretanto, a técnica usada por ele foi a usada pelo francês. Acusado de plágio, negou ter usado os vírus enviados por Montagnier. Em 1992, um estudo feito nos EUA deu razão aos franceses.

Para Marc Girard, vice diretor do Instituto Pasteur, em Paris, a ciência ainda está longe de compreender totalmente a *AIDS*. Segundo ele, cada descoberta sobre a síndrome revela uma nova série de perguntas. Girard foi o chefe de equipe do Pasteur que conseguiu produzir uma vacina contra a síndrome que é eficiente em chimpanzés. Está testando agora sua vacina em seres humanos (Folha de São Paulo, 19/07/1992).

Na 8ª Conferência Internacional sobre a *AIDS*, (Amsterdã, 1992) foi alertado pelos especialistas do mundo inteiro, que o surgimento de uma vacina anti-*AIDS* não irá acabar com a doença. Eles advertiram que, mesmo após o surgimento da vacina, as campanhas de prevenção devem continuar. O líder desse alerta foi June Osborn, da Comissão Nacional contra a *AIDS*, dos EUA. Osborn disse que é muito pouco provável que a vacina seja eficaz contra todas as linhagens do vírus *HIV* que forem aparecendo por

causa de suas constantes mutações. A questão de prevenção passa também pelo combate às doenças venéreas. É cada vez mais forte a opinião de que os portadores do *HIV* infectados por essas doenças desenvolvam os sintomas da *AIDS* muito mais rapidamente.

Pelos resultados apresentados na 9ª Conferência Internacional de *AIDS* (Berlim, 1993), vários pesquisadores deram sinais de que as vacinas testadas em seres humanos poderiam estar na trilha certa. Todas elas procuram estimular o organismo a produzir anticorpos contra o *HIV*. Entretanto, o virologista norte americano Jonas Salk pregou outra abordagem: em vez de estimular a produção de anticorpos, as vacinas deveriam estimular células de defesa (TH1) que atacam diretamente o vírus. O resultado disto na conferência foi de impacto pela filosofia que existe por trás dela: estimula principalmente a defesa celular e não a produção de anticorpos.

Em contra partida, nesta 9ª Conferência também foi declarado que a partir dos níveis atuais de conhecimento e pesquisa sobre a *AIDS*, é virtualmente impossível chegar-se rapidamente a uma vacina contra a doença. Segundo o médico britânico Robins Weiss, do Instituto de Pesquisas do Câncer de Londres, "os cientistas estão hoje como os cegos que encontram um elefante. Cada um de nós tem uma visão diferente da *AIDS* porque ninguém consegue deter o todo" (Folha de São Paulo, 6/06/1993).

A grande distância entre o conhecimento científico e a vacina pode ser medida pelo fato de que os pesquisadores ainda não sabem ao certo o que causa a *AIDS*. A grande maioria acredita que é o *HIV*, mas outros dizem que o vírus é quase inócuo até que surjam "cofatores" para despertá-lo.

O pesquisador britânico está ao lado dos que acreditam que o vírus não precisa, necessariamente, de um estopim: "o *HIV* pode causar a *AIDS* sem ajuda de qualquer outro fator. Mas certas pessoas desenvolvem *AIDS* mais rapidamente por causa de um cofator, que apressaria o desenvolvimento da doença". Ele cita um exemplo: hemofílicos com mais de 25 anos de idade desenvolvem mais rápido a *AIDS*, quando contraem o vírus, do que os que têm menos de 25 anos. "Nesse caso, a idade é um cofator" (Folha de São Paulo, 6/06/1993).

Existem inúmeras crenças entre os cientistas. Atualmente, o mito em

queda é aquele que preconizava que o *HIV* destrói o sistema imune dos portadores. Parece que o vírus é menos poderoso do que se pensava - e muito mais ardiloso. Desde 1992, suspeita-se de que ele apenas desencadeie uma reação violenta nas defesas do portador que, desorientadas, atacariam o próprio organismo, se auto-destruiriam ou, no mínimo, deixariam de funcionar. Ao que tudo indica, a *AIDS* é uma combinação perversa de doença infecciosa com doença auto-imune.

Sabin, morto em março de 1993, não considerava prioridade a luta contra *AIDS*. Em uma de suas visitas a São Paulo, ao falar sobre a *AIDS*, afirmou que "a população em geral não está correndo riscos". Sabin considerava que a *AIDS* afetava só homossexuais e viciados em drogas. Entretanto, desde os primeiros cinco casos diagnosticados em heterossexuais em Los Angeles (junho de 1981), as opiniões flutuaram de um extremo ao outro. Agora, o panorama da doença está profundamente alterado.

A imprensa disseminou a idéia de alguns mitos: quem não usasse drogas, não fosse homossexual e cuidasse para não receber sangue contaminado, estava livre da doença. O meio científico avisou que, após a contaminação, o vírus poderia tardar, mas nunca deixaria de se manifestar, destruindo as defesas do organismo. Um pouco depois, anunciou-se que uma droga nova (e caríssima), o AZT, retardava o surgimento dos sintomas.

O mais importante dos mitos, que limitava a *AIDS* a alguns grupos de risco, não estava errado, mas apenas incompleto. Faltava o principal grupo de risco: o das pessoas sexualmente ativas ou praticamente toda a humanidade adulta.

Outro grupo de risco ignorado anteriormente era o dos filhos de mães portadoras do vírus. Mais de um terço deles contraem o vírus, durante a gestação ou pela amamentação.

Outra verdade em questionamento: todos os infectados vão apresentar, cedo ou tarde, os sintomas da *AIDS*. Estudos mostraram que várias pessoas portadoras do *HIV* há mais de 14 anos continuam sadias e, provavelmente, irão continuar assim, porque há indícios de que seus organismos combateram com sucesso o vírus. Em algumas dessas pessoas, a quantidade de *HIV* presente nas células chegou a diminuir drasticamente.

Mais intrigante é o fato de que algumas pessoas, mesmo expostas

sucessivamente ao vírus, não parecem contrai-lo. Ou se contraíram, eliminaram-no tão rapidamente que não deu tempo para o organismo produzir anticorpos contra ele.

Uma teoria, que se propõe a explicar esses mistérios, joga por terra outro dos postulados da *AIDS*: que a produção de anticorpos seria a maneira de combater o vírus. Em várias das pessoas que parecem estar resistindo ao vírus, cientistas detectaram indícios de que um outro tipo de defesa foi ativado, chamado de defesa celular. Diferentemente da humoral, que está relacionada com a produção de anticorpos, a defesa celular ataca o vírus fisicamente, engolindo-o.

Apesar de ser uma das linhas de pesquisa mais promissoras do momento, essa nova hipótese é uma dor de cabeça para os inúmeros cientistas que tentam desenvolver uma vacina contra a *AIDS*.

Quase todas as vacinas são projetadas para desenvolver a produção de anticorpos contra o vírus. Se for a parte celular da defesa que realmente protege o organismo contra o *HIV*, essas vacinas poderão estar condenadas à ineficiência. Ou pior, poderão ser prejudiciais ao organismo, pois inibem a parte do sistema imunológico que faz a defesa celular.

Por fim, técnicas ultra sensíveis mostram que o vírus não fica, como se acreditava, em estado de latência entre a infecção e a manifestação dos sintomas da *AIDS*. Eles tomam conta dos nódulos linfáticos, estruturas que funcionam como filtros do sistema imune, e após destruí-los, infestam o sangue.

Algumas das antigas verdades sobre a *AIDS* já estão descartadas. Outras, como o uso do AZT, estão ainda sendo questionadas.

Jerome Horwitz, foi quem sintetizou pela primeira vez o AZT (azitodimidina), em 1964. A droga age supostamente da seguinte forma: o *HIV* penetra nas células do corpo, normalmente em glóbulos brancos CD4, que comandam o sistema imune. O *HIV* é um retrovírus. Ao contrário da maioria dos seres, que armazenam seu código genético em DNA, o *HIV* armazena em RNA. Para que o *HIV* possa se reproduzir, ele precisa converter seu código em DNA, usando para isto uma enzima especial. É neste processo de conversão que o AZT age.

Quando o AZT penetra no corpo, ele fica muito parecido com uma das moléculas que formam o DNA. Na conversão do *HIV*, o AZT é erroneamente

ligado ao DNA viral. Essa ligação impede a formação do DNA e bloqueia a reprodução do vírus. É uma forma de quimioterapia que funciona muito bem em laboratório.

Na verdade, o futuro do tratamento do *HIV* parece estar na combinação das várias drogas até agora descobertas: AZT, DDC, DDI e outros compostos, usados de muitas formas diferentes. Vários testes estão sendo realizados. Pesquisadores dos EUA apresentaram dados que mostram que o AZT ministrado em combinação com o DDC (uma droga mais recente) é mais eficaz do que o AZT sozinho.

A FDA (Administração de Alimentos e Fármacos) também anunciou a aprovação de uma nova droga para combater o *HIV*, a stavudine, que é indicada para pacientes em estado avançado. Segundo as autoridades, a stavudine foi aprovada para tratamento de adultos que não mais respondem às drogas antivirais ou são intolerantes a elas. Pertence a mesma classe das outras drogas, ou seja, procura deter a progressão da *AIDS*, inibindo a replicação do *HIV*. Podem atrasar o surgimento de alguns sintomas e ampliar o tempo de vida de alguns doentes. O maior efeito colateral da droga ocorre no sistema nervoso (Folha de São Paulo, 28/06/1994).

Na verdade, os cientistas ainda não sabem muita coisa sobre a *AIDS*. Uma grande vitória em todos estes anos foi entender "molecularmente" as interações do vírus no organismo e a sua replicação. Mas não se sabe quanto o vírus é capaz de mudar, como consegue se esconder do sistema imunológico, escapar dos anticorpos e das drogas antivirais. Não se tem ainda o "feeling" de como exatamente ele provoca as alterações do organismo que causam a *AIDS*. Há muita teoria a respeito, mas nada comprovado.

O que está comprovado, atualmente, é que a *AIDS* caracteriza-se como uma epidemia mundial (*pandemia*). Uma epidemia que está ajudando o desenvolvimento de uma nova linhagem do bacilo da *TB*, resistente às drogas conhecidas. "Trata-se de uma *Tuberculose* que resiste a todo tratamento, semelhante à que houve em 1920, que foi horrível", declarou o canadense Donald Anarson, da União Internacional contra a *Tuberculose* e Doenças Pulmonares (Folha de São Paulo, 22/07/1992).

Os especialistas presentes na 8ª Conferência Internacional da *AIDS* (Amsterdã-1992) disseram estarem perplexos com o que acontece com os pacientes infectados pelo *HIV* e pelo bacilo da *TB*. A associação acelera

o aparecimento de sintomas das duas doenças, reduzindo a sobrevida do paciente. A *TB* afeta quase a metade dos 2 milhões de pessoas que têm *AIDS*. Pesquisadores de todo o mundo alertam que essa nova linhagem do bacilo é também uma ameaça às pessoas que não foram infectadas pelo vírus do *HIV* (Folha de São Paulo, 22/07/1992).

Na 9ª Conferência Mundial da *AIDS* (Berlim-1993), a médica Antônia Coelho Novello, que é a maior autoridade da saúde dos EUA, declarou: "Continuamos a nos concentrar no que já existe em termos de prevenção e tratamento para proporcionar benefícios futuros. O Departamento de Saúde dos EUA vai dispor de uma verba nas pesquisas sobre a infecção pelo *HIV* e no tratamento e prevenção da *AIDS*. Uma parte desta verba, também será alocada no combate e tratamento da *TB*. Com o ressurgimento galopante dessa doença pulmonar, foi observada grande preponderância de *AIDS* concomitante nos doentes. Pacientes *HIV* positivos com *TB* acabam morrendo muito mais cedo, pois o organismo está com as defesas destruídas pelo *HIV*" (Folha de São Paulo, 11/06/1993).

Pelos dados americanos, uma pessoa com *TB* ativa acaba contaminando outras 20 ao longo de dois anos. Em Nova York, nos últimos dois anos foram diagnosticados 28 mil casos de *TB*. Anualmente em todo mundo, 3 milhões de pessoas morrem de *TB*; 95% das pessoas que já entraram em contacto com o bacilo da *TB*, e que por resistência orgânica a doença não se desenvolveu, são de países subdesenvolvidos"

O primeiro caso de *AIDS* no Brasil foi diagnosticado no início dos anos 80, e explodiu a partir de julho de 1993, quando a Organização Mundial de Saúde (OMS) decidiu ampliar a definição de *AIDS* e nela incluir a *Tuberculose* como uma das doenças relacionadas.

O governo dos EUA já havia incluído a *Tuberculose* na lista de condições relacionadas a *AIDS*, em janeiro de 1993, ao lado de pneumonia recorrente, câncer de útero e baixa contagem de CD4. Qualquer pessoa portadora do vírus e de uma das 27 condições da definição dada pela OMS é considerada *aidética*. "O número de casos de *AIDS* devido à definição expandida, mais que duplicou", disse S.Chu, do Centro de Controle de Doenças dos EUA (Folha de São Paulo, 9/06/1993).

Em muitos países desenvolvidos, onde um ressurgimento da *TB* está ocorrendo em parte devido à *AIDS*, essa nova definição pode identificar vários casos que escapavam de sua antiga definição. A *Tuberculose* é uma

doença sentinela para a *AIDS*, porque é frequentemente a primeira indicação da infecção por *HIV*. No Brasil, onde a *Tuberculose* é endêmica, o efeito é diferente. Muitas pessoas, que já tinham *TB* e contraíram o *HIV*, vão ser sumariamente consideradas pessoas com *AIDS* (Folha de São Paulo, 9/06/1993).

Estudos mostram que o número de casos da *TB* observados nos EUA, após 1984, aumentou dramaticamente. Esta mudança na taxa de incidência tem sido atribuída à epidemia do *HIV* (Theeuer et al, 1990). Por exemplo, de 1975 a 1984, a taxa de casos da *TB* decresceu de 15,9 para 9,4 por 100.000 habitante; um declínio médio de 5,7% (Barnes et al., 1991). Após 1984, o número de casos cresceu 3% em 1986, 5% em 1989 e mais que 6% em 1990 (C.D.C., July 1985; MMWR, 1990). Nos E.U.A., 4,2% dos pacientes com *AIDS*, têm *TB* (MMWR, 1990). No Canadá, no período de 1983 a 1988, dos 464 pacientes com *AIDS*, 15 tinham *TB*, dando uma prevalência de 3,2% (Chaison et al., 1989).

Por observar que esta interação do *HIV* com a *TB* vem sendo uma realidade incontestável, a contribuição que propomos neste trabalho de tese de Biomatemática é analisar esta dinâmica de interação entre *AIDS* e *TB* em um sistema fechado (um presídio, por exemplo). Pode ser que nossa pretensa contribuição seja mais um mito lançado neste emaranhado de crenças e hipóteses, apenas elocrubações de um matemático...mas também pode ser que não...!

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNES, P. F.; BLOCK, A. B.; DAVIDSON, P. T. and SNIDER Jr., D. E. (1991) *Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection*. The New England Journal of Medicine (324) 23:1644-1650
- BLOOM, B. R. and MURRAY, C. J. L. (1992) *Tuberculosis: Commentary on a reemergent Killer*. Science 257:1055-1064
- BROCKMEYER, R. and GAIL, M. H. (1994) *AIDS Epidemiology: A Quantitative Approach*. New York, Oxford University Press.
- Cases of specified notifiable diseases, United States ending December 29, 1990 and December 30, 1989 (52nd week) (1991). MMWR 39:944
- CHAISSON, R. E. and SLUTKIN, G. (1989) *Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection* J. Infect. Dis. 159:96-99
- NOWAK, M. A. and MAY, R. M. (1991) *Mathematical biology of HIV infectious: Antigenic variation and diversity threshold*. Math. Biosc. 106:1-21
- PERELSON, A. S. ; KIRSCHNER, D. E. and BOER, R. (1993) *Dynamics of HIV infection of CD4⁺T cells*. Math. Biosc. 114:81-125
- THEEUER, C. P.; HOPEWELL, P. C.; ELAIS, D.; SCHECKER, G. F.; RUTHERFORD, G. W. and CHAISSON, R. E. (1990) *Human Immunodeficiency Virus Infection in Tuberculosis patients*. J. Infect. Dis. 162:8-12
- 1984 Tuberculosis Statistics: states and cities. Atlanta, Ga. Centers for Diseases Control (July, 1985) Dept. of Health and Human Services Publications (C. D. C.) pp 85-824.
- Update: Tuberculosis elimination United States (1990) MMWR 39:153-156

INTRODUÇÃO: DINÂMICA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS E OS MODELOS MATEMÁTICOS COMPARTIMENTAIS

Atualmente, os modelos matemáticos compartimentais estão sendo amplamente usados para estudar, não só a dinâmica de infecções que são diretamente transmitidas na população humana por vírus, bactérias, protozoários, mas também a dinâmica de muitas doenças sexualmente transmissíveis. Estes modelos estão baseados na suposição de que a população pode ser dividida em uma série de compartimentos contendo, por exemplo, os indivíduos suscetíveis a um determinado agente infeccioso; indivíduos infectados com o agente, mas não infecciosos; indivíduos infecciosos e indivíduos recuperados da infecção com ou sem imunidade.

Modelos deste tipo são "os moldes" sobre os quais são criados os inúmeros modelos epidemiológicos existentes na literatura matemática. Conhecendo-se as *taxas de transição* entre os compartimentos é possível construir modelos que descrevam, por exemplo, o comportamento de uma *epidemia* ou de uma *endemia*.

Uma *epidemia* é a ocorrência de casos novos da doença acima do normal. Se a doença está habitualmente presente temos então uma *endemia*. Entretanto, os modelos matemáticos de doenças transmissíveis são usualmente chamados de modelos epidêmicos.

O ciclo da transmissão de uma doença, em muitos modelos epidemiológicos, pode ser basicamente dado por: um suscetível (S) torna-se infectado através de um contacto efetivo com um infeccioso (I). O indivíduo infectado passa por um estágio durante o qual ele é latente

(E) e, então, é seguido por um estágio durante o qual ele é infeccioso. Pode ser removido (R) por isolamento, por morte, por imunidade permanente ou temporária. Se a recuperação não proporciona imunidade aos indivíduos, o modelo é chamado SIS. Se os indivíduos recuperam-se com imunidade permanente então o modelo é do tipo SIR. Se a imunidade é temporária, temos um modelo SIRS. E, se os indivíduos não se recuperam, temos um modelo SI.

A transmissão pode acontecer por agentes virais (sarampo, rubéola, catapora, AIDS); agentes bacteriais (meningite, doenças venéreas, tuberculose) e por agentes protozoários (malária, dengue).

As publicações relacionadas com a teoria de modelos determinísticos em epidemiologia são muitas, e não será possível mencionar todas neste presente trabalho. Uma revisão e uma bibliografia extensa de todas essas publicações até 1973 é dado por Bailey (1975). Desde então, muitos outros trabalhos sobre a modelagem matemática em doenças infecciosas foram publicados. A teoria de controle em modelos epidemiológicos, a existência de soluções, teoremas sobre limiares e a velocidade de propagação de epidemias são alguns dos aspectos que se têm observado em todos esses trabalhos (Becker, 1979).

A epidemiologia teórica teve sua origem nos trabalhos de En'ko (1889), Hamer (1906), Ross (1908) e Kermack-Mckendrick (1927). Hamer pressupõe que o curso de uma epidemia depende da taxa de contacto entre indivíduos suscetíveis e infecciosos. Esta definição tornou-se um conceito importante em epidemiologia. É o então chamado princípio da transmissão através da "ação das massas" ou lei da ação das massas em epidemiologia (LAME) para infecções diretamente transmitidas por vírus e bactérias. A LAME é baseada na suposição de que a taxa líquida da disseminação de uma infecção é proporcional ao produto das densidades de indivíduos suscetíveis e infecciosos. Essa idéia foi originalmente formulada em um modelo de equações de diferenças, mas em 1908, Ronald Ross (célebre por descobrir que a malária é transmitida por mosquitos) transfere o problema para tempo contínuo em seu pioneiro trabalho sobre a dinâmica da transmissão da malária (Ross, 1915; Ross e Hudson, 1917). Os conceitos de Hamer e Ross foram, então, mais explorados e detalhados por Kermack-Mckendrick em 1927, e por Soper em 1928 (Anderson, 1991).

Na época existiam duas hipóteses no círculo médico de que, para se

acabar com uma epidemia, era necessário que os indivíduos suscetíveis fossem removidos (no sentido de esgotados) de uma comunidade e que, durante o curso da epidemia, a virulência do agente infeccioso fosse gradualmente decrescendo.

Para discutir esse problema, Kermack e Mckendrick propuseram, então, o mais simples modelo compartimental determinístico (SIR) de transmissão de um agente bacterial ou viral, em uma população fechada (sem migração) e sem *dinâmica vital* (sem nascimento e morte). A conclusão deste trabalho é melhor resumida em suas próprias palavras:

"...the course of an epidemic is not necessarily terminated by the exhaustion of the susceptible members of the community. It will appear that for each particular set of infectivity, recovery and death rates, there exists a critical or threshold density of population. If the actual population density be equal to (or below) this threshold value the introduction of one (or more) infected persons does not give rise to an epidemic, whereas if the population be only slightly more dense a small epidemics occurs. It will appear also that the size of the epidemic increases rapidly as the threshold density is exceeded, and in such a manner that the greater the population density (of susceptible) at the beginning of the epidemic, the smaller will it be at the end of the epidemic. In such a case the epidemic continues to increase so long as the density of the unaffected population is greater than the threshold density, but when this critical point is approximately reached the epidemic begins to wane and ultimately die out. This point may be reached when only a small proportion of the susceptible members of the community have been affected." (Anderson, 1991)

O problema discutido por Kermack e Mckendrick em seus clássico trabalho (1927) foi de grande interesse e fonte de muitas controvérsias. A função em forma "de sino" de uma epidemia foi entendida, mas a controvérsia está nos fatores (ou fator) que determinam o pico e o fim de uma epidemia dentro de uma comunidade. Embora Kermack e Mckendrick não usassem o conceito de *razão de reprodutibilidade basal*, a definição de R_0 é claramente detalhada na análise do modelo (Anderson, 1991).

Em seu trabalho, Kermack e Mckendrick consideram um modelo onde um ou mais indivíduos infectados são introduzidos numa população fechada de suscetíveis. A doença é transmitida pelo contacto de um indivíduo

infectado com um suscetível. Cada indivíduo infectado passa pelo estágio onde ele é doente, e finalmente é removido por recuperação ou morte. Assumem que a população total (N), que permanece constante durante o curso da epidemia, é dividida em suscetíveis, $S(t)$, infectados (= infecciosos), $I(t)$, e recuperados, $R(t)$. Sob a hipótese de que as taxas vitais de transmissão (β) e de recuperação (ν) são constantes e independentes da duração da infecção nos indivíduos, o modelo Kermack - Mckendrick é descrito pelo simples sistema de equações diferenciais (SIR):

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta S I \\ \frac{dI}{dt} &= \beta S I - \nu I \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I \end{aligned} \tag{1}$$

com $S + I + R = N$

A existência da densidade limiar crítica de suscetíveis para a ocorrência de uma epidemia pode ser deduzida da equação (1). Se poucos indivíduos infectados ($I(0)$, $t = 0$) são introduzidos numa população inteiramente suscetível, isto é, $S(0) \cong N(0)$, a taxa de aumento na densidade de infectados será positiva se $\beta S > \nu$.

A densidade crítica de suscetíveis, N_T , é então dada por:

$$N_T = \frac{\nu}{\beta}$$

e uma epidemia ocorre se a população de suscetíveis exceder o valor N_T .

Da definição de densidade crítica (limiar) do modelo Kermack-Mckendrick, surgiu um outro conceito importantíssimo em epidemiologia, a taxa de reprodutibilidade basal, R_0 , que é o número médio de casos secundários que um indivíduo infeccioso produz, quando é introduzido numa população inteiramente suscetível.

Quando $R_0 > 1$, significa que um indivíduo infeccioso infecta mais que um indivíduo suscetível e conseqüentemente uma epidemia pode ocorrer. Se $R_0 < 1$, um indivíduo infeccioso infecta, em média, menos de um suscetível e a infecção desaparece na população.

No contexto do modelo Kermack - Mckendrick, R_0 é definido como $R_0 = \beta N_T / \nu$. Observe que o conceito de densidade limiar de suscetível, está explícito na definição de $R_0 \geq 1$.

O Teorema do Limiar e a definição de R_0 , derivados do modelo Kermack-Mckendrick, têm sido desde então conceitos chaves nos trabalhos

relacionados com o estudo da dinâmica de transmissão de doenças infecciosas: Dietz (1976), Hethcote (1974,1976,1978), Capasso e Serio (1978), May e Anderson (1984), Dietz e Hadeler (1988), Dietz (1988), Castillo-Chavez *et al.* (1989 a), Pugliese (1990 a, b), Brauer (1990), Busenberg e Driessche (1990), Jacquez e O'Neill (1991), Diekmann *et al.* (1991), Dietz *et al.* (1993), Stigum *et al.* (1994), etc.

Hethcote (1976) supondo que a população é suficientemente grande para que cada uma das classes possa ser considerada como uma variável contínua, propõe uma análise dos modelos determinísticos compartimentais: SIS, SIR, SIRS e SI. Assumindo que nascimentos e mortes ocorrem, e que todos os recém-nascidos são suscetíveis, ele introduz o conceito de *dinâmica vital* em seus modelos. Considerando que nascimentos e mortes ocorrem em igual taxa, a população total é constante. Também supõe a interação homogênea, isto é, os indivíduos infecciosos estão se "misturando" uniformemente com os suscetíveis em toda a população (LAME). Pela LAME, um contacto de um indivíduo infeccioso resulta na infecção do outro indivíduo, caso ele seja suscetível. Esse trabalho de Hethcote, também clássico em epidemiologia pois através de seus Teoremas e Biocorolários, faz uma análise comparativa dos modelos *com e sem dinâmica vital*, onde a população total é constante e envolve as três classes básicas: suscetíveis, infecciosos e removidos ou recuperados.

Dietz (1976) propõe um modelo SIR *com dinâmica vital*, taxa de contacto e população total constantes. Se um programa de vacinação é incorporado no modelo, é possível estimar a proporção da população de suscetíveis que deve ser vacinada para a erradicação da doença. Observando que certas epidemias ocorrem periodicamente, considera também a hipótese da taxa de contacto como uma função periódica do tempo e mostra que pequenas variações nessa taxa podem causar grandes mudanças na prevalência da doença. Analisa também o efeito do período latente, já que muitas doenças infecciosas podem somente ser transmitidas após esse período. Em alguns modelos este fato é considerado, introduzindo-se o retardamento.

Capasso e Serio (1978) generalizam o modelo determinístico de Kermack - Mckendrick. Supondo que o coeficiente de transmissão (β) é uma função linearmente crescente do número de indivíduos infecciosos (βSI), e que esta hipótese pode ser verdadeira para um pequeno número, mas não

para um grande número de infecciosos; eles introduzem em seu modelo o termo de interação entre suscetíveis e infecciosos na forma de uma função $g(I)$, contínua, limitada e não linear, isto é, $\beta S g(I)$.

Hethcote *et al.* (1981a), supondo a população total constante e introduzindo o retardamento para um modelo do tipo SIRS, observaram, usando técnicas de bifurcação de Hopf, que para certos valores dos parâmetros existem soluções periódicas de pequenas amplitudes, localmente assintoticamente estáveis.

Ainda no mesmo ano (1981b), apresentam um outro modelo determinístico do tipo SEIS, que complementa o trabalho anterior. Considerando a população total constante e fechada mostram que, em um modelo deste tipo, o retardamento não muda a natureza da estabilidade assintótica, e as soluções tendem para o equilíbrio endêmico globalmente assintoticamente estável, ou então para o equilíbrio trivial.

Schwartz (1985) também considera um modelo *com dinâmica vital e população total constante*, do tipo SEIR, para doenças infecciosas tais como sarampo, rubéola e poliomelite, que são endêmicas, mas que tendo um nível de incidência oscilatório, dão origem a epidemias. Neste trabalho, o interesse é estimar quão exatas devem ser as condições iniciais do modelo para prever a ocorrência das epidemias. Isto é, examinam o grau de confiabilidade da previsão de ocorrência de uma epidemia, devido às incertezas dos dados epidemiológicos, tais como as populações de suscetíveis e infecciosos.

Liu *et al.* (1986, 1987) mostram que, se a tradicional suposição da LAME é eliminada, os modelos SIRS e SEIR *com dinâmica vital e população total constante* podem apresentar um comportamento dinâmico diferente, incluindo soluções periódicas, que aparecem por bifurcação de Hopf. Sob a hipótese de que muitas doenças infecciosas mostram flutuações periódicas, e que tais flutuações podem ser causadas pelas taxas de transmissão periódicas, como por exemplo a sazonalidade discutida por Schwartz (1985) ou por Hethcote (1981a), nestes trabalhos eles avaliam, não só a possibilidade de uma infecção eclodir e extinguir-se, mas também a coexistência periódica da doença com o hospedeiro, quando a taxa de incidência ou o coeficiente de transmissão é não linear.

Uma análise também é feita por Hethcote *et al.* (1989, 1991), onde consideram um modelo do tipo SIRS com retardamento no tempo, imunidade

temporária, taxa de incidência não linear e população total constante. Existem múltiplos equilíbrios para alguns valores dos parâmetros e para certos valores desses parâmetros, surgem soluções periódicas por bifurcação de Hopf. Uma análise de estabilidade também é feita para um modelo do tipo **SEIRS**, com *dinâmica vital* e onde a taxa de incidência é não linear. A população total também é constante, desde que, por hipótese, a taxa de nascimento e a de morte são consideradas iguais.

Mais tarde, Liu (1993) também analisa um modelo do tipo **SEIRS**, com *dinâmica vital* e população total constante, mostrando que o período latente, dependente da fração de indivíduos infecciosos, pode ser considerado um possível fator que causa a periodicidade de doenças infecciosas.

Por sua vez, Swart (1989), dando continuidade ao trabalho de Anderson *et al.* (1981), obtém condições necessárias e suficientes para ocorrência de ciclos limites estáveis pela bifurcação de Hopf, através da análise de um modelo do tipo **SEI**, com *dinâmica vital*.

Supondo que a eclosão de muitas doenças infecciosas ocorrem em populações heterogêneas, Hethcote e Van Ark (1987) consideram um modelo do tipo **SIRS** com *dinâmica vital*, onde a população total é constante e dividida em subpopulações homogêneas. Modelos epidemiológicos para populações heterogêneas também foram considerados por Bailey (1975), Hethcote (1978), Post, DeAngelis e Travis (1983), Thieme (1983), May e Anderson (1984 a,b), Rvachev e Longini (1985), Hethcote e Thieme (1985), Travis e Lenhart (1987), Busenberg *et al.* (1991).

Dietz e Hadeler (1988), motivados pelo problema da epidemia da *AIDS* em grupos de risco de uma comunidade heterossexual, generalizam o clássico modelo **SIS** sem imunidade e com *dinâmica vital*. Indicam como os modelos básicos podem ser mais realísticos, supondo contactos heterogêneos.

Podemos observar que uma grande parte dos trabalhos clássicos em epidemiologia está restrita a situações onde a população total é constante. Esta suposição é relativamente válida para doenças de curta duração e que têm efeitos limitados sobre a mortalidade. Entretanto, para doenças que são endêmicas em comunidades onde possa existir a variação populacional, e para doenças que aumentam substancialmente a taxa de mortalidade, a suposição acima falha. Exemplos de tais doenças

são a malária, em países desenvolvidos e onde há um crescimento populacional e a pandemia da *AIDS*. Nessas situações, o efeito da mortalidade induzida pela doença e a variação populacional não podem ser negligenciados. Além disso, estes fatores podem ter uma influência crucial no fato da doença alcançar ou não níveis epidêmicos. Atualmente, muitos estudos sobre os modelos epidêmicos com variação populacional estão sendo formulados.

Busenberg *et al.* (1983) fazem uma análise para um modelo epidêmico do tipo *SIS*, onde a doença pode ser transmitida horizontal e verticalmente. Na transmissão horizontal, os indivíduos suscetíveis contraem a doença através do contacto, direto ou indireto, com os indivíduos infectados. Na vertical, os recém-nascidos podem ser infectados pela doença no nascimento. Com a hipótese da população total não ser constante e a *dinâmica vital* influenciada pela epidemia, apresentam uma análise de estabilidade global do modelo e discutem os efeitos epidemiológicos da transmissão vertical.

Anderson e May (1979), May e Anderson (1979), Anderson *et al.* (1981) propõem modelos com variação populacional e morte induzida pela doença. Outros modelos com variação populacional foram analisados por Busenberg e Haderler (1990), Brauer (1990), Pugliese (1990a,b). Alguns modelos para o *HIV* e *AIDS* com variação populacional são também apresentados por Jacquez *et al.* (1988), Hyman e Staley (1988), May *et al.* (1988), Castillo-Chavez *et al.* (1989).

Busenberg e Driessche (1990), também apresentam um modelo do tipo *SIRS* com *dinâmica vital* e variação populacional. Através de uma análise de estabilidade global do modelo, estabelecem a não existência de soluções periódicas. Em alguns casos particulares, os modelos para a *AIDS* apresentados por Jacquez *et al.* (1988) e por Castillo-Chavez (1989a) podem ser obtidos desse modelo.

Brauer (1990) faz um alerta na formulação dos modelos do tipo *SIR*. É necessário distinguir as doenças onde existem a recuperação com imunidade permanente e as doenças onde os indivíduos são removidos por morte causada pela doença. Propõe um simples modelo *SIR*, sem *dinâmica vital*, onde a população é fechada, os indivíduos são removidos por morte, a taxa de contacto é não linear e proporcional à densidade populacional. Neste caso, a população total (*N*) não pode ser constante,

pois os indivíduos da classe dos removidos por morte não são considerados, e tem-se $N = S + I$. A suposição de que o número de contactos é proporcional à população total pode ser apropriada para doenças sexualmente transmissíveis (Castillo-Chavez *et al.* 1989b).

Pugliese (1990a) também analisa um simples modelo epidêmico do tipo **SI**, onde a transmissão é vertical e as taxas de morte e de contacto são dependentes da densidade populacional. Assume que a doença aumenta a taxa de morte e/ou diminui a taxa de nascimento, e como a população total varia com a prevalência da doença, sugere que o modelo pode ser aplicado para doenças sexualmente transmissíveis e doenças aerógenas. O mais simples modelo para a *AIDS* é deste tipo (May *et al.*, 1988a). O principal resultado desta análise é que o comportamento qualitativo obtido para modelos onde a população total é constante ainda é válido: existe um valor limiar, abaixo do qual o equilíbrio livre da doença é globalmente assintoticamente estável. Acima deste valor limiar, existe um equilíbrio endêmico que, por sua vez, é globalmente assintoticamente estável. O efeito da vacinação, que dá imunidade temporária ou permanente, é também analisado neste trabalho.

Modelos com variação populacional, considerados por Busenberg *et al.* (1983) e Busenberg e Driessche (1990), assumem que nascimentos e mortes não dependem da população total e, portanto, sem epidemia haverá um crescimento populacional exponencial. Este resultado não pode ser comparado com o trabalho de Pugliese (1990a). O modelo mais similar foi estudado por Anderson *et al.* (1981). Eles assumem um crescimento populacional logístico (na ausência de epidemias) e a hipótese da LAME para a taxa de incidência. A principal diferença com o modelo de Pugliese é que, ao considerarem o período latente onde o indivíduo não é contagioso, o equilíbrio endêmico fica instável e existem ciclos limites estáveis.

Complementando seu trabalho anterior, Pugliese (1990b) propõe um modelo epidêmico do tipo **SEI** com taxa de morte dependente da densidade populacional. O efeito do período latente com a variação populacional podem produzir oscilações na solução do modelo. Quando a fertilidade dos indivíduos no período latente é igual a dos suscetíveis, existe um valor crítico ou limiar. Se por outro lado, os indivíduos no período latente e os infecciosos não contribuem com a taxa de nascimento, pode existir um

múltiplo equilíbrio endêmico abaixo do valor limiar. Quando a taxa de incidência é independente da densidade populacional, o comportamento global fica estabilizado: todas as trajetórias convergem para um equilíbrio.

Gao e Hethcote (1992) discutem modelos do tipo SIRS e SIS com coeficientes de transmissão na forma padrão. A variação populacional é descrita por uma equação logística modificada, que inclui um termo de morte relacionado à doença. Analisam o modelo SIRS onde a transmissão é horizontal. A análise de estabilidade mostra que na ausência da doença a população total tende para a capacidade suporte do meio. Se a doença está inicialmente presente na população, a população total pode tender a zero; tender para um equilíbrio abaixo da capacidade de suporte; para a capacidade de suporte; ou então a doença pode ir a extinção ou permanecer endêmica na população. Apresentam a mesma análise para o modelo SIRS, incluindo a transmissão vertical.

Mena - Lorca e Hethcote (1992) apresentam cinco modelos epidemiológicos do tipo SIRS onde a variação populacional e a morte relacionada com a doença são consideradas. Dois processos demográficos são analisados: imigração com taxa de morte proporcional à população total e taxas de nascimento e morte proporcionais à população total. Neste trabalho, eles respondem várias questões sobre modelos epidemiológicos com a variação populacional: a doença vai a extinção ou persiste na população? Existe uma epidemia ou a doença permanece endêmica? Como a mortalidade pela doença (taxa de letalidade) pode afetar a população total e a doença ainda persistir? Como a doença progride na população como função do tempo? A doença pode oscilar periodicamente ou tende para um estado de equilíbrio?

Derrick e Driessche (1993) generalizam o modelo de Busenberg e Driessche (1990). Sob as suposições da taxa de incidência não linear, população total não constante e de que os indivíduos recuperados podem ser diretamente reinfectados, mostram que para uma determinada classe de funções de incidência, o modelo do tipo SIRS não apresenta soluções periódicas. Mas que, para uma particular função de incidência, as soluções periódicas desaparecem por bifurcação de Hopf.

Esse tipo de modelo, onde os indivíduos podem ser reinfectados, é clássico para a *Tuberculose*. Reville *et al.* (1969) identificam classes

de indivíduos inativos e recuperados que, tendo sido previamente infectados, podem tornar-se novamente ativos. Consideram neste trabalho um modelo compartimental descrito por um conjunto de nove classes de populações; e incluem estratégias para o controle da doença, tais como o tratamento dos casos ativos, a profilaxia e vacina (*BCG*).

Com todos esses trabalhos, podemos observar que o comportamento assintótico das soluções, de um modelo de transmissão de doenças infecciosas, não depende somente da formulação epidemiológica, mas também do processo demográfico nele incorporado.

Algumas vezes o número de mortes causado pela doença é significativo e isto afeta a população total. Outras vezes, a variação populacional é devido a outros fatores. Neste caso, não é razoável assumir que a população total é constante, e o modelo deve incorporar aspectos demográficos que forneçam condições para essa variação populacional. Dizemos então que o modelo depende da densidade populacional.

Alguns modelos epidemiológicos, com variação populacional, assumem imigração constante e mortes proporcionais à população total. Outros, assumem um processo mais natural, onde as taxas de nascimento e morte são proporcionais à população total. A desvantagem destes, é que a população total cresce ou decresce exponencialmente, exceto quando os nascimentos e mortes ocorrem em igual taxa. Extinção da população por decaimento exponencial é demograficamente improvável; crescimento exponencial também não é realístico, desde que os próprios recursos naturais sempre irão limitar tal crescimento.

Na ecologia, a suposição de que a população das plantas e dos animais é afetado por predação, competição, recursos limitados está amplamente aceita. Podemos ampliar este conceito: doenças infecciosas também podem afetar a população total.

Na realidade, as doenças infecciosas têm também influenciado a variação populacional humana e eventos históricos. O sarampo, em países desenvolvidos, ainda causa mortalidade significativa entre as crianças. Recentemente, o Vírus da Imunodeficiência Humana (*HIV*) e o desenvolvimento subsequente para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*AIDS*) tem aumentado a taxa de morte em vários grupos de risco em todo o mundo.

Dentro de todo este contexto é relevante, portanto, analisarmos modelos epidêmicos com diferentes estruturas demográficas para avaliarmos a influência da doença na dinâmica populacional.

MODELOS DA AIDS

Até agora, vimos que muitos modelos epidemiológicos são formulados, tal que, a infecção eclode numa população fechada e constante, ou então, numa população constante devido aos nascimentos e às mortes que são balanceadas.

Muitas vezes, a suposição da população total ser fechada e constante é razoável para modelar epidemias com efeitos limitados sobre a mortalidade pois a doença eclode rapidamente e extingue-se num curto período de tempo (Hethcote 1976,1989). Por outro lado, a suposição de que a população total é constante com taxas de nascimentos balanceadas com a de morte, muitas vezes, é razoável para modelar doenças endêmicas, porque têm um longo período de tempo e raramente causam mortes (Mena-Lorca, Hethcote,1992).

Entretanto, vimos também que, se o crescimento ou decaimento populacional é significativo ou se a doença causa um número suficiente de mortes, não é razoável assumirmos a população total constante (Gao e Hethcote,1992).

Apesar disto, uma análise comparativa mostra que os modelos onde a população total é constante têm sido muito mais desenvolvidos, porque além de suas análises serem menos complexas, eles também podem ser suficientemente realísticos, ao modelarem a transmissão das doenças infecciosas.

Atualmente, muitos modelos para descrever a dinâmica da *AIDS*, têm sido propostos . Não é somente a Saúde Pública que busca encontrar o caminho para se entender a *AIDS*. São inúmeras as publicações que já surgiram, e que ainda surgem no campo da modelagem, para descrever a

dinâmica dessa doença. Citaremos apenas algumas dessas publicações, mostrando somente a preocupação maior que cada uma tem, para entender a dinâmica de transmissão desta doença. Uma doença nova, onde tudo parece ser um grande mistério, e qualquer novidade a respeito é um grande motivo para a esperança do entendimento e da cura continuarem existindo.

Para Dietz (1988) a variável chave para qualquer doença infecciosa é o período de infecciosidade, e que este período, para o *HIV* é de 10 anos. Propõe um modelo onde a população total é constituída por homens e mulheres, infectados ou não, e que são divididos em dois grupos: solteiros e casados. Os casais são formados quando o homem e a mulher estão infectados; nenhum dos dois está infectado; somente um está infectado. Considera as taxas de entrada nas classes dos indivíduos solteiros e não infectados. Nesse modelo, a duração do relacionamento e o número de contactos são as variáveis mais relevantes. Sugere que numa população heterossexual, não se pode ignorar a duração do relacionamento e o número de parceiros que um indivíduo pode ter durante toda a sua vida. Fornece uma fórmula explícita para o número de parceiros que é necessário para manter a infecção em um nível endêmico.

Hyman e Stanley (1988), preocupados com o problema mais urgente da saúde pública, que é planejar estratégias efetivas para minimizar a destruição causada pela pandemia da *AIDS*, propõem modelos matemáticos simples, para investigar algumas questões a respeito desta doença nos EUA. O objetivo desses modelos é poder contribuir com a comunidade médica e científica, no sentido de entender e prever a eclosão do *HIV* em diferentes comunidades. Por exemplo, a disseminação do *HIV* nos EUA e na Europa parece ser mais pelo contacto sexual e entre usuários de drogas injetáveis, enquanto que o padrão de transmissão na África inclui também transfusão de sangue e outros fatores. Consideram que para analisar a dinâmica de transmissão do *HIV* é necessário entender e modelar a atividade sexual dos suscetíveis e o comportamento dos usuários de drogas injetáveis. Identificam os possíveis fatores de risco para a disseminação da epidemia da *AIDS*: idade, número de novos parceiros por ano, número de novos usuários de drogas por ano, densidade populacional, grupo social e cofatores. Neste trabalho, sua preocupação maior é com o aspecto social, e não com o matemático.

May *et al.* (1988a) propõem um modelo para a dinâmica da transmissão

do *HIV* para uma comunidade de homossexuais. Os modelos são deliberadamente simplificados, pois o objetivo é entender como a morte por *AIDS*, resultante da transmissão vertical e horizontal, pode afetar o padrão demográfico. A solução analítica do modelo é discutida usando as técnicas do plano de fase. Alguns refinamentos do modelo básico são adotados, incluindo a estrutura de idade e a transmissão do *HIV* numa população de heterossexual.

Jacquez *et al.* (1988) propõem um modelo compartimental para a eclosão do *HIV* em populações de homossexuais. A população é dividida em subgrupos pelo grau de atividade sexual, e uma taxa de entrada constante é considerada para todos os subgrupos de suscetíveis. Da primeira infecção até o desenvolvimento da *AIDS*, o infectado passa por uma série de estágios. Os indivíduos aidéticos são considerados isolados, e não transmitem a infecção. Incorporam no modelo três fatores que acreditam serem os maiores causadores da disseminação do *HIV*: o padrão de contacto entre grupos com atividades sexuais diferentes, o longo período de infecciosidade da *AIDS* e a variação da probabilidade de transmissão durante os estágios de infecciosidade.

Massad (1989) propõe um modelo determinístico para a epidemia da *AIDS*, onde considera a população de homossexuais de São Francisco. Assume em seu modelo a interação homogênea, isto é, a taxa de transmissão é proporcional à densidade de suscetíveis e à probabilidade de encontro desses suscetíveis com os indivíduos infecciosos. Considera que o paciente infectado pelo *HIV* pode seguir um dos três estados clínicos: não manifestar qualquer sintoma da doença durante toda a vida (soropositivo sadio); desenvolver a doença (em inglês, *full blown AIDS*) ou então manifestar uma linfadenopatia generalizada e alguns aspectos da doença (em inglês, *ARC: AIDS Related Complex*). Ainda não é conhecida a proporção dos indivíduos no estado clínico *ARC* que desenvolvem a doença. O modelo é o mesmo proposto por Anderson e May (1986), com a diferença que Massad considera os indivíduos no estado clínico *ARC*. Essa distinção entre *AIDS* e *ARC* é um aspecto importante no desenvolvimento do trabalho.

Castillo-Chavez *et al.* (1989a) propõem modelos para populações homogêneas, com o propósito de discutirem a importância de três parâmetros básicos na epidemiologia da *AIDS*: a duração do período latente, o período infeccioso e o longo período de incubação. O período

latente é o tempo desde a aquisição da doença até o indivíduo tornar-se infeccioso. O período infeccioso é o tempo durante o qual o indivíduo infectado é capaz de transmitir a doença. E o período de incubação é o intervalo de tempo entre a aquisição da doença e o aparecimento dos sintomas. *AIDS* parece ter um curto período latente, longos períodos de incubação e de infecciosidade, e uma probabilidade de transmissão muito variável. A duração do período latente é de poucos dias ou de poucas semanas (Anderson *et al.*, 1986, May e Anderson, 1987). E, enquanto a duração do período infeccioso ainda não é conhecido, os indivíduos que desenvolvem *AIDS* têm em média um período de incubação em torno de 66 meses (Anderson *et al.*, 1986) e 96 meses (Medley *et al.*, 1987). Castillo-Chavez *et al.* neste trabalho, que é uma generalização de Anderson *et al.* (1986) e May e Anderson (1987), consideram uma população de homossexuais onde a interação é homogênea. Por hipótese, existe uma taxa de imigração constante de novos suscetíveis que é independente do número de infecciosos. Assumem que o período de incubação da *AIDS* obedece uma distribuição exponencial negativa. Esta suposição é depois generalizada ao assumirem que a duração desse período obedece uma distribuição arbitrária. O longo período de incubação não implica em soluções periódicas e a doença desaparece ou permanece endêmica na população. Estabelecem os critérios limiares para a persistência da doença na população e analisam a estabilidade do equilíbrio endêmico e do equilíbrio livre da doença. Também determinam, quando possível, as condições necessárias e suficientes para a persistência do *HIV* na população.

Castillo-Chavez (1989c) faz uma revisão sobre recentes modelos que descrevem a dinâmica de transmissão da *AIDS*. Salienta a importância de certos fatores de transmissão do *HIV* e que estão relacionados com a heterogeneidade da população, tais como, preferência sexual (homo, bi e heterossexual), grau e tipo de atividade sexual (número de parceiros, duração de um relacionamento, sexo anal), estrutura de idade (o grau da atividade sexual pode ser função da idade), usuários de drogas injetáveis e o compartilhamento de agulhas contaminadas, e fatores sócio-econômicos e culturais. Apresenta três modelos matemáticos que investigam a importância de fatores epidemiológicos que, segundo ele, podem ser cruciais na dinâmica da *AIDS*: período latente, longo período

de infectividade, a infectividade variável e a alta porcentagem de portadores assintomáticos. Inicialmente apresenta um de seus modelos (Castillo *et al.* 1989a) onde a população é homogênea, e onde a atenção está voltada para o longo período de incubação da *AIDS*. Entretanto, como para a *AIDS* não é suficiente considerar a interação homogênea, uma versão simplificada do modelo de Dietz e Hadelar (1988) é apresentada. Finalmente, sob a suposição de que os indivíduos com múltiplos parceiros são usualmente os primeiros a serem infectados, e são as maiores fontes de transmissão da doença, apresenta uma versão simplificada de um modelo de Hyman e Stanley (1988). Além destes modelos, inclui também um trabalho de May e Anderson (1989b), que é uma revisão de dois de seus próprios trabalhos, May, Anderson e McLean (1988a, 1989a).

Harrison (1989) analisa o número de casos de *AIDS* diagnosticados desde 1981 (quando surgiram os primeiros casos) até 1985, com o propósito de entender a atual e futura tendência da doença. Entre a metade de 1981 e metade de 1986, cerca de 21000 casos de *AIDS* foram diagnosticados nos EUA. Baseando-se nesses dados cumulativos sobre a incidência da *AIDS*, Harrison mostra que a epidemia parece ter começado com um crescimento cúbico, ao invés da suposição de crescimento exponencial, que é consequência da maioria dos modelos epidêmicos. A questão da influência do longo período de incubação não é a sua maior preocupação desde que, segundo ele, *AIDS* é uma doença nova e as suposições apresentadas a esse respeito não foram analisadas por mais que 9 anos, e por isso a estimativa desse período é difícil. Assume que, em média, o período de incubação é de 8-10 anos. Preocupa-se como deve ser a taxa de infecção, depois que a epidemia começa a se desenvolver.

Murray (1989) descreve dois simples modelos propostos por Anderson *et al.* (1986). Tais modelos são importantes sob o aspecto pedagógico e não incluem nenhum novo fator que poderiam torná-los mais realísticos. O maior problema da *AIDS* é o seu longo período de incubação, isto é, o tempo quando o paciente é diagnosticado soropositivo até que manifeste os sintomas da *AIDS*. Segundo Murray, isto se reflete na disseminação da doença. Em um dos modelos considera a evolução da doença no tempo, entre os indivíduos infectados e os indivíduos aidéticos. No outro modelo, existe uma taxa de imigração constante de suscetíveis, a população total, que não é constante, é dividido em suscetíveis, homens

infecciosos, aidéticos e os soropositivos. Nos dois modelos a interação é a homogênea e eles são aplicados em uma comunidade de homossexuais e de bissexuais de São Francisco (EUA).

O propósito de Artzrouni (1990) é examinar rigorosamente a relação entre as curvas epidêmicas, as densidades de novos HIV^+ e de novos casos de *AIDS*, descritas pela equação de Hyman e Stanley (1988). Devido ao período de incubação entre a infecção pelo *HIV* até o início da *AIDS*, tais densidades estão separadas, uma da outra, por um intervalo aproximadamente igual ao período médio de incubação da *AIDS*. Recentes estimativas sugerem que esta média está entre 8 e 10 anos, embora acredite-se que ele pode ser mais longo: 15 anos ou mesmo 18 anos. Uma análise de sensibilidade para o número de casos de *AIDS*, para o período médio de incubação são também apresentadas.

Com o propósito de estender o trabalho de Jacquez *et al.* (1988), um modelo da dinâmica de transmissão do *HIV* é proposto por Lin (1991a). Jacquez *et al.* mostram, como na maioria dos modelos epidêmicos, que a condição limiar é obtida da matriz jacobiana avaliada no equilíbrio livre da doença, e que a instabilidade do equilíbrio trivial é o fator chave para a eclosão de uma epidemia. Entretanto, devido às inúmeras subpopulações incorporadas no modelo, torna-se muito difícil mostrar a estabilidade local e global do equilíbrio endêmico. Para provar este resultado, Lin aplica um outro método que completa a prova de Jacquez sobre a estabilidade local do equilíbrio endêmico. Mostra também a equivalência da sua condição limiar com a obtida por Jacquez.

Hethcote *et al.* (1991 a, b) propõem um modelo que descreve a disseminação do *HIV* e o subsequente desenvolvimento para a *AIDS* numa população de homossexuais de São Francisco. Devido ao fato de mais de 85% dos casos de *AIDS* terem ocorrido entre homossexuais o modelo não inclui a transmissão entre homossexual e bissexual, entre parceiros heterossexuais ou usuários de drogas injetáveis. A dinâmica do modelo envolve a infecção de suscetíveis através do contacto sexual com parceiro HIV^+ , a progressão dos vários estágios até o indivíduo tornar-se aidético e morrer. Os parâmetros do modelo são cuidadosamente definidos em termos epidemiológicos, tais como o número de parceiros por mês, a proporção em que a parceria resulta em transmissão e a infecciosidade do indivíduo infectado nos vários estágios, até chegar a

AIDS. Uma atenção maior é dada na estimação dos parâmetros (1991 a). Existe uma variabilidade na quantidade e qualidade dos dados usados para estimar os valores dos parâmetros. Usualmente é possível dar uma estimativa *a priori* desses valores, que na maioria dos modelos epidêmicos, são fixos. Entretanto, sob a suposição de que podem existir outros valores dos parâmetros onde a simulação pode ser satisfeita, uma análise de sensibilidade dos parâmetros é apresentada (1991b). Simulações onde o tratamento com o AZT é adotado, são também testadas.

Lin (1991 b) propõe um modelo para a transmissão do *HIV* numa comunidade de homossexuais. A população sexualmente ativa é dividida em subpopulações; os indivíduos aidéticos são considerados muito doentes, e não fazem parte da transmissão do *HIV*; existe uma taxa constante de migração em cada subpopulação de suscetível. Em populações homogêneas, Anderson *et al.* (1986) consideram um modelo similar: assumindo entretanto, que nem sempre a infecção por *HIV*, tem o subsequente desenvolvimento para a *AIDS*, incluem no modelo a classe dos soropositivos saudáveis. Uma extensão deste modelo também foi estudado por Castillo-Chavez *et al.* (1989 a). Muitos resultados têm sido obtidos para modelos onde a população é heterogênea. Como exemplo, o trabalho de Jacquez *et al.* (1988), que foi depois estendido por Lin (1991a). Neste trabalho, Lin (1991 b) também discute um modelo de transmissão do *HIV/AIDS* para populações heterogêneas. Sob certas restrições, quando o equilíbrio livre da doença é instável, podem existir múltiplos equilíbrios endêmicos. Isto indica que a estabilidade do equilíbrio livre da doença não pode ser escolhido como uma condição de limiar. Este resultado já não é verdadeiro para populações homogêneas. Além disso, o modelo é sensível a todos os parâmetros, mais especificamente à taxa de transmissão. É mostrado que consideráveis variações nesta taxa podem ser a causa dos múltiplos equilíbrios endêmicos.

Pugliese (1991), seguindo o trabalho de Castillo-Chavez *et al.* (1989d) e Jacquez *et al.* (1988), considera um modelo do tipo *SIR* para a dinâmica de transmissão da *AIDS* com a população total variando, mortalidade induzida pela doença e taxa de contacto dependente do tamanho populacional. Cada população é dividida em vários grupos, que é homogêneo, com uma taxa de imigração na classe dos indivíduos suscetíveis. Este último aspecto é interessante para grupos tais como

homossexuais e usuários de drogas. Assume que a probabilidade de infecção, de um contacto entre suscetível e infeccioso, depende da idade do indivíduo infeccioso. Lin (1991 a) analisa um modelo simplificado de Pugliese: ao invéz de usar a infecção por idade, ele usa, como em Jacquez *et al.* (1988), um número finito de estágios.

Lin *et al.* (1993) formulam um modelo para a transmissão do *HIV* para uma população de homossexuais com variação populacional, taxa de migração na classe dos suscetíveis e com estágios de progressão para a *AIDS*. A análise do modelo inclui a identificação dos valores limiares e estabelece critérios que determinam se a população total decresce ou cresce exponencialmente, respectivamente para zero ou para o infinito.

Não temos visto até agora modelos que analisam a interação de doenças. Em trabalho recente, juntamente com Massad *et al.* (1993), apresentamos um modelo compartimental complexo que descreve a interação entre duas doenças: *AIDS* e *TUBERCULOSE (TB)* numa mesma população de hospedeiro.

A estrutura do modelo demanda a inclusão de uma série de compartimentos que representam os estados de co-infecção. Por exemplo, consideramos compartimentos que descrevem a dinâmica da *TB* na presença da infecção do *HIV*. Outros compartimentos representam a fração de indivíduos infectados pelo *HIV*. Entre eles, o compartimento daqueles indivíduos *HIV*⁺ que não desenvolvem *AIDS*, a menos que sejam infectados pelo bacilo da *TB*, o *Mycobacterium tuberculosis (MTB)*. São os soropositivos sadios que, embora não universalmente aceitos, foram considerados neste estudo teórico. Há ainda aqueles indivíduos na condição de *AIDS-Related-Complex (ARC)*, que também são questionáveis epidemiologicamente, desde que eles desenvolvem *AIDS* da mesma maneira que os *HIV*⁺. Também consideramos a possibilidade de uma fração de indivíduos permanecerem na condição de *ARC* na ausência da co-infecção.

Os resultados simulados numericamente mostram que a patogenicidade do *HIV* aumenta com a presença da *TB* e vice-versa. A análise de sensibilidade mostra que o coeficiente de transmissão do *HIV* é o parâmetro mais sensível. A prevalência de *AIDS* é mais alta na presença de *TB*, onde as análises de risco relativo demonstram uma influência muito mais forte da *AIDS* sobre a *TB*, do que a de *TB* sobre *AIDS*.

Apesar de ainda ser uma simplificação da realidade epidemiológica, esse modelo é composto por dezessete compartimentos que descrevem quase todas as subpopulações que podem estar envolvidas nestas duas infecções. É importante salientarmos que foi possível apenas uma análise numérica, já que a análise qualitativa do sistema ficou muito complexa devido ao grande número de compartimentos, ou melhor, ao grande número de equações e à não linearidade delas.

Diante da impossibilidade de uma análise mais rigorosa do modelo de Massad *et al.* (1993), o qual tomamos como padrão, propomos neste trabalho modelos determinísticos mais simples onde é possível analisar qualitativa e numericamente, a dinâmica da interação entre essas duas infecções distintas numa mesma população de hospedeiro: a *SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)* e *TUBERCULOSE (TB)*,

O que caracteriza nossos modelos é o fato deles serem modelos simplificados do modelo de Massad *et al.* (1993), onde as subpopulações são agrupadas de acordo com suas características mais comuns. Por exemplo, consideraremos apenas dois compartimentos de indivíduos infectados pelo vírus do *HIV*, os indivíduos *HIV*⁺ sem *TB* e os *HIV*⁺ com *TB* latente. As classes de todos os tipos de *AIDS* são também agrupadas em apenas dois compartimentos: os *aidéticos* sem *TB* e os *aidéticos* com *TB* doença.

São modelos *com dinâmica vital* que simulam a situação de um presídio. A população total é relativamente constante no tempo, isto é, a entrada dos indivíduos no presídio e o fluxo de saída, por morte ou cumprimento da pena, ocorrem em igual taxa; e todos os indivíduos que integram o sistema, são suscetíveis.

Embora o realismo epidemiológico possa ficar um pouco prejudicado com estas simplificações, sob o ponto de vista matemático, os modelos tornam-se mais "tratáveis". Isto significa, que além de simulações computacionais, uma análise qualitativa a respeito da estabilidade do sistema pode ser feita sem que se perca em demasia a generalidade da realidade epidemiológica.

Salientamos que os modelos aqui apresentado, assim como o modelo citado anteriormente (Massad *et al.*, 1993) são os primeiros a discutirem interações entre duas doenças sendo, sob o ponto de vista epidemiológico, bastante "ousados". Por outro lado, são também o ponto

de partida para estudos de muitas co-infecções, isto é, infecções que ocorrem simultaneamente no indivíduo e que até hoje foram analisadas separadamente.

Inicialmente, a análise é restrita à determinação e estudo da estabilidade do ponto de equilíbrio trivial, que é o caso em que não há doença na população (CAP. 1). Esta análise possibilita a determinação de valores que são os limiares de certos parâmetros, de tal forma que acima desses limiares a doença persistirá na população e abaixo, irá à extinção.

Se existe a doença na população, isto significa que pode existir um equilíbrio endêmico ou pontos de equilíbrio não triviais que descrevem os diferentes estágios da interação entre essas duas infecções. Além de determinarmos os tipos de pontos de equilíbrio através da extinção de compartimentos no equilíbrio (*técnica de erradicação*), também faremos a análise de estabilidade, determinando a região de estabilidade de cada um desses pontos, em função de dois parâmetros básicos (CAP.2).

Como os parâmetros do modelo são obtidos de forma indireta, através da literatura existente, mostramos pela análise de sensibilidade (APÊNDICE) qual parâmetro ou quais parâmetros do modelo são mais sensíveis, ou seja, se pequenas alterações nos valores dos parâmetros acarretam em mudanças significativas nas soluções do modelo.

Se pela *técnica de erradicação* foi possível a análise do modelo global que descreve a interação entre *AIDS* e *TB*; pela *técnica do agrupamento* (CAP.3) obtivemos dois modelos aglutinados, simplificando o modelo anterior: um modelo que enfatiza a dinâmica da *AIDS* e outro onde prevalece a dinâmica da *TB*. Aqui também é feita a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio triviais e não triviais mostrando que, de certa forma, os modelos aglutinados podem recuperar os mesmos pontos de equilíbrio não triviais do modelo global.

Por fim, são apresentados modelos mais realísticos com entrada de indivíduos nos compartimentos dos susceptíveis e *HIV* positivos (CAP.4) e validados através dos dados coletados pela médica Marizete M. C. Ferreira em uma pesquisa realizada na Penitenciária Feminina de São Paulo. Os 350 participantes do estudo são mulheres que estão na Penitenciária desde o primeiro dia da pesquisa e que foram entrevistadas, examinadas e acompanhadas durante um período de 14 meses

(outubro de 1992 a novembro de 1993) (Ferreira *et al.*, 1993).

Uma pesquisa feita pela revista "ISTOÉ" também revela alguns números sobre a *AIDS* na Casa de Detenção de São Paulo, onde existem aproximadamente cinco mil presidiários:

- 41% dos presos têm menos de 25 anos e 20,8% deles são soropositivos.

- 65% dos presidiários são paulistas, sendo que 18% estão contaminados pelo *HIV*.

- 52% dos presos que são usuários de drogas injetáveis são soropositivos.

- 27,5% dos detentos que se dizem homossexuais ou bissexuais têm o vírus *HIV*.

- 22% dos presidiários que têm histórico de doença sexualmente transmissível estão infectados.

- 91,4% dos presos estão há menos de cinco anos na prisão. Destes, 17,5% são portadores do *HIV*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, R. M., MAY, R. M. (1979) *Populations biology of infectious diseases: Part 1.* Nature **280**:361-367
- ANDERSON, R. M., JACKSON, H. C., MAY, R. M., SMITH, A. M. (1981) *Populations dynamics of fox rabies in Europe.* Nature **289**:765-770
- ANDERSON, R. M., MAY, R. M., MEDLEY, G. F., JOHNSON, A. (1986) *A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS.* IMA J.Math.Appl.Med.Biol. **3**:229-263
- ANDERSON, R. M. and MAY, R. M. (1986) *The invasion, persistence and spread of infectious diseases within animal and plant communities* Paper presented at the Royal Society Meeting on Biological Invasions, 26th. - 27th. February 1986. London
- ANDERSON, R. M. (1991) *Discussion the Kermack-Mckendrick epidemic threshold theorem.* Bull.Math.Biol. **53**:3-32
- ARTZROUNI, M. (1990) *On transient effects in the HIV/AIDS epidemic.* J.Math. Biol. **28**:271-291
- BAILEY, N.T.J. (1975) *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications.* London:C.Griffin and Co. Ltd.
- BECKER, N. (1979) *The Uses of Epidemic Models.* Biometrics **35**:295-305
- BRAUER, F. (1990) *Models for the spread of universally fatal diseases.* J.Math. Biol. **28**:451-462
- BUSENBERG, S., COOKE, K.L., POZIO, M.A. (1983) *Analysis of a model of a vertically transmitted disease.* J.Math.Biol. **17**:305-329

- BUSENBERG, S., DRIESSCHE, P. van den (1990) *Analysis of a disease transmission model in a population with varying size*. *J. Math. Biol.* **28**: 257-270
- BUSENBERG, S. and HADELER, K. P. (1990) *Demography and epidemics*. *Math. Biosc.* **101**: 63-74
- BUSENBERG, S., COOKE, K. L., THIEME, H. (1991) *Demographic change and persistence of HIV/AIDS in a heterogeneous population*. *SIAM J. Appl. Math.* **51**: 1030-1052
- CAPASSO, V. and SERIO, G. (1978) *A generalization of the Kermack-Mckendrick deterministic epidemic model*. *Math. Biosc.* **42**: 43-61
- CASTILLO-CHAVEZ, C., COOKE, K. L., HUANG, L., LEVIN, S. A. (1989a) *On the role of long periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Part 1: Singles populations models*. *J. Math. Biol.* **27**: 373-398
- CASTILLO-CHAVEZ, C., HETHCOTE, H. W., ANDREASEN, V., LEVIN, S. A., LIU, W. M., (1989b) *Epidemiological models with age structure, proportionate mixing and cross-immunity*. *J. Math. Biol.* **27**: 233-258
- CASTILLO-CHAVEZ, C. (1989c) *Review of recent models of HIV/AIDS transmission*. *Applied Mathematical Ecology. Biomathematics Texts.* **18**: 253-262. Springer-Verlag.
- CASTILLO-CHAVEZ, C., COOKE, K. L., HUANG, L., LEVIN, S. A. (1989d) *On the role of long periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Part 2: Multiple group models*. *Lectures Notes in Biomathematics*, **83**: 200-215
- DERRICK, W. R., DRIESSCHE, P. van den (1993) *A disease transmission model in a nonconstant population* *J. Math. Biol.* **31**: 495-512

DIEKMANN, O., DIETZ, K. and HEESTERBEEK, J. A. P. (1991) *The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases: 1 Theoretical Considerations* Math. Biosc. 107:325-339

DIETZ, K. (1976) *The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations* Lect. Notes in Biomath. 11:1-15

DIETZ, K. and HADELER, K. P. (1988) *Epidemiological models for sexually transmitted diseases* J. Math. Biol. 26:1-25

DIETZ, K. (1988) *On the transmission dynamics of HIV.* Math. Biosc. 90:397-414

DIETZ, K. , HEESTERBEEK, J. A. P. and TUDOR, D. W. (1993) *The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases Part2. Effects of variable HIV infectivity.* Math. Biosc. 117:35-47

FERREIRA, M. M. C , FERRAZOLI, L. , PALARI, M. , SALLES, P. , MEDEIROS, L. A. , NOVOA, P. , SCHECHTMANN, M. , KRITSKI, A. , JOHNSON, W. D. , RILEY, L. W. and FERREIRA, C. J. *Tuberculosis among HIV-infected women inmates in São Paulo, Brazil.* (in press).

GAO, L. Q. and HETHCOTE, H. W. (1992) *Disease transmission models with density-dependent demographics.* J. Math. Biol. 30:717-731

HARRISON, M. J. (1989) *The cubic growth of AIDS cases: general dependence on early infection rates and distribution of times to appearance of clinical symptoms.* J. Math. Biol. 27:523-535

HETHCOTE, H. W. (1974) *Asymptotic Behavior and Stability in Epidemic Models.* Lectures Notes in Biomathematics. 2:83-92

HETHCOTE, H. W. (1976) *Qualitative Analysis of Communicable Diseases Models.* Math. Biosc. 28:335-356

HETHCOTE, H. W. (1978) *An immunization model for heterogeneous populations.* Theoret. Pop. Biol. **14**: 338-349

HETHCOTE, H. W., STECH, H. W. and DRIESSCHE, P. van den (1981a) *Nonlinear Oscillations in Epidemic Models.* SIAM. Journal on Applied Mathematics. **40**: 1-9

HETHCOTE, H. W., STECH, H. W. and DRIESSCHE, P. van den (1981b) *Stability Analysis for Models of Diseases without Immunity.* J. Math. Biol. **13**: 185-198

HETHCOTE, H. W. and THIEME, H. R. (1985) *Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations.* Math. Biosc. **75**: 205-227

HETHCOTE, H. W. and VAN ARK, J. W. (1987) *Epidemiological models for heterogeneous populations: proportionate mixing, parameter estimation, and immunization programs* Math. Biosc. **84**: 85-118

HETHCOTE, H. W., LEWIS, M. A. and DRIESSCHE, P. van den (1989) *An epidemiological model with a delay and a nonlinear incidence rate.* J. Math. Biol. **27**: 49-64

HETHCOTE, H. W. and DRIESSCHE, P. van den (1991) *Some epidemiological models with nonlinear incidence* J. Math. Biol. **29**: 271-287

HETHCOTE, H. W., VAN ARK, J. W., LONGINI, I. M. (1991a) *A simulation model of AIDS in San Francisco: 1. Model formulation and parameter estimation.* Math. Biosc. **106**: 203-222

HETHCOTE, H. W., VAN ARK, J. W., KARON, J. M. (1991b) *A simulation model of AIDS in San Francisco: 11. Simulations, Therapy and Sensitivity Analysis.* Math. Biosc. **106**: 203-222

- HYMAN, J. M. , STANLEY, E. A. (1988) *Using mathematical models to understand the AIDS epidemic.* Math.Biosc. **90**:415-473
- JACQUEZ, J. A. , SIMON, C. P. , KOOPMAN, J. , SATTENSPIEL, L. , PERRY, T. (1988) *Modelling and analysing HIV transmission: the effect of contact patters.* Math.Biosc. **92**:119-199
- JACQUEZ, J. A. and O'NEILL, P. (1991) *Reproduction numbers and thresholds in stochastic epidemic models I. Homogeneous populations.* Math.Biosc. **107**:161-186
- KERMACK, W. O. and MCKENDRICK, A. G. (1927) *Contributions to the mathematical theory of epidemics-1.* Bull.Math.Biol. **53**:33-55 (1991) . Reprinted from the Proc. Roy. Soc, Ser. A, **115**:700-721 , with the permission of the Royal Society.
- KERMACK, W. O. and MCKENDRICK, A. G. (1932) *Contributions to the mathematical theory of epidemics-11. The problem of endemicity* Bull.Math.Biol. **53**:57-87 (1991) . Reprinted from the Proc. Roy. Soc, Ser. A, **138**:55-83 , with the permission of the Royal Society.
- KERMACK, W. O. and MCKENDRICK, A. G. (1933) *Contributions to the mathematical theory of epidemics-111. Further studies of the problem of endemicity* Bull.Math.Biol. **53**:89-118 (1991) . Reprinted from the Proc. Roy. Soc, Ser. A, **141**:94-122 , with the permission of the Royal Society.
- LIU, W. M. , LEVIN, S. A. and IWASA, Y. (1986) *Influence of nonlinear incidence rates upon the behavior of SIRS epidemiological models.* J.Math.Biol. **23**:187-204
- LIU, W. M. , HETHCOTE, H. W. and LEVIN, S. A. (1987) *Dynamical behavior of epidemiological models with nonlinear incidence rates.* J.Math.Biol. **25**:359-380
- LIN, X. (1991a) *Qualitative analysis of an transmission model.* Math.Biosc. **104**:111-134

- LIN, X. (1991b) *On the uniqueness of endemic equilibria of an HIV/AIDS transmission model for a heterogeneous population.* J.Math.Biol. 29:779-790
- LIN, X. , HETHCOTE, H.W. and DRIESSCHE, P. van den (1993) *An epidemiological model for HIV/AIDS with proportional recruitment* Math. Biosc. 118:181-195
- LIU, W. M. (1993) *Dose-dependent latent period and periodicity of infectious diseases.* J.Math.Biol. 31:487-494
- MASSAD, E. (1989) *An homogeneously mixing population model for the AIDS epidemic.* Math. Comput. Modelling. 12 (1):89-96
- MASSAD, E; BURATTINI, M. N.; COUTINHO, F. A. B.; YANG, H. M. and RAIMUNDO, S. M. (1993). *Modelling the interaction between AIDS and Tuberculosis* Math. Comput. Modelling. 17 (9):7-22.
- MAY, R. M. and ANDERSON, R. M. (1979) *Population biology of infectious diseases: Part 11.* Nature 280:455-461
- MAY, R. M. and ANDERSON, R. M. (1984a) *Spatial heterogeneity and the design of immunization programs.* Math. Biosc. 72:83-111
- MAY, R. M. and ANDERSON, R. M. (1984b) *Spatial, temporal and genetic heterogeneity in host populations and the design of immunization programmes.* IMA J. Math. Appl. Med. Biol. 1:233-266
- MAY, R. M. , ANDERSON, R. M. (1987) *Transmission dynamics of HIV infection.* Nature 326:137-142
- MAY, R. M. , ANDERSON, R. M. , McCLEAN, A. R. (1988a) *Possible demographic consequences of HIV/AIDS epidemics. I. Assuming HIV infection always leads to AIDS.* Math. Biosc. 90:475-505

- MAY, R. M. , ANDERSON, R. M. , McCLEAN, A. R. (1989a) *Possible demographic consequences of HIV/AIDS epidemics. II. Assuming HIV does not necessarily lead to AIDS.* Lectures Notes in Biomathematics. vol 81.
- MAY, R. M. , ANDERSON, R. M. (1989b) *The transmission dynamics of human immunodeficiency virus (HIV).* Applied Mathematical Ecology. Biomathematics Texts. 18:263-311. Springer-Verlag
- MEDLEY, G. F., ANDERSON, R. M., COX, D. R., BILLIARD, L. (1987) *Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusions.* Nature 328:719-721
- MENA-LORCA, J. and HETHCOTE, H. W. (1992) *Dynamics models of infectious diseases as regulators of population sizes.* J.Math.Biol. 30:693-716
- MURRAY, J. D. (1989) *Biomathematics Texts - Mathematical Biology.* Springer - Verlag.
- POST, W. M. , DeANGELIS, D. L. and TRAVIS, C. C. (1983) *Endemic disease in environments with spatially heterogeneous host populations.* Math.Biosc. 63:289-302
- PUGLIESE, A. (1990a) *Population models for diseases with no recovery.* J. Math. Biol. 28:65-82
- PUGLIESE, A. (1990b) *An SEI epidemic model with varying population size.* Third Autumn course on Mathematical Ecology. Trieste, Italy.
- PUGLIESE, A. (1991) *Stationary solutions of a multigroup model for AIDS with distributed incubation and variable infectiouness.* Matematica, UTM 357, ottobre 1991
- REVELLE, C. , FELDMANN, F. and LYNN, W. (1969) *An optimization model of tuberculosis epidemiology.* Management Science. 16:190-211

RVACHEV, L. A. and LONGINI, I. M. (1985) *A mathematical model for the global spread of influenza.* Math. Biosc. **75**:3-22

SCHWARTZ, I. B. (1985) *Multiple stable recurrent outbreaks and predictability in seasonally forced nonlinear epidemic models.* J. Math. Biology **21**:347-361

STIGUM, H., FALCK, W. and MAGNUS, P. (1994) *The core group revisited: the effect of partner mixing and migration on the spread of gonorrhoea, chlamydia and HIV.* Math. Biosc. **120**:1-23

SWART, J. H. (1989) *Hopf bifurcation and stable limit cycle behavior in the spread of infectious diseases, with special application to fox rabies.* Math. Biosc. **95**:199-207

THIEME, H. R. (1983) *Local stability in epidemic models for heterogeneous populations.* Lectures Notes in Biomathematics. **57**:185-189

TRAVIS, C. C. and LENHART, S. M. (1987) *Eradication of infectious diseases in heterogeneous populations.* Math. Biosc. **83**:191-198

CAPÍTULO - 1

1.1. FORMULAÇÃO DO MODELO

Já foi discutido anteriormente que, ao formularmos um modelo complexo onde consideramos os diferentes estágios de interação das infecções *AIDS* e *TB*, obtemos um modelo compartimental que melhor se aproxima da realidade, mas onde a análise qualitativa tornou-se inviável (cf. Massad *et al.*, 1993). Objetivando um tratamento mais rigoroso do ponto de vista matemático, sem perder substancialmente o realismo epidemiológico, procuramos formular um modelo determinístico simplificado.

Neste contexto, propomos um modelo de sete compartimentos, e que representa de forma simplificada os estágios das duas infecções (*AIDS* e *TB*). É conveniente salientarmos que, mesmo à distância, a realidade epidemiológica ainda fornece as direções para a análise matemática ser viável, e que todas as suposições do modelo mais simplificado estão fundamentadas no modelo mais complexo.

Uma hipótese importante deste trabalho é que o modelo a ser analisado está representando situações como presídios (ou instituições mentais), e por isto, a população total permanece sempre constante. Tal situação pode ser justificada se consideramos que a maioria dos presídios brasileiros estão constantemente lotados. Quando um presidiário cumpre sua pena ou falece, o lugar é prontamente preenchido

de tal forma que a variação populacional é nula.

O fluxo de entrada dos indivíduos é dependente do número de indivíduos que cumpre a pena ou falece. A suposição do fluxo de entrada ser somente na classe dos suscetíveis a ambas as infecções é relativamente forçada; mas inevitável, quando não se tem estatísticas do estado de saúde dos detentos ingressantes. Além disso, em um primeiro estágio da modelagem, a nossa intenção é a de analisarmos a situação mais otimista possível: cada indivíduo entra no presídio sadio, e ao longo do tempo vai se infectando.

Por sua vez, a população total (N) é dividida basicamente em três classes:

(S) a classe dos indivíduos suscetíveis a ambas as infecções, isto é, aqueles indivíduos que podem ser infectados pelo vírus do *HIV* ou pelo bacilo da *TB*; ou então aqueles indivíduos que já foram infectados pelo bacilo da *TB* e que são suscetíveis somente ao *HIV*.

(I) a classe dos infectados, isto é, daqueles indivíduos que podem ou não estarem manifestando os sintomas das doenças, e são capazes de transmiti-las aos suscetíveis.

(R) a classe dos indivíduos doentes, isto é, dos indivíduos que tendo contraído uma das doenças, morrem; se recuperados, não adquirem imunidade permanente, e podem reativar a doença (os tuberculosos).

Também já foi comentado que o modelo que propomos neste trabalho é *com dinâmica vital*. É claro que o comportamento assintótico para os modelos, *com ou sem dinâmica vital*, é diferente. Por exemplo, um modelo *SIR sem dinâmica vital* pode ser apropriado para descrever a eclosão de uma epidemia durante um curto período de tempo, enquanto que o *SIR com dinâmica vital* pode ser apropriado para epidemias com longos períodos de tempo, que é exatamente o nosso caso de estudo.

O modelo supõe que o padrão de transmissão para ambas as infecções é a interação homogênea, isto é, os indivíduos infecciosos estão se "misturando" uniformemente com os suscetíveis em toda a população e o coeficiente de transmissão das doenças é proporcional ao número de "encontros" entre suscetíveis e infectados (*LAME*). Se a doença é sexualmente transmissível (*AIDS*), a probabilidade de se adquirir a infecção é proporcional a densidade relativa de infectados na população e, se a infecção é aerógena (*TB*), tal probabilidade fica proporcional a

densidade absoluta de infectados. Convém salientar que a transmissão de infecções sexualmente transmissíveis depende não só da densidade de infectados na população, mas também do número médio de parceiros sexuais dos indivíduos suscetíveis, caso a infecção ocorra via contacto sexual.

Neste modelo todas as formas de transmissão pelo *HIV*, seja via contacto sexual, injeção de drogas ou transfusão de sangue estão implicitamente representadas pelo coeficiente de transmissão pelo *HIV* (β) que, consideraremos constante, numa primeira aproximação.

Assumimos, portanto, que os indivíduos suscetíveis são infectados pelo *HIV* através de todas as formas possíveis e desenvolvem *AIDS*; e os indivíduos com *TB* ativa desenvolvem *AIDS* quando infectados pelo *HIV* (esta hipótese, defendida inicialmente pelos americanos, tem gerado atualmente algumas controvérsias).

Consideramos que os pacientes aidéticos, por estarem muito doentes, são isolados e portanto não contagiam outros detentos. Por outro lado, como todos os casos de *TB* ativa são infecciosas, os indivíduos aidéticos que estão com *TB* doença, são capazes de transmitir a infecção por *TB* aos indivíduos que estão aidéticos.

É importante não nos esquecermos que este modelo está sendo proposto para analisarmos a interação entre *AIDS* e *TB* num presídio; que a infecção por *HIV* é transmitida somente por indivíduos que são *HIV* positivos, e a infecção por *TB* por indivíduos com tuberculose ativa.

A FIG.1 mostra o diagrama de blocos representando a estrutura do modelo compartimental.

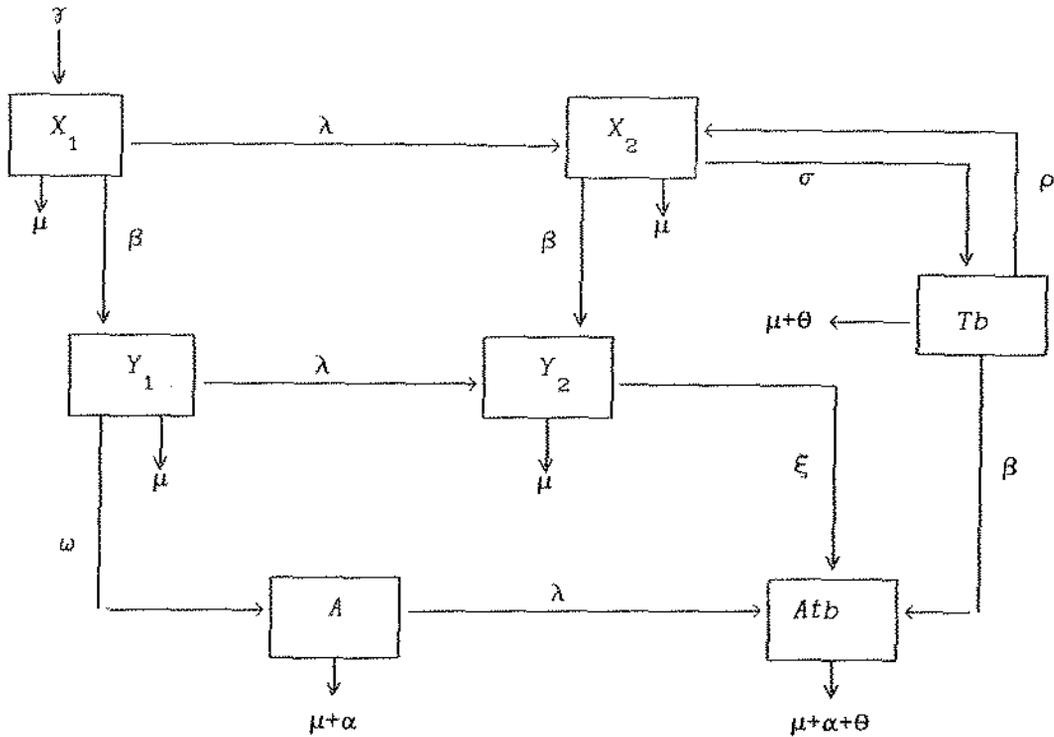


FIGURA-1

<i>Parâmetros</i>	<i>Variáveis de estado</i>
γ = taxa de entrada	X_1 = suscetíveis a ambas as infecções
β = coeficiente de transmissão por HIV	X_2 = suscetíveis com TB latente
λ = coeficiente de transmissão por TB	Y_1 = HIV positivos
ω = inverso do período de incubação para AIDS	Y_2 = HIV positivos com TB latente
ρ = taxa de recuperação para TB doença	A = AIDS
ξ = inverso do período de incubação para AIDS com TB latente	Atb = AIDS com TB doença
σ = reativação da TB	Tb = TB doença
μ = fluxo de saída do presídio	N = população total
α = taxa de letalidade por AIDS	
θ = taxa de letalidade por TB	

Consideraremos duas classes de indivíduos suscetíveis. Uma classe representada por X_1 composta pelos indivíduos sadios, suscetíveis a ambas as infecções. A outra, representada por X_2 , formada por indivíduos suscetíveis somente ao *HIV* e que, no passado, já foram infectados pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (*MTB*). Em outras palavras, os indivíduos X_1 não têm o *MTB*, já que nunca foram infectados por ele; enquanto que os indivíduos pertencentes à classe X_2 tiveram pelo menos uma vez esse contacto e são, portanto, portadores do bacilo.

Definimos λ como o coeficiente de transmissão da *TB*; e β como o coeficiente de transmissão do *HIV*. Sendo assim, indivíduos de X_1 adquirem a infecção por *TB*, a uma taxa de λ indivíduos por unidade de tempo e a infecção por *HIV* a uma taxa de β indivíduos por unidade de tempo. Uma vez infectados pelo *MTB*, os indivíduos de X_2 podem reativar a sua *TB* latente a uma taxa σ , ou então adquirirem a infecção por *HIV* a uma taxa β . Os casos ativos de tuberculose (*Tb*) podem recuperar-se espontaneamente a uma taxa ρ .

Uma classe de indivíduos *HIV* positivo (HIV^+) é representada pelo compartimento Y_1 . Estes indivíduos poderão desenvolver *AIDS* (*A*) depois de um período de incubação $1/\omega$ ou, se infectados pela primeira vez pelo *MTB*, poderão tornar-se HIV^+ com *TB* latente, Y_2 .

Indivíduos Y_2 irão desenvolver *AIDS* depois de um período de incubação $1/\xi$, ativando a *TB* doença (*Atb*). Pacientes *aidéticos* (*A*) sendo suscetíveis à infecção por *TB*, poderão adquiri-la a uma taxa λ . Os indivíduos do compartimento *Atb* são pacientes *aidéticos* com *TB* doença.

Sob a hipótese de que a população total se mantém constante, os indivíduos imigram para o sistema a uma taxa de entrada γ . Neste trabalho, tais indivíduos são considerados inicialmente sadios e portanto, suscetíveis a ambas as infecções.

Finalmente, as taxas μ , α e θ que representam, respectivamente, fluxos dos indivíduos que saem da cadeia (por morte natural ou por cumprimento de pena), letalidade por *AIDS* e letalidade por *TB*.

Todas as taxas de transição do modelo são positivas e seus valores são inicialmente estimados da literatura existente, com exceção dos coeficientes de transmissão (β e λ). Embora todas as outras taxas possam ser medidas, qualquer estimativa direta desses coeficientes é provavelmente impossível, pois eles são decorrentes dos diferentes graus

de intimidade de contacto entre os diversos grupos de infecciosos e suscetíveis da população. Entretanto, em situações de equilíbrio, podem ser determinados de estudos sorológicos ou casos de notificação.

Considerando que o número total de indivíduos no sistema é constante em cada instante, podemos trabalhar com o modelo normalizado onde os valores de cada compartimento são proporcionais à população total ($N = 1$).

1.2. O MODELO

A dinâmica do modelo é descrita pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares de primeira ordem:

$$\frac{dX_1}{dt} = \gamma - \beta X_1 (HIV^+) - \lambda X_1 Tb - \mu X_1 \quad (1.2.1)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = \rho Tb + \lambda X_1 Tb - \beta X_2 (HIV^+) - (\sigma + \mu) X_2 \quad (1.2.2)$$

$$\frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - \beta Tb (HIV^+) - (\rho + \mu + \theta) Tb \quad (1.2.3)$$

$$\frac{dY_1}{dt} = \beta X_1 (HIV^+) - \lambda Y_1 Tb - (\mu + \omega) Y_1 \quad (1.2.4)$$

$$\frac{dY_2}{dt} = \beta X_2 (HIV^+) + \lambda Y_1 Tb - (\xi + \mu) Y_2 \quad (1.2.5)$$

$$\frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A \quad (1.2.6)$$

$$\frac{dAtb}{dt} = \xi Y_2 + \lambda A Atb + \beta Tb (HIV^+) - (\mu + \alpha + \theta) Atb \quad (1.2.7)$$

onde

$$HIV^+ = (Y_1 + Y_2),$$

Somando as equações (1.2.1) a (1.2.7), obtemos:

$$\frac{dN}{dt} = \gamma - \mu (X_1 + X_2 + Tb + Y_1 + Y_2 + A + Atb) - \theta (Tb + Atb) - \alpha (A + Atb)$$

No presídio a população total é constante; portanto sua variação é nula, $\frac{dN}{dt} = 0$, e devemos ter:

$$\gamma = \mu (X_1 + X_2 + Tb + Y_1 + Y_2 + A + Atb) + \theta (Tb + Atb) + \alpha (A + Atb) \quad (1.2.8)$$

As equações podem ser normalizadas dividindo-se cada uma delas por N ; isto equivale a considerar N igual a um. A única diferença entre as equações não normalizadas e as normalizadas ocorre nos parâmetros que multiplicam os termos não lineares (β e λ). Como

$$X_1 + X_2 + Tb + Y_1 + Y_2 + A + Atb = 1,$$

temos

$$X_1 = 1 - (X_2 + Tb + Y_1 + Y_2 + A + Atb) = 1 - \sum \quad (1.2.9)$$

E o sistema normalizado fica reduzido a seis equações:

$$\frac{dX_2}{dt} = \rho Tb + \lambda (1 - \sum) Tb - \beta X_2 (HIV^+) - (\sigma + \mu) X_2$$

$$\frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - \beta Tb (HIV^+) - (\rho + \mu + \theta) Tb$$

$$\frac{dY_1}{dt} = \beta (1 - \sum) (HIV^+) - \lambda Y_1 Tb - (\mu + \omega) Y_1$$

$$\frac{dY_2}{dt} = \beta X_2 (HIV^+) + \lambda Y_1 Tb - (\xi + \mu) Y_2$$

$$\frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A$$

$$\frac{dAtb}{dt} = \xi Y_2 + \lambda A Atb + \beta Tb (HIV^+) - (\mu + \alpha + \theta) Atb$$

As equações (1.2.9) e (1.2.8) juntamente com o sistema acima serão denotados por $MATB$.

O objetivo do próximo capítulo é determinar o ponto de equilíbrio trivial e os pontos de equilíbrio não triviais do modelo, representado pelas equações (1.2.1) a (1.2.7), analisar a estabilidade e apresentar as condições de existência para cada um destes pontos.

Apesar de simplificado, o nosso modelo ainda é não linear, e a determinação dos pontos de equilíbrio não triviais que, à primeira vista pode nos parecer fácil e simples, na verdade não o é. Uma forma de contornarmos esta não linearidade é analisarmos o sistema normalizado *MATB*, introduzindo simplificações de carácter biológico.

Por exemplo, é bastante natural supormos que pode existir um estágio onde toda a população é sadia, e onde o ponto de equilíbrio trivial $P = (0,0,0,0,0,0)$ é estável; ou um estágio onde a *TB* seja extinta, isto é, onde as coordenadas do ponto de equilíbrio não trivial estável são formadas somente por indivíduos que nunca entraram em contacto com o bacilo da *TB*: $P = (0,0,Y_1^*,0,A^*,0)$.

Que pode existir, também, um estágio onde a *AIDS* seja extinta da população, implicando em um ponto de equilíbrio não trivial estável onde as coordenadas não nulas são aquelas que representam somente os indivíduos que não estão infectados pelo *HIV*, $P = (X_2^*, Tb^*, 0,0,0,0)$ ou então um ponto de equilíbrio não trivial estável que descreva todos os estágios existentes entre *AIDS* e *TB*, $P = (X_2^*, Tb^*, Y_1^*, X_2^*, A^*, Atb^*)$.

Isto posto, resta-nos então uma pergunta e que no desenvolver do capítulo será respondida: será que só é estável o ponto de equilíbrio que biologicamente parece viável, ou isto não é verdade?

É interessante observarmos que, quaisquer que sejam os possíveis estágios de interação entre as duas infecções, os pontos de equilíbrio retratam a dinâmica de uma interação, seja ela negativa ou positiva, entre duas infecções distintas num mesmo hospedeiro.

Interação negativa é aquela onde a situação atingida caracteriza-se pelo fato de uma população afetar o crescimento ou a taxa de mortalidade da outra: predação, parasitismo ou competição inter-específica, que é o caso onde uma doença prevalece sobre a outra. Na positiva, a interação de populações distintas resulta em benefício e, conseqüentemente, o estado de equilíbrio atingido resulta em coexistência estável: comensalismo, cooperação e mutualismo, que é o caso onde as duas doenças coexistem no mesmo hospedeiro.

Inicialmente, a análise do modelo *MATB*, que simula a situação endêmica de um presídio, fica restrita à estabilidade do ponto de equilíbrio trivial, isto é, o ponto onde todos os indivíduos são sadios (estado livre das doenças). Desta análise, determinamos os valores "límiars" dos coeficientes de transmissão da *AIDS* e *TB*, os quais fornecem condições para a erradicação das doenças ao longo do tempo.

Em seguida, a determinação e análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio não triviais do *MATB* também fornecem as condições necessárias para que as doenças existam e, além disto, persistam na população ao longo do tempo.

Por fim, com a hipótese de que a população total se mantém constante, a análise feita para o *MATB* pode ser então estendida para o sistema representado pelas equações (1.2.1) a (1.2.7).

CAPÍTULO - 2

2.1. ESTABILIDADE DO PONTO DE EQUILÍBRIO TRIVIAL

Neste estudo inicial estamos preocupados em obter condições limiares, que favoreçam a extinção das duas doenças existentes no presídio. Desta forma analisaremos somente o ponto de equilíbrio trivial $P_{et} = (0,0,0,0,0,0)$ do *MATB* que é quando toda população está sadia: $X_1 = N = 1$. Neste ponto, temos $\gamma = \mu$ (cf. 1.2.8).

A matriz de linearização em $P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$ é dada pela matriz jacobiana:

$$M_{P_{et}} = \begin{bmatrix} -(\sigma+\mu) & \lambda+\rho & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \sigma & -(\rho+\mu+\theta) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta-(\mu+\omega) & \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\xi+\mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \omega & 0 & -(\mu+\alpha) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \xi & 0 & -(\mu+\alpha+\theta) \end{bmatrix}$$

cujos autovalores são :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -(\mu + \xi) \\ \lambda_2 &= -(\mu + \alpha) \\ \lambda_3 &= -(\mu + \alpha + \theta) \\ \lambda_4 &= \beta - (\mu + \omega) \end{aligned} \tag{2.1.1}$$

Além dos autovalores λ_5 e λ_6 da matriz

$$B = \begin{bmatrix} -(\sigma+\mu) & \lambda+\rho \\ \sigma & -(\rho+\mu+\theta) \end{bmatrix}$$

que são negativos ou têm parte real negativa se, e somente se, o traço da matriz B for negativo e o seu determinante positivo. Mas,

$$\text{traço } B = - [(\sigma+\mu) + (\rho+\mu+\theta)]$$

é sempre negativo, pois os parâmetros são todos positivos, e

$$\det B = (\sigma+\mu) (\rho+\mu+\theta) - (\lambda+\rho) \sigma > 0$$

implica na desigualdade

$$\lambda < \frac{\mu (\rho+\mu+\theta) + \sigma (\mu+\theta)}{\sigma} \quad (2.1.2)$$

Como todos os parâmetros são positivos, temos que os autovalores λ_i ($i=1,2,3$) são negativos e $\lambda_4 = \beta - (\mu+\omega)$ será negativo se,

$$\beta < (\mu+\omega) \quad (2.1.3)$$

Portanto, o $P_{et} = (0,0,0,0,0,0)$ será assintoticamente estável se, e somente se, as desigualdades (2.1.2) e (2.1.3) são simultaneamente satisfeitas.

Epidemiologicamente isto significa que deve existir um par de valores $(\beta_\ell, \lambda_\ell)$ tal que, se $0 < \beta < \beta_\ell$ e $0 < \lambda < \lambda_\ell$, ambas as doenças serão extintas. Acima desses valores, uma das doenças ou ambas persistirão e o P_{et} será instável.

Este conceito está intimamente ligado ao Teorema do Limiar, tratado pela primeira vez por Kermack e Mckendrick (1927). Esse teorema refere-se ao fato de que deve existir uma densidade populacional mínima de suscetíveis, abaixo da qual uma epidemia pode extinguir-se.

Ora, se existe o coeficiente de infecção, e se a transmissão da doença depende do número de suscetíveis e do número de infectados dentro da população, por consequência deve existir também um valor mínimo desse coeficiente, para que haja a transmissão efetiva da doença entre os suscetíveis e infectados. Mais precisamente, devem existir valores mínimos dos coeficientes de transmissão por *HIV* e por *TB* para

que as doenças progridam na população. A partir de agora estes valores serão denotados por " λ limiar" e " β limiar", λ_ℓ e β_ℓ , respectivamente:

$$\beta_\ell = (\mu + \omega)$$

$$\text{e } \lambda_\ell = \frac{\mu(\rho + \mu + \theta) + \sigma(\mu + \theta)}{\sigma} \quad (2.1.4)$$

Em relação a esses valores limiares temos os seguintes casos:

(1) $\beta < \beta_\ell$ e $\lambda < \lambda_\ell$ (FIG.2)

P_{et} é assintoticamente estável, e X_1 tende a 1 quando t cresce.

(2) $\beta < \beta_\ell$ e $\lambda > \lambda_\ell$ (FIG.3)

Existirá um ponto de equilíbrio onde irão existir somente as populações de suscetíveis (X_2) e de tuberculosos (Tb), já que o coeficiente de transmissão por *HIV* está abaixo do limiar.

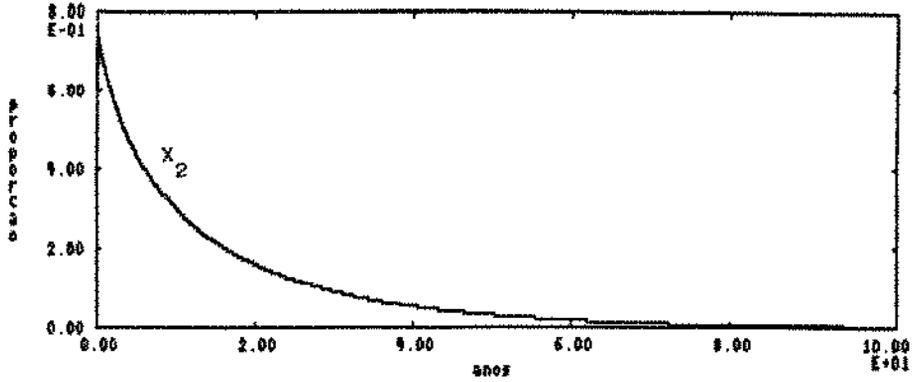
(3) $\beta > \beta_\ell$ e $\lambda < \lambda_\ell$ (FIG.4)

Indivíduos *HIV*⁺ sem tuberculose latente (Y_1) e indivíduos aidéticos (A) existirão na população pois o coeficiente de transmissão por *TB* está abaixo do seu limiar.

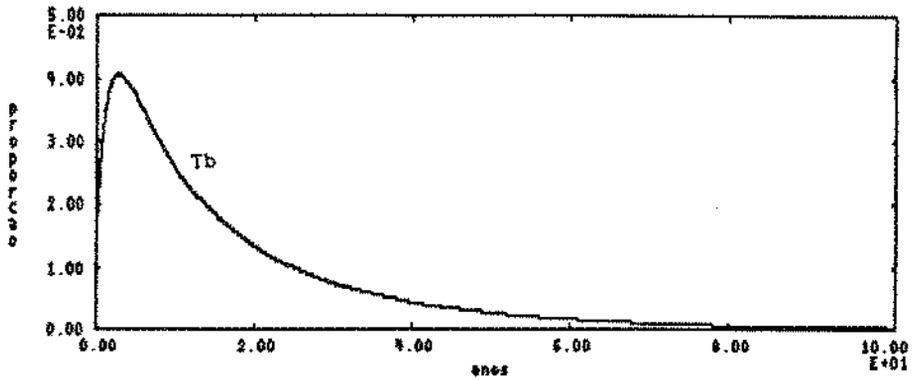
(4) $\beta > \beta_\ell$ e $\lambda > \lambda_\ell$

Este caso será analisado nos próximos tópicos. Isto se deve ao fato de que se β e λ estão **simultaneamente** acima dos seus valores "limiares", tanto a competição como a cooperação podem estar presentes, e por agora nada podemos afirmar. A "intuição" nos diz que como os dois coeficientes estão acima de seus limiares deve existir um estágio onde ambas as infecções se mantêm no hospedeiro (*interação positiva*); ou então um estágio onde uma das doenças é extinta da população (*interação negativa*).

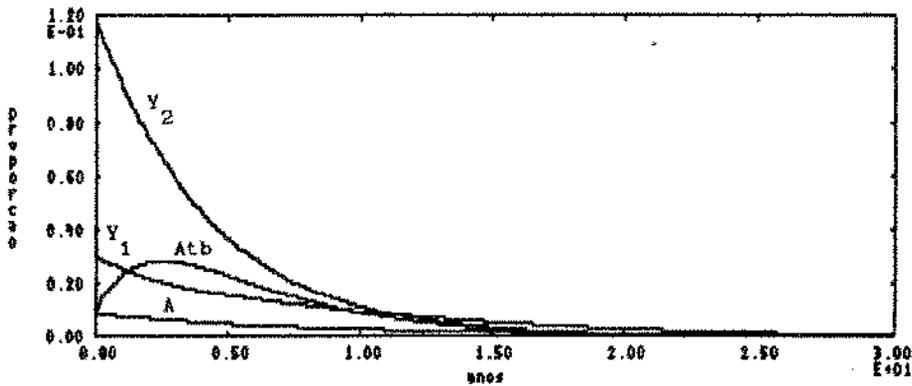
Obs 2.1.1: Nas FIG. 2,3,4,4A,5, os valores dos parâmetros do modelo *MATB* são dados pela TABELA-A1 (cf. apêndice), enquanto que a condição inicial do modelo é dado por P_0^* (cf. pg.100).



extinção dos susceptíveis com TB latente ($X_2 \rightarrow 0$)

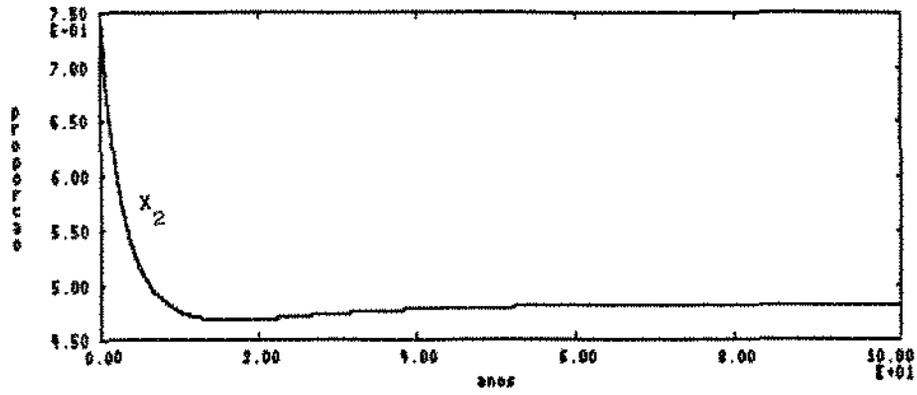


extinção dos indivíduos com TB doença ($Tb \rightarrow 0$)

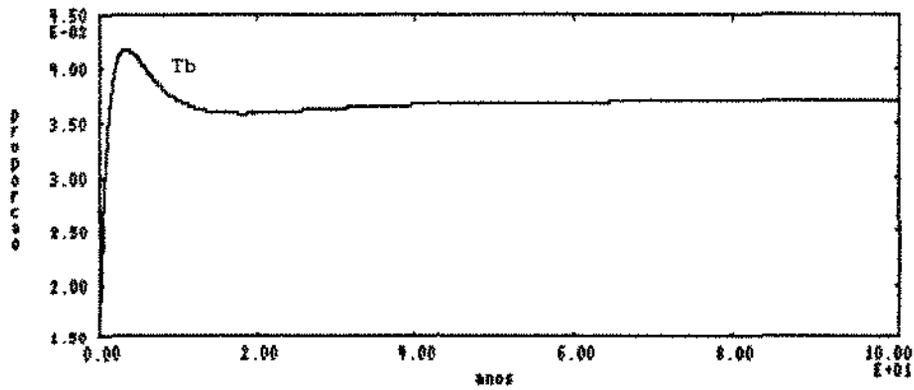


extinção da AIDS ($A \rightarrow 0, Atb \rightarrow 0, Y_1 \rightarrow 0, Y_2 \rightarrow 0$)

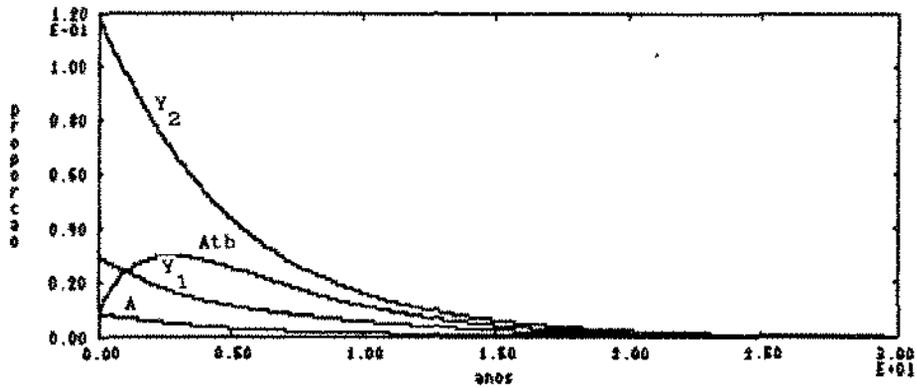
FIGURA 2 - Extinção das doenças ($\beta < \beta_\ell$, $\lambda < \lambda_\ell$)



estabilidade dos susceptíveis com TB latente (X_2)

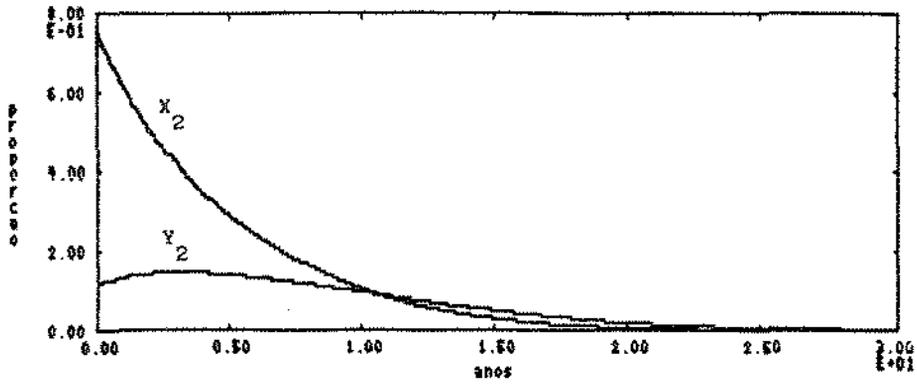


estabilidade dos indivíduos com TB doença (Tb)

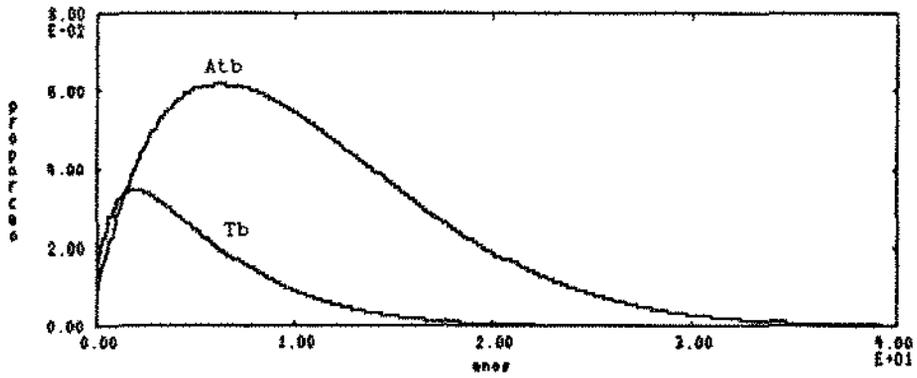


extinção da AIDS ($A \rightarrow 0, Atb \rightarrow 0, Y_1 \rightarrow 0, Y_2 \rightarrow 0$)

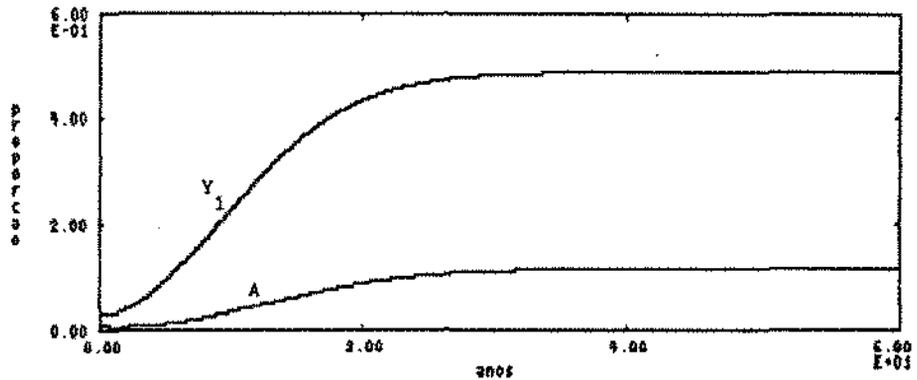
FIGURA 3 - Estabilidade da Tuberculose ($\beta < \beta_\ell, \lambda > \lambda_\ell$)



extinção dos indivíduos com TB latente ($X_2 \rightarrow 0, Y_2 \rightarrow 0$)



extinção dos indivíduos com TB doença ($Tb \rightarrow 0, Atb \rightarrow 0$)



estabilidade da AIDS sem TB

FIGURA 4 - Estabilidade da AIDS sem TB ($\beta > \beta_e, \lambda < \lambda_e$)

2.2. DETERMINAÇÃO DOS EQUILÍBRIOS NÃO TRIVIAIS

Já sabemos que o ponto de equilíbrio trivial $P_{et} = (0,0,0,0,0,0)$ é assintoticamente estável se os coeficientes de transmissão da TUBERCULOSE e da AIDS, respectivamente λ e β , forem menores que os seus valores limiares. Neste caso, a população do sistema carcerário terá no futuro somente indivíduos suscetíveis sadios (X_1).

Por outro lado, a existência de pontos de equilíbrio não triviais está relacionada com a transmissão das infecções. Assim, se $\beta > \beta_\ell$ e $\lambda > \lambda_\ell$, o equilíbrio trivial será instável, e portanto podemos suspeitar da existência e estabilidade de outros pontos de equilíbrio não triviais onde prevaleça uma ou ambas as doenças.

Usaremos a palavra *erradicação* de uma variável (ou extinção de compartimento) quando sua coordenada for *nula* no ponto de equilíbrio; e *prevalência* de uma variável quando as coordenadas forem *não nulas*. E temos os seguintes resultados:

Bioteorema 2.1: Dado o sistema MATB com $\beta > \beta_\ell$ então a condição suficiente para a prevalência da AIDS é que TB seja erradicada.

Dem: Seja o modelo MATB, se $Tb = 0$ no ponto de equilíbrio, temos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_2}{dt} = -\beta X_2 (Y_1 + Y_2) - (\sigma + \mu) X_2 = 0 \\ \frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 = 0 \\ \frac{dY_1}{dt} = \beta (Y_1 + Y_2) (1 - X_2 - Y_1 - Y_2 - A - Atb) - (\mu + \omega) Y_1 = 0 \\ \frac{dY_2}{dt} = \beta X_2 (Y_1 + Y_2) - (\xi + \mu) Y_2 = 0 \\ \frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - (\mu + \alpha) A - \lambda A Atb = 0 \\ \frac{dAtb}{dt} = \lambda A Atb + \xi Y_2 - (\mu + \alpha + \theta) Atb = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.1)$$

De $\frac{dTb}{dt} = 0$ temos, $X_2 = 0$. Logo, o sistema (2.2.1) fica:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dY_1}{dt} = \beta (Y_1 + Y_2) (1 - Y_1 - Y_2 - A - Atb) - (\mu + \omega) Y_1 = 0 \\ \frac{dY_2}{dt} = -(\xi + \mu) Y_2 = 0 \\ \frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - (\mu + \alpha) A - \lambda A Atb = 0 \\ \frac{dAtb}{dt} = \lambda A Atb + \xi Y_2 - (\mu + \alpha + \theta) Atb = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.2)$$

Como $\frac{dY_2}{dt} = 0 \iff Y_2 = 0$, o sistema (2.2.2) fica reduzido a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dY_1}{dt} = \beta Y_1 (1 - Y_1 - A - Atb) - (\mu + \omega) Y_1 = 0 \\ \frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - (\mu + \alpha) A - \lambda A Atb = 0 \\ \frac{dAtb}{dt} = \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.3)$$

e,

$$\frac{dAtb}{dt} = 0 \iff \left\{ \begin{array}{l} Atb = 0 \quad (\text{caso 1A}) \\ \text{ou} \\ \lambda A - (\mu + \alpha + \theta) = 0 \Rightarrow A = \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{\lambda} \quad (\text{caso 1B}) \end{array} \right.$$

CASO 1 A) Se $Atb = 0$, do sistema (2.2.3) temos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dY_1}{dt} = \beta Y_1 (1 - Y_1 - A) - (\mu + \omega) Y_1 = 0 \\ \frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - (\mu + \alpha) A = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.4)$$

e,

$$\frac{dA}{dt} = 0 \iff Y_1 = \frac{(\mu + \alpha) A}{\omega}$$

$$\frac{dY_1}{dt} = \beta Y_1 (1 - Y_1 - A) - (\mu + \omega) Y_1 = 0$$

$$\iff \beta Y_1 - \beta Y_1^2 - \beta Y_1 A - (\mu + \omega) Y_1 = 0$$

$$\beta \frac{(\mu+\alpha) A}{\omega} - \beta \left[\frac{(\mu+\alpha) A}{\omega} \right]^2 - \beta \frac{(\mu+\alpha)}{\omega} A^2 - \frac{(\mu+\omega)(\mu+\alpha)}{\omega} A = 0$$

ou

$$\left[\frac{\beta (\mu+\alpha)^2}{\omega^2} + \frac{\beta (\mu+\alpha)}{\omega} \right] A^2 + \left[\frac{(\mu+\omega)(\mu+\alpha)}{\omega} - \frac{\beta (\mu+\alpha)}{\omega} \right] A = 0$$

$$\left[\frac{\beta (\mu+\alpha)}{\omega} + \beta \right] A^2 + \left[(\mu+\omega) - \beta \right] A = 0$$

E assim,

$$A = 0 \quad \text{ou} \quad A = \frac{\beta \omega - \omega (\mu+\omega)}{\beta (\omega+\mu+\alpha)}$$

Mas como, $Y_1 = \frac{(\mu+\alpha)}{\omega} A$ temos que:

$$Y_1 = 0 \quad \text{ou} \quad Y_1 = (\mu+\alpha) \left[\frac{\beta - (\mu+\omega)}{\beta(\mu+\alpha+\omega)} \right]$$

Portanto, se $Atb = 0$ (CASO 1A) temos dois pontos de equilíbrio:

$$P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0) \iff \beta < \beta_\ell$$

$$P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0) \quad \text{onde,}$$

$$Y_1 = \frac{(\mu+\alpha)}{\omega} A \quad \text{e} \quad A = \frac{\beta \omega - \omega (\mu+\omega)}{\beta (\omega+\mu+\alpha)} \iff \beta > \beta_\ell$$

$$\text{CASO 1B) Se } A = \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{\lambda} \quad (2.2.5)$$

$$\frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - (\mu+\alpha) A - \lambda A Atb = 0$$

$$\iff Atb = \frac{\omega Y_1 - (\mu+\alpha) A}{\lambda A} = \frac{\omega Y_1}{(\mu+\alpha+\theta)} - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda} \quad (2.2.6)$$

e

$$\frac{dY_1}{dt} = \beta Y_1 (1 - Y_1 - A - Atb) - (\mu+\omega) Y_1 = 0$$

$$\iff Y_1 = 0 \quad \text{ou} \quad Y_1 = -\frac{(\mu+\omega)}{\beta} + 1 - A - Atb$$

$$\text{Se } Y_1 = 0 \quad \text{de} \quad (2.2.6) \quad \text{temos} \quad Atb = -\frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$$

$$\text{Se } Y_1 = -\frac{(\mu+\omega)}{\beta} + 1 - A - Atb, \quad \text{então de} \quad (2.2.5) \quad \text{e} \quad (2.2.6),$$

$$Y_1 = \left[\frac{\lambda\beta - \beta\theta - \lambda(\mu+\omega)}{\lambda\beta} \right] \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{(\omega+\mu+\alpha+\theta)} \quad \text{e portanto,}$$

$$Atb = \frac{\lambda\beta\omega - \beta\theta\omega - \lambda\omega(\mu+\omega)}{\lambda\beta(\omega+\mu+\alpha+\theta)} - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$$

Assim, se $A = \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{\lambda}$ (CASO 1B), temos o ponto de equilíbrio:

$$P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb) \quad \text{com} \quad Atb = - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$$

e

$$P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb) \quad \text{com} \quad \beta > \beta_\ell$$

$$Y_1 = \left[\frac{\lambda [\beta (\mu+\omega)] - \beta\theta}{\lambda \beta} \right] \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{(\omega+\mu+\alpha+\theta)} \quad e$$

$$Atb = \frac{\lambda\omega [\beta - (\mu+\omega)] - \beta\theta\omega}{\lambda \beta(\omega+\mu+\alpha+\theta)} - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$$

■

Observe que a presença da TB no ponto P_3 é justificada por uma das hipóteses do modelo: os indivíduos aidéticos com TB (Atb) e sem TB (A) estão isolados e assim, a infecção por TB é transmitida entre eles.

Por hipótese do modelo *MATB* os parâmetros são positivos e as variáveis, que sob o aspecto biológico representam populações de indivíduos, são não negativas. Entretanto, sob o ponto de vista matemático, os valores não nulos das coordenadas nos pontos de equilíbrio não triviais, podem ser positivos ou negativos. Diante de tal fato, apresentamos a seguir a condição de bioexistência de cada um desses pontos:

1) O ponto $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$ onde,

$$Y_1 = \frac{(\mu+\alpha)}{\omega} A \quad e \quad A = \frac{\beta \omega - \omega (\mu+\omega)}{\beta (\omega+\mu+\alpha)}$$

é viável biologicamente, se $Y_1 > 0$ e $A > 0$ e portanto, se $\beta > (\mu+\omega)$. Mas, por hipótese $\beta > \beta_\ell = (\mu+\omega)$ e o ponto P_1 é sempre biologicamente viável.

2) O ponto $P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb)$ com

$$A = \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{\lambda} \quad e \quad Atb = - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$$

não é biologicamente viável, desde que μ, α, λ são positivos e Atb é negativa.

3) A condição de bioexistência do ponto $P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb)$ onde,

$$Y_1 = \left[\frac{\lambda [\beta - (\mu + \omega)] - \beta \theta}{\lambda \beta} \right] \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{(\omega + \mu + \alpha + \theta)}$$

$$A = \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{\lambda} \quad e$$

$$Atb = \frac{\lambda \omega [\beta - (\mu + \omega)] - \beta \theta \omega}{\lambda \beta (\omega + \mu + \alpha + \theta)} - \frac{(\mu + \alpha)}{\lambda}$$

com $\beta > \beta_\ell$ é que $Y_1 > 0$, $A > 0$ e $Atb > 0$, isto é:

$$Y_1 > 0 \Leftrightarrow 1 - \frac{(\mu + \omega)}{\beta} > \frac{\theta}{\lambda} \Leftrightarrow \beta > \beta_\ell \text{ for suficientemente grande para cada } \lambda \text{ dado.} \quad (2.2.7)$$

e

$$Atb > 0 \Leftrightarrow [\lambda \beta \omega - \beta \theta \omega - \lambda \omega (\mu + \omega)] - \beta (\omega + \mu + \alpha + \theta) (\mu + \alpha) > 0 \Leftrightarrow$$

$$\lambda > \frac{\beta (\omega + \mu + \alpha + \theta) (\mu + \alpha) + \beta \theta \omega}{[\beta - (\mu + \omega)] \omega} \Leftrightarrow \lambda \text{ for suficientemente grande para cada } \beta > \beta_\ell \text{ dado.} \quad (2.2.8)$$

E o ponto P_3 é viável biologicamente se (2.2.7) e (2.2.8) são simultaneamente satisfeitas.

Determinamos os outros pontos de equilíbrios não triviais, usando a mesma técnica do *Bioteorema 2.1*. Podemos portanto pensar num equilíbrio no presídio onde existe somente a prevalência da *TB* ou equivalentemente, a erradicação da *AIDS*. Neste caso, obtemos o seguinte resultado:

Bioteorema 2.2: Dado o sistema MATB com $\lambda > \lambda_\ell$, então a condição suficiente para a prevalência da TB é que AIDS seja erradicada.

Dem: (análoga ao caso anterior) Considerando no *MATB* um ponto de equilíbrio com a coordenada $A = 0$, determinamos as outras coordenadas no equilíbrio resolvendo-se o sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_2}{dt} = \lambda Tb (1-X_2-Tb-Y_1-Y_2-Atb) + \rho Tb - \beta X_2 (Y_1+Y_2) - (\sigma+\mu) X_2 = 0 \\ \frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - \beta Tb (Y_1+Y_2) - (\rho+\mu+\theta) Tb = 0 \\ \frac{dY_1}{dt} = \beta (Y_1+Y_2) (1-X_2-Tb-Y_1-Y_2-Atb) - (\mu+\omega) Y_1 = 0 \\ \frac{dY_2}{dt} = \lambda Y_1 Tb + \beta X_2 (Y_1+Y_2) - (\xi+\mu) Y_2 = 0 \\ \frac{dA}{dt} = \omega Y_1 = 0 \\ \frac{dAtb}{dt} = \beta Tb (Y_1+Y_2) + \xi Y_2 - (\mu+\alpha+\theta) Atb = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.9)$$

De $\frac{dA}{dt} = 0$ temos, $Y_1 = 0$, e o sistema (2.2.9) torna-se:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_2}{dt} = \lambda Tb (1-X_2-Tb-Y_2-Atb) + \rho Tb - \beta X_2 Y_2 - (\sigma+\mu) X_2 = 0 \\ \frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - \beta Tb Y_2 - (\rho+\mu+\theta) Tb = 0 \\ \frac{dY_1}{dt} = \beta Y_2 (1-X_2-Tb-Y_2-Atb) = 0 \\ \frac{dY_2}{dt} = \beta X_2 Y_2 - (\xi+\mu) Y_2 = 0 \\ \frac{dAtb}{dt} = \beta Tb Y_2 + \xi Y_2 - (\mu+\alpha+\theta) Atb = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.10)$$

Temos que

$$\frac{dY_1}{dt} = 0 \Leftrightarrow Y_2 = 0, \quad \text{já que } X_1 = (1 - X_2 - Tb - Y_2 - Atb) \neq 0$$

Como $Y_2 = 0$ então do sistema (2.2.10):

$$\begin{aligned} \frac{dAtb}{dt} = 0 &\Leftrightarrow Atb = 0 \\ \frac{dTb}{dt} = 0 &\Leftrightarrow X_2 = \frac{(\rho+\mu+\theta) Tb}{\sigma} \\ \frac{dX_2}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} Tb = 0 \quad \text{ou} \\ Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta)}{\lambda (\sigma+\rho+\mu+\theta)} \end{array} \right. \end{aligned}$$

Portanto, se $A = 0$ temos os seguintes pontos de equilíbrio:

$$P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0) \iff \lambda < \lambda_\ell$$

$$P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0) \text{ com } X_2 = \frac{(\rho+\mu+\theta)}{\sigma} Tb \quad e$$

$$Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta)}{\lambda (\sigma+\rho+\mu+\theta)}$$

A condição de bioexistência de P_4 é definida por:

$$Tb > 0 \iff \lambda > \frac{\sigma (\mu+\theta) + \mu (\rho+\mu+\theta)}{\sigma} = \lambda_\ell$$

e como por hipótese, $\lambda > \lambda_\ell$, temos que P_4 é sempre biologicamente viável.

Um outro caso possível seria a *erradicação* dos indivíduos HIV^+ sem TB latente. Ou seja, o MATB pode ter um ponto de equilíbrio não trivial onde a coordenada $Y_1 = 0$. E temos então o seguinte resultado:

Bioteorema 2.3: Se no MATB a população dos indivíduos Y_1 for erradicada então o único ponto de equilíbrio não trivial consistente biologicamente é o ponto onde temos os indivíduos suscetíveis com TB latente (X_2) e os indivíduos tuberculosos (Tb), desde que $\lambda > \lambda_\ell$.

Dem: Considerando que no MATB existe um ponto de equilíbrio onde $Y_1 = 0$, temos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_2}{dt} = \lambda Tb (1-X_2-Tb-Y_2-A-Atb) + \rho Tb - \beta X_2 Y_2 - (\sigma+\mu) X_2 = 0 \\ \frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - \beta Tb Y_2 - (\rho+\mu+\theta) Tb = 0 \\ \frac{dY_1}{dt} = \beta Y_2 (1 - X_2 - Tb - Y_2 - A - Atb) = 0 \\ \frac{dY_2}{dt} = \beta X_2 Y_2 - (\xi+\mu) Y_2 = 0 \\ \frac{dA}{dt} = - (\mu+\alpha) A - \lambda A Atb = 0 \\ \frac{dAtb}{dt} = \lambda A Atb + \beta Tb Y_2 + \xi Y_2 - (\mu+\alpha+\theta) Atb = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.11)$$

Mas,

$$\frac{dY_1}{dt} = 0 \iff Y_2 = 0, \text{ já que } (1 - X_2 - Tb - Y_2 - A - Atb) \neq 0$$

E o sistema (2.2.11) fica reduzido a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_2}{dt} = \lambda Tb (1 - X_2 - Tb - A - Atb) + \rho Tb - (\sigma + \mu) X_2 = 0 \\ \frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - (\rho + \mu + \theta) Tb = 0 \\ \frac{dA}{dt} = -(\mu + \alpha) A - \lambda A Atb = 0 \\ \frac{dAtb}{dt} = \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb = 0 \end{array} \right. \quad (2.2.12)$$

Assim,

$$\begin{array}{l} \frac{dTb}{dt} = 0 \iff X_2 = \frac{(\rho + \mu + \theta) Tb}{\sigma} \quad \text{e} \\ \frac{dA}{dt} = 0 \iff \left\{ \begin{array}{l} A = 0 \quad \text{(CASO 3A)} \\ \text{ou} \\ Atb = -\frac{(\mu + \alpha)}{\lambda} \quad \text{(CASO 3B)} \end{array} \right. \end{array}$$

CASO 3A) Se $A = 0$ então do sistema (2.2.12),

$$\begin{array}{l} \frac{dAtb}{dt} = 0 \iff Atb = 0 \quad \text{e} \\ \frac{dX_2}{dt} = \lambda Tb (1 - X_2 - Tb) + \rho Tb - (\sigma + \mu) X_2 = 0 \\ \iff Tb = 0 \quad \text{ou} \quad Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma (\mu + \theta) - \mu (\rho + \mu + \theta)}{\lambda (\sigma + \rho + \mu + \theta)} \end{array}$$

e temos os pontos de equilíbrio:

$$P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0) \iff \lambda < \lambda_\ell$$

$$P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0) \quad \text{com} \quad \begin{array}{l} X_2 = \frac{(\rho + \mu + \theta) Tb}{\sigma} \\ Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma (\mu + \theta) - \mu (\rho + \mu + \theta)}{\lambda (\sigma + \rho + \mu + \theta)} \end{array}$$

$$\text{com } Tb > 0 \iff \lambda > \lambda_\ell$$

CASO 3B) $A \neq 0 \Rightarrow Atb = -\frac{(\mu + \alpha)}{\lambda}$, então

$$\frac{dAtb}{dt} = \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb = 0 \iff A = \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{\lambda}$$

e

$$\frac{dX_2}{dt} = \lambda Tb (1 - X_2 - Tb - A - Atb) + \rho Tb - (\sigma + \mu) X_2 = 0$$

$$\Leftrightarrow Tb = 0 \quad \text{ou} \quad \lambda(1 - X_2 - Tb - A - Atb) + \rho - (\sigma + \mu) \left(\frac{\rho + \mu + \theta}{\sigma} \right) = 0$$

Se $Tb = 0$ então $X_2 = 0$, e temos o ponto:

$$P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb)$$

com $A = \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{\lambda}$ e $Atb = -\frac{(\mu + \alpha)}{\lambda}$

Se $\lambda(1 - X_2 - Tb - A - Atb) + \rho - (\sigma + \mu) \left(\frac{\rho + \mu + \theta}{\sigma} \right) = 0$ então,

$$Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu + \theta) - \mu(\rho + \mu + \theta) - \sigma \theta}{\lambda (\sigma + \rho + \mu + \theta)} \quad \text{e temos o ponto:}$$

$$P_5 = (X_2, Tb, 0, 0, A, Atb) \quad \text{com}$$

$$X_2 = \frac{(\rho + \mu + \theta) Tb}{\sigma}, \quad Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu + \theta) - \mu(\rho + \mu + \theta) - \sigma \theta}{\lambda (\sigma + \rho + \mu + \theta)},$$

$$A = \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{\lambda}, \quad Atb = -\frac{(\mu + \alpha)}{\lambda}$$

■

Neste caso, Atb é sempre negativa e portanto os pontos P_2 e P_5 não são viáveis biologicamente.

A partir da *técnica da erradicação* verificamos que todas as possíveis composições de erradicação de populações (ou extinção de compartimentos) forneceram como pontos de equilíbrio, àqueles já determinados pelos *Bioteoremas 2.1, 2.2 e 2.3*.

Entretanto, convém citar que da erradicação de Y_2 (indivíduos HIV^+ com TB latente), obtemos um ponto de equilíbrio não trivial distinto dos anteriores: $P_6 = (X_2, Tb, Y_1, 0, A, Atb)$; que não é biologicamente viável, pois as coordenadas Y_1 , Tb e Atb são sempre negativas. Devido a isto, não incluímos esse caso como um bioteorema.

A seguir, apresentamos um resumo dos *Bioteoremas* anteriores e os pontos de equilíbrio obtidos pela *técnica da erradicação*:

1) $Tb = 0$ (Bioteorema 2.1)

CASO 1A) Se $Atb = 0$ temos dois pontos de equilíbrio:

$$P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0) \Leftrightarrow \beta < \beta_\ell$$

$$P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0) \Leftrightarrow \beta > \beta_\ell \quad \text{onde,}$$

$$Y_1 = \frac{(\mu+\alpha)}{\omega} A \quad \text{e} \quad A = \frac{\beta \omega - \omega (\mu+\omega)}{\beta (\omega+\mu+\alpha)}$$

CASO 1B) Se $A = \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{\lambda}$, temos:

$$P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb) \quad \text{com} \quad Atb = - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$$

e

$$P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb) \quad \text{com}$$

$$Y_1 = \left[\frac{\lambda\beta - \beta\theta - \lambda(\mu+\omega)}{\lambda\beta} \right] \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{(\omega+\mu+\alpha+\theta)} \quad \text{se } \beta \text{ é suficientemente grande}$$

$$Atb = \frac{\lambda\beta\omega - \beta\theta\omega - \lambda\omega(\mu+\omega)}{\lambda\beta(\omega+\mu+\alpha+\theta)} - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda} \quad \text{se } \lambda \text{ é suficientemente grande}$$

2) $A = 0$ (Bioteorema 2.2)

$$P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0) \Leftrightarrow \lambda < \lambda_\ell$$

e

$$P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0) \quad \text{se } \lambda > \lambda_\ell \quad \text{com}$$

$$X_2 = \frac{(\rho+\mu+\theta)}{\sigma} Tb \quad \text{e} \quad Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta)}{\lambda (\sigma+\rho+\mu+\theta)}$$

3) $Y_1 = 0$ (Bioteorema 2.3)

CASO 3A) Se $A = 0$ obtemos:

$$P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0) \Leftrightarrow \lambda < \lambda_\ell$$

e

$$P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0) \quad \text{se } \lambda > \lambda_\ell \quad \text{com}$$

$$X_2 = \frac{(\rho+\mu+\theta)}{\sigma} Tb \quad \text{e} \quad Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta)}{\lambda (\sigma+\rho+\mu+\theta)}$$

CASO 3B) Se $A \neq 0$ e $Atb = -\frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$ temos:

$$P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb)$$

e

$$P_5 = (X_2, Tb, 0, 0, A, Atb) \quad \text{com}$$

$$X_2 = \frac{(\rho+\mu+\theta) Tb}{\sigma}, \quad Tb = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta) - \sigma \theta}{\lambda (\sigma+\rho+\mu+\theta)},$$

$$A = \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{\lambda}, \quad Atb = -\frac{(\mu+\alpha)}{\lambda}$$

Desta forma podemos dizer que, quando empregamos a técnica da erradicação, além do equilíbrio trivial: $P_{et} = (0,0,0,0,0,0)$, o MATB tem "SEIS TIPOS" de pontos de equilíbrios não triviais; dos quais apenas três são biologicamente viáveis: P_1 , P_3 e P_4 .

Pontos de equilíbrios não triviais viáveis (com a técnica de erradicação de populações)

$$P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0) \quad (\text{FIG.4})$$

$$P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb) \quad (\text{FIG.4A})$$

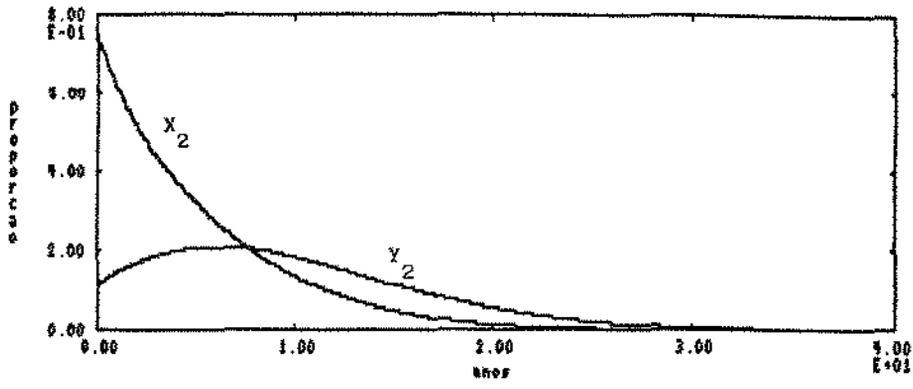
$$P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0) \quad (\text{FIG.3})$$

Além destes pontos, indicamos também a existência de um outro tipo de ponto de equilíbrio não trivial, biologicamente viável, onde todas as variáveis são positivas, e portanto onde se tem a persistência simultânea das doenças (FIG.5):

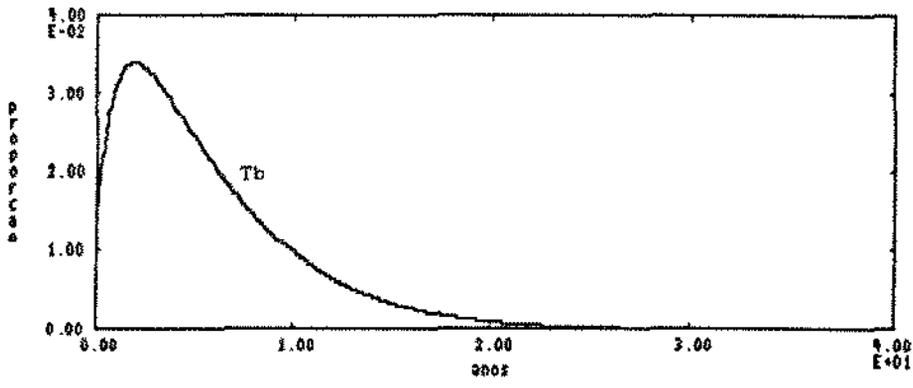
$$P_7 = (X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb)$$

Este ponto não pode, evidentemente, ser obtido com a estratégia da erradicação de alguma variável e, devido à complexidade do modelo, suas coordenadas não podem ser explicitadas.

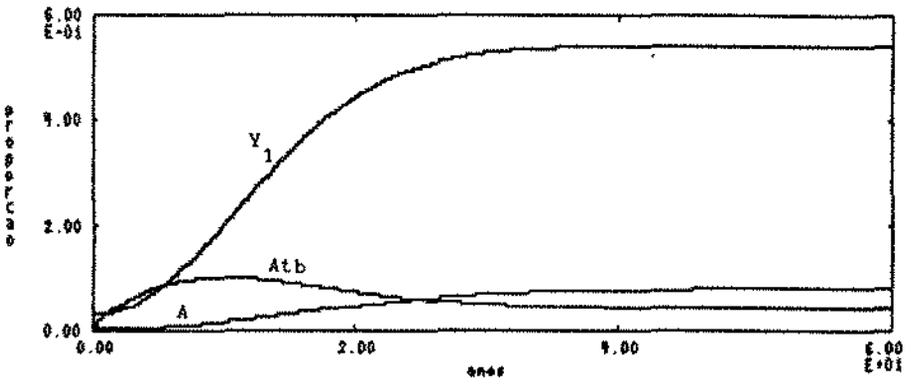
Considerando-se o sistema MATB, e usando o método de Newton-Raphson para zeros de funções (Mathematica, Hyun Mo Yang (1994)), além do equilíbrio trivial, também encontramos os mesmos TIPOS de pontos citados anteriormente.



extinção dos indivíduos com TB latente ($X_2 \rightarrow 0, Y_2 \rightarrow 0$)

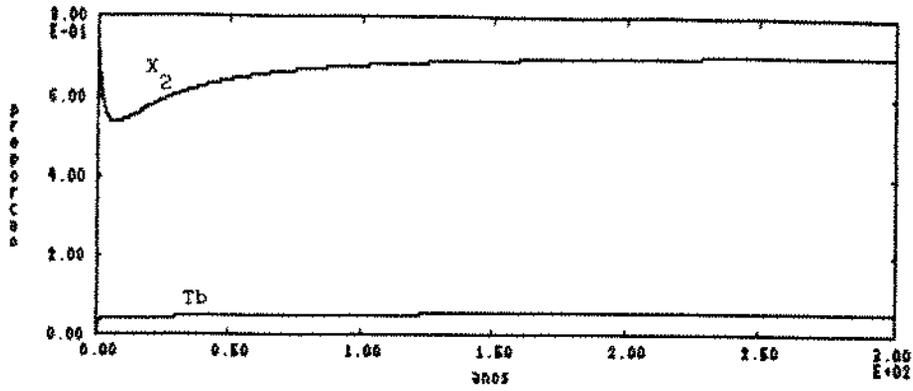


extinção dos indivíduos com TB doença ($Tb \rightarrow 0$)

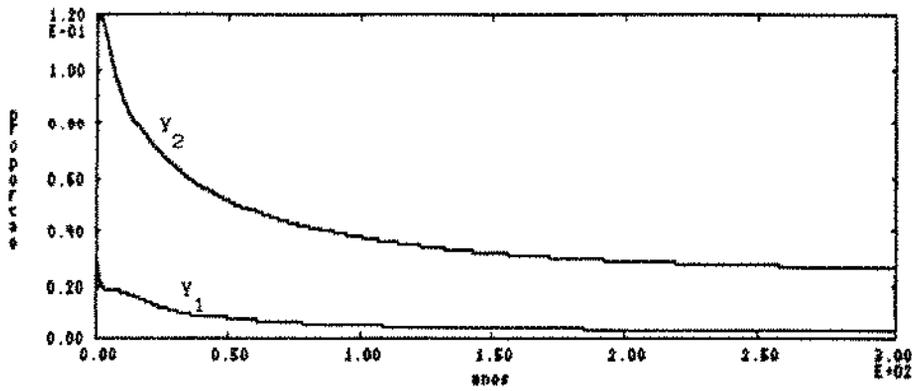


estabilidade da AIDS com TB (Y_1, A, Atb)

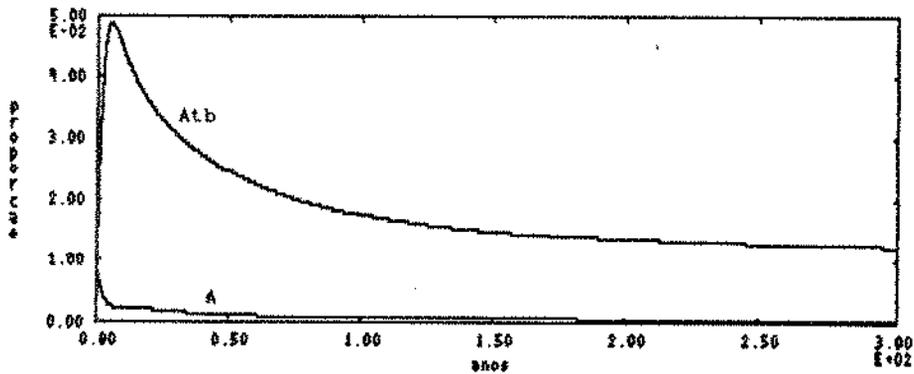
FIGURA 4A - Estabilidade da AIDS com TB ($\beta > \beta_\ell, \lambda > \lambda_\ell$)



estabilidade da Tuberculose (X_2 , Tb)



estabilidade do HIV (Y_1 , Y_2)



estabilidade da AIDS (A, Atb)

FIGURA 5 - Persistência simultânea das doenças ($\beta > \beta_\ell$, $\lambda > \lambda_\ell$)

Vale aqui a observação de que quando dizemos **TIPOS** de pontos, significa que as coordenadas dos pontos de equilíbrio não triviais podem ser positivas ou negativas, e que essa afirmação é válida mesmo que todos os parâmetros sejam considerados positivos. Entretanto, como estamos nos referindo a populações, sob o ponto de vista biológico, pontos com coordenadas negativas não são viáveis.

Portanto, é interessante sublinharmos que além do equilíbrio trivial, existem **SETE TIPOS** de pontos de equilíbrio não triviais para o *MATB* dentro do espaço positivo de parâmetros.

Veremos mais adiante que dentre os sete tipos de pontos de equilíbrio não triviais, os estáveis são somente aqueles biologicamente viáveis. Ou seja, mostraremos que no modelo *MATB*, a estabilidade dos pontos de equilíbrio não triviais está intimamente relacionada com a existência biológica deles e com os valores dos parâmetros que devem ser positivos.

Finalmente, com a hipótese da população total ser constante, podemos estender essas considerações para o modelo global representado pelas equações (1.2.1) a (1.2.7).

2.3. ANÁLISE DE ESTABILIDADE DOS PONTOS DE EQUILÍBRIO NÃO TRIVIAIS

No parágrafo (2.1), vimos que, se os coeficientes de transmissão da *AIDS* e da *TB* estão acima dos seus valores limiares, o equilíbrio trivial é instável, devendo persistir pelo menos uma das doenças.

Resta-nos, então, respondermos a seguinte questão: se existe doença na população, ou seja, se $\beta > \beta_\ell$ ou (e) $\lambda > \lambda_\ell$, qual a relação entre os parâmetros β e λ para que os pontos de equilíbrio não triviais, anteriormente relacionados, sejam estáveis ou instáveis?

Para respondermos esta questão, analisamos o comportamento do modelo *MATB* em cada ponto de equilíbrio não trivial, e temos o seguinte resultado:

Bioteorema 2.4: Nas condições dos Bioteoremas 2.1), 2.2) e 2.3) temos que:

1) $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$ é estável se para $\beta > \beta_\ell$,

$$\lambda < \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{A} = \frac{(\mu + \alpha + \theta) \beta (\omega + \mu + \alpha)}{\beta \omega - \omega (\mu + \omega)} = \lambda_1$$

e

$$\lambda < \beta \left[\frac{\beta Y_1 (\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \beta^2 Y_1^2 + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta)}{\sigma (\mu + \omega)} \right] = \lambda_2$$

2) $P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb)$ é sempre instável.

3) $P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb)$ é estável se para $\beta > \beta_\ell$,

$$\lambda > \frac{\beta (\mu + \alpha + \theta + \omega) (\mu + \alpha) + \beta \omega \theta}{\omega [\beta - (\mu + \omega)]} = \lambda_2^*$$

e

$$\lambda < \beta \left[\frac{\beta^2 Y_1^2 + \beta Y_1 (\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta)}{\sigma (\mu + \omega)} \right] = \lambda_3^*$$

4) $P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0)$ é estável se para $\lambda > \lambda_\ell$,

$$\beta < \frac{-[\lambda Tb + (2\mu + \xi + \omega)]}{(Tb - 1)} = \beta_1$$

e

$$\beta < \frac{-[\lambda Tb + (\mu + \omega)] (\xi + \mu)}{(\xi + \mu) (Tb - 1) + X_2 (\xi - \omega) + \lambda Tb (Tb - 1)} = \beta_2$$

5) $P_5 = (X_2, Tb, 0, 0, A, Atb)$ é sempre instável.

$$\text{OBS: } \lambda_2 = \lambda_3^* \quad , \quad \lambda_1 = \lambda_2^*$$

Dem: a demonstração deste bioteorema é obtida através da linearização do sistema *MATB* em torno de cada ponto de equilíbrio e da análise dos sinais dos autovalores. Iniciemos então com o ponto

$$1) P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0) \quad \text{onde}$$

$$Y_1 = \frac{(\mu + \alpha)}{\omega} A > 0, \quad A = \frac{\beta \omega - \omega (\mu + \omega)}{\beta(\mu + \omega + \alpha)} > 0 \quad \text{e} \quad \beta > \beta_\ell$$

A matriz jacobiana do *MATB* no ponto P_1 será:

$$M_{P_1} = \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 a_{i,j} \quad \text{onde}$$

$$a_{11} = -\beta Y_1 - (\sigma + \mu)$$

$$a_{41} = \beta Y_1$$

$$a_{12} = \lambda - \lambda(Y_1 + A) + \rho$$

$$a_{42} = \lambda Y_1$$

$$a_{13} = a_{14} = a_{15} = a_{16} = 0$$

$$a_{43} = a_{45} = a_{46} = 0$$

$$a_{44} = -(\xi + \mu)$$

$$a_{21} = \sigma$$

$$a_{51} = a_{52} = a_{54} = 0$$

$$a_{22} = -\beta Y_1 - (\rho + \mu + \theta)$$

$$a_{53} = \omega$$

$$a_{23} = a_{24} = a_{25} = a_{26} = 0$$

$$a_{55} = -(\mu + \alpha)$$

$$a_{56} = -\lambda A$$

$$a_{31} = a_{35} = a_{36} = -\beta Y_1$$

$$a_{61} = a_{63} = a_{65} = 0$$

$$a_{32} = -Y_1(\beta + \lambda)$$

$$a_{62} = \beta Y_1$$

$$a_{34} = \beta - \beta(2Y_1 + A)$$

$$a_{64} = \xi$$

$$a_{33} = a_{34} - (\mu + \omega)$$

$$a_{66} = \lambda A - (\mu + \alpha + \theta)$$

e a equação característica da matriz jacobiana no ponto P_1 é:

$$\det \left[\sum_{i \neq j} a_{i,j} + \sum_{i=j} (a_{i,j} - \mathcal{R}_i) \right] = 0 \quad i=j= 1, \dots, 6$$

Resolvendo-se o determinante por matriz de cofatores, obtemos o seguinte polinômio característico:

$$P(R_i) = \left\{ \{ [-\beta Y_1 - (\sigma + \mu)] - R_1 \} \cdot \{ [-\beta Y_1 - (\rho + \mu + \theta)] - R_2 \} \cdot \{ -(\xi + \mu) - R_4 \} \cdot \{ [\lambda A - (\mu + \alpha + \theta)] - R_6 \} \cdot \det A \right\} - \left\{ \{ \sigma \} \cdot \{ \lambda - \lambda (Y_1 + A) + \rho \} \cdot \{ -(\xi + \mu) - R_4 \} \cdot \{ \lambda A - (\mu + \alpha + \theta) - R_6 \} \cdot \det A \right\} = 0$$

onde

$$A = \begin{bmatrix} \beta - \beta (2 Y_1 + A) - (\mu + \omega) - R_3 & -\beta Y_1 \\ \omega & -(\mu + \alpha) - R_5 \end{bmatrix}$$

Fatorando $P(R_i)$ obtemos:

$$P(R_i) = \{ -(\xi + \mu) - R_4 \} \cdot \{ [\lambda A - (\mu + \alpha + \theta)] - R_6 \} \cdot \det A \cdot \left\{ \{ [-\beta Y_1 - (\rho + \mu + \theta)] - R_2 \} \cdot \{ [-\beta Y_1 - (\sigma + \mu)] - R_1 \} - \{ \sigma \cdot [\lambda - \lambda (Y_1 + A) + \rho] \} \right\} = 0 \quad (2.3.1)$$

onde os autovalores são dados por:

- a) $R_4 = -(\xi + \mu)$, e como ξ e μ são parâmetros positivos, temos que R_4 é sempre negativo.
- b) $R_6 = \lambda A - (\mu + \alpha + \theta)$ e para R_6 ser negativo devemos ter:

$$\boxed{\lambda < \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{A}} \quad (2.3.2)$$

- c) $\det A = 0$

Para simplificarmos esta análise, consideremos a matriz A da forma:

$$A = \begin{bmatrix} \beta - \beta (2 Y_1 + A) - (\mu + \omega) & -\beta Y_1 \\ \omega & -(\mu + \alpha) \end{bmatrix}$$

Sabemos que as raízes do polinômio característico associado a matriz A são negativas ou têm parte real negativa se, e somente se, o traço de A for negativo e determinante de A for positivo. Mas,

$$\begin{aligned} \text{traço } A &= \beta - \beta (2 Y_1 + A) - (\mu + \omega) - (\mu + \alpha) < 0 \\ &\Rightarrow \beta (1 - 2 Y_1 + A) < 2 \mu + \omega + \alpha \\ &\Rightarrow \beta < \frac{2 \mu + \omega + \alpha}{(1 - 2 Y_1 + A)} \end{aligned}$$

Se substituirmos os valores de A e Y_1 obtemos

$$\beta > -\alpha$$

e essa desigualdade é sempre válida pois, por hipótese, β é positivo.

Vejamos agora o determinante de A :

$$\begin{aligned} \det A &= [\beta - \beta (2 Y_1 + A) - (\mu + \omega)] \cdot [-(\mu + \alpha)] + \beta Y_1 \omega > 0 \\ &\Rightarrow \beta > (\mu + \omega) \end{aligned}$$

e essa desigualdade também é sempre satisfeita, pois por hipótese, $\beta > \beta_{\ell} = (\mu + \omega)$.

Assim, como $\text{traço } A < 0$ e $\det A > 0$, temos que $\Re_3 < 0$ e $\Re_5 < 0$.

d) Finalmente, vejamos agora em que condições podemos ter os autovalores \Re_2 e \Re_1 negativos. De (2.3.1) temos que:

$$\left\{ \{ [-\beta Y_1 - (\rho + \mu + \theta)] - \mathcal{R} \} \cdot \{ [-\beta Y_1 - (\sigma + \mu)] - \mathcal{R} \} - \{ \sigma \cdot [\lambda - \lambda (Y_1 + A) + \rho] \} \right\} = 0 \quad (2.3.3)$$

Resolvendo-se (2.3.3), obtemos:

$$\begin{aligned} \mathcal{R}^2 + (2 \beta Y_1 + 2 \mu + \rho + \theta + \sigma) \mathcal{R} + \beta Y_1 (\sigma + 2 \mu + \rho + \theta) + \beta^2 Y_1^2 + \\ + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta) - \lambda \sigma (1 - Y_1 - A) = 0 \end{aligned}$$

Seja então:

$$a_1 = 2 \beta Y_1 + 2 \mu + \rho + \theta + \sigma$$

$$\begin{aligned} a_2 = \beta Y_1 (\sigma + 2 \mu + \rho + \theta) + \beta^2 Y_1^2 + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta) - \\ - \lambda \sigma (1 - Y_1 - A) \end{aligned}$$

Sabemos que se a_1 e a_2 forem positivos, então as raízes associadas ao polinômio de segundo grau serão reais negativas ou terão parte real negativa. Temos que,

$$Y_1 = (\mu + \alpha) \frac{\beta - (\mu + \omega)}{\beta (\mu + \omega + \alpha)}$$

Por hipótese, $\beta > \beta_\ell = (\mu + \omega)$, os parâmetros são todos positivos e Y_1 é positivo. Portanto, $a_1 > 0$.

Analisemos, agora, o coeficiente a_2 . Temos que:

$$a_2 = \beta Y_1 (\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \beta^2 Y_1^2 + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta) - \lambda \sigma (1 - Y_1 + A) > 0 \quad \Leftrightarrow$$

$$\lambda < \beta \left[\frac{\beta Y_1 (\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \beta^2 Y_1^2 + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta)}{\sigma (\mu + \omega)} \right]$$

(2.3.4)

Assim, se (2.3.4) for satisfeita, os autovalores \Re_2 e \Re_1 são reais ou têm parte real negativa.

Resumindo, o ponto $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$ é estável se as desigualdades (2.3.2) e (2.3.4.) forem satisfeitas.

As desigualdades que determinam quando os autovalores são negativos ou têm parte real negativa, ou seja, quando o ponto de equilíbrio não trivial é estável serão chamadas de "CONDIÇÕES DE ESTABILIDADE".

2) Analisemos o ponto $P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb)$ onde

$$A = \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{\lambda} > 0, \quad Atb = \frac{-(\mu + \alpha)}{\lambda} < 0 \quad \text{e} \quad \beta > \beta_\ell$$

A matriz jacobiana do *MATB* no ponto P_2 será:

$$M_{P_2} = \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 a_{i,j} \quad \text{onde}$$

$$\begin{aligned}
 a_{11} &= -(\sigma + \mu) \\
 a_{12} &= \lambda (1 - Y_1 + A) + \rho \\
 a_{13} &= a_{14} = a_{15} = a_{16} = 0
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_{21} &= \sigma \\
 a_{22} &= -(\rho + \mu + \theta) \\
 a_{23} &= a_{24} = a_{25} = a_{26} = 0
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_{31} &= a_{32} = a_{35} = a_{36} = 0 \\
 a_{34} &= \beta (1 - A - Atb) \\
 a_{33} &= a_{34} - (\mu + \omega)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_{41} &= a_{42} = a_{43} = a_{45} = a_{46} = 0 \\
 a_{44} &= -(\xi + \mu)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_{51} &= a_{52} = a_{54} = 0 \\
 a_{53} &= \omega \\
 a_{55} &= -(\mu + \alpha) - \lambda Atb \\
 a_{56} &= -\lambda A
 \end{aligned} \tag{66}$$

$$\begin{aligned}
 a_{61} &= a_{62} = a_{63} = 0 \\
 a_{64} &= \xi \\
 a_{65} &= \lambda Atb \\
 a_{66} &= \lambda A - (\mu + \alpha + \theta)
 \end{aligned}$$

E a equação característica da matriz jacobiana no ponto P_2 é:

$$\det \left[\begin{array}{c} \sum_{i \neq j} a_{i,j} + \sum_{i=j} (a_{i,j} - R_i) \end{array} \right] = 0 \quad i=j= 1, \dots, 6$$

Resolvendo-se o determinante por matriz de cofatores, obtemos o seguinte polinômio característico:

$$\begin{aligned}
 P(R_i) &= \left\{ \{ [-(\sigma + \mu)] - R_1 \} \cdot \{ [-(\rho + \mu + \theta)] - R_2 \} \cdot \right. \\
 &\quad \cdot \{ [\beta (1 - A - Atb) - (\mu + \omega)] - R_3 \} \cdot \{ [-(\xi + \mu)] - R_4 \} \cdot \\
 &\quad \cdot \det \mathfrak{B} \left. \right\} - \left\{ \{ [\beta(1-A-Atb) - (\mu + \omega)] - R_3 \} \cdot \right. \\
 &\quad \cdot \{ \sigma \} \cdot \{ [-(\xi + \mu)] - R_4 \} \cdot \{ \lambda (1 - A - Atb) + \rho \} \cdot \\
 &\quad \cdot \det \mathfrak{B} \left. \right\} = 0
 \end{aligned}$$

onde

$$\mathfrak{B} = \begin{bmatrix} -(\mu + \alpha) - \lambda Atb - R_5 & -\lambda A \\ \lambda Atb & \lambda A - (\mu + \alpha + \theta) - R_6 \end{bmatrix}$$

Fatorando $P(R_i)$, tem-se que:

$$P(\mathcal{R}_i) = \{ [\beta(1-A-Atb) - (\mu+\omega)] - \mathcal{R}_3 \} \cdot \{ -(\xi+\mu) - \mathcal{R}_4 \} \cdot \det \mathcal{B} \cdot \\ \cdot \left\{ \begin{aligned} & \{ [-(\sigma+\mu)] - \mathcal{R}_1 \} \cdot \{ [-(\rho+\mu+\theta)] - \mathcal{R}_2 \} - \\ & - \{ \sigma \cdot [\lambda(1-A-Atb) + \rho] \} \end{aligned} \right\} = 0 \quad (2.3.5)$$

Donde tiramos que:

a) $\mathcal{R}_3 = \beta(1-A-Atb) - (\mu+\omega)$ será negativo se:

$$\beta < \frac{(\mu+\omega)}{(1-A-Atb)} = \frac{(\mu+\omega)\lambda}{(\lambda-\theta)}$$

b) $\mathcal{R}_4 = -(\xi+\mu) < 0$, pois ξ e μ são sempre positivos

c) $\det \mathcal{B} = 0$

Substituindo-se os valores de A e Atb em \mathcal{B} , temos que:

$$\det \mathcal{B} = \det \begin{bmatrix} -\mathcal{R} & -(\mu+\alpha+\theta) \\ -(\mu+\alpha) & -\mathcal{R} \end{bmatrix} = 0$$

$$\Leftrightarrow \mathcal{R}^2 - (\mu+\alpha+\theta)(\mu+\alpha) = 0$$

$$\Rightarrow \mathcal{R}_{5,6} = \pm \sqrt{(\mu+\alpha+\theta)(\mu+\alpha)}$$

com

$$\mathcal{R}_5 < 0 \quad \text{e} \quad \mathcal{R}_6 > 0$$

E o ponto $P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb)$ será sempre instável, pois um dos autovalores será sempre positivo.

3) Vejamos agora a estabilidade do ponto $P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb)$

onde

$$Y_1 = \left[\frac{\lambda\beta - \beta\theta - \lambda(\mu+\omega)}{\lambda\beta} \right] \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{(\omega+\mu+\alpha+\theta)} > 0,$$

$$A = \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{\lambda} > 0,$$

$$Atb = \frac{\lambda\beta\omega - \beta\theta\omega - \lambda\omega(\mu+\omega)}{\lambda\beta(\omega+\mu+\alpha+\theta)} - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda} > 0 \quad \text{e} \quad \beta > \beta_\ell$$

A matriz jacobiana do *MATB* no ponto P_3 será:

$$M_{P_3} = \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 a_{i,j} \quad \text{onde}$$

$$\begin{aligned} a_{11} &= -\beta Y_1 - (\sigma + \mu) & a_{41} &= \beta Y_1 \\ a_{12} &= \lambda (1 - Y_1 - A - Atb) + \rho & a_{42} &= \lambda Y_1 \\ a_{13} &= a_{14} = a_{15} = a_{16} = 0 & a_{43} &= a_{45} = a_{46} = 0 \\ & & a_{44} &= -(\xi + \mu) \\ a_{21} &= \sigma & a_{51} &= a_{52} = a_{54} = 0 \\ a_{22} &= -\beta Y_1 - (\rho + \mu + \theta) & a_{53} &= \omega \\ a_{23} &= a_{24} = a_{25} = a_{26} = 0 & a_{55} &= -(\mu + \alpha) - \lambda Atb \\ & & a_{56} &= -\lambda A \\ a_{31} &= a_{35} = a_{36} = -\beta Y_1 & a_{61} &= a_{63} = 0 \\ a_{32} &= -(\beta + \lambda) Y_1 & a_{62} &= \beta Y_1 \\ a_{34} &= \beta (1 - 2 Y_1 - A - Atb) & a_{64} &= \xi \\ a_{33} &= a_{34} - (\mu + \omega) & a_{65} &= \lambda Atb \\ & & a_{66} &= \lambda A - (\mu + \alpha + \theta) \end{aligned}$$

e a equação característica da matriz jacobiana no ponto P_3 é:

$$\det \left[\sum_{i \neq j} a_{i,j} + \sum_{i=j} (a_{i,j} - \mathcal{R}_i) \right] = 0 \quad i=j= 1, \dots, 6$$

Resolvendo-se o determinante por matriz de cofatores, obtemos o seguinte polinômio característico:

$$\begin{aligned} P(\mathcal{R}_i) &= \left\{ \{ [-\beta Y_1 - (\sigma + \mu)] - \mathcal{R}_1 \} \cdot \{ [-\beta Y_1 - (\rho + \mu + \theta)] - \mathcal{R}_2 \} \cdot \right. \\ &\quad \left. \cdot \{ [-(\xi + \mu)] - \mathcal{R}_4 \} \cdot \det \mathcal{E} \right\} - \\ &\quad - \left\{ \{ [-(\xi + \mu)] - \mathcal{R}_4 \} \cdot \{ \sigma \} \cdot [\lambda - \lambda (Y_1 + A + Atb) + \rho] \cdot \right. \\ &\quad \left. \cdot \det \mathcal{E} \right\} = 0 \end{aligned}$$

onde

$$\mathcal{E} = \begin{bmatrix} e_{11} - \mathcal{R}_3 & -\beta Y_1 & -\beta Y_1 \\ \omega & e_{22} - \mathcal{R}_5 & -\lambda A \\ 0 & -\lambda Atb & e_{33} - \mathcal{R}_6 \end{bmatrix}$$

$$e_{11} = \beta - \beta (2 Y_1 + A + Atb) - (\mu + \omega)$$

$$e_{22} = -(\mu + \alpha) - \lambda Atb$$

$$e_{33} = \lambda A - (\mu + \alpha + \theta)$$

Fatorando $P(\mathcal{R}_i)$ tem-se que:

$$\begin{aligned} P(\mathcal{R}_i) &= \{ -(\xi + \mu) - \mathcal{R}_4 \} \cdot \det \mathcal{E} \cdot \\ &\cdot \left\{ \{ [-\beta Y_1 - (\mu + \alpha)] - \mathcal{R}_1 \} \cdot \{ [-\beta Y_1 - (\mu + \alpha + \theta)] - \mathcal{R}_2 \} - \right. \\ &\left. - \{ \sigma \} \cdot \{ \lambda - \lambda (Y_1 + A + Atb) + \rho \} \right\} = 0 \end{aligned} \quad (2.3.6)$$

E os autovalores são dados por:

a) $\mathcal{R}_4 = -(\xi + \mu) < 0$, pois ξ e μ são sempre positivos.

b) $\det \mathcal{E} = 0$

Consideremos a matriz \mathcal{E} anteriormente definida, da seguinte forma:

$$\mathcal{E} = \begin{bmatrix} e_{11} - \mathcal{R} & -\beta Y_1 & -\beta Y_1 \\ \omega & e_{22} - \mathcal{R} & -\lambda A \\ 0 & -\lambda Atb & e_{33} - \mathcal{R} \end{bmatrix}$$

Resolvendo-se o determinante de \mathcal{E} por matriz de cofatores, obtemos o seguinte polinômio característico:

$$\begin{aligned} \mathcal{R}^3 + \mathcal{R}^2 (\mu + \alpha + \lambda Atb + \beta Y_1) + \mathcal{R} \left[\beta Y_1 (\mu + \alpha + \lambda Atb + \omega) + \right. \\ \left. \lambda Atb (\mu + \alpha + \theta) \right] + \lambda \beta Atb Y_1 (\mu + \alpha + \theta + \omega) = 0 \end{aligned} \quad (2.3.7)$$

Tomando

$$\begin{aligned} a_0 &= 1, \\ a_1 &= \mu + \alpha + \lambda Atb + \beta Y_1, \\ a_2 &= \beta Y_1 (\mu + \alpha + \lambda Atb + \omega) + \lambda Atb (\mu + \alpha + \theta), \\ a_3 &= \lambda \beta Atb Y_1 (\mu + \alpha + \theta + \omega) \end{aligned}$$

Usando o Critério de Routh Hurwitz ($a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$) podemos dizer que cada raiz do polinômio (2.3.7) deve ser negativa ou ter parte real negativa. Mas,

$$a_3 = \lambda \beta Atb Y_1 (\mu + \alpha + \theta + \omega) > 0$$

implica em

$$(1a) \quad \left\{ \begin{array}{l} Y_1 > 0 \quad e \quad Atb > 0 \end{array} \right.$$

ou

$$(2a) \quad \left\{ \begin{array}{l} Y_1 < 0 \quad e \quad Atb < 0 \end{array} \right.$$

E,

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu + \alpha + \lambda Atb + \beta Y_1 = Y_1 \left[\beta + \frac{\lambda \omega}{(\mu + \alpha + \theta)} \right] = \\ &= Y_1 \left[\frac{\beta (\mu + \alpha + \theta) + \lambda \omega}{(\mu + \alpha + \theta)} \right] > 0 \end{aligned}$$

se e somente se,

$$(1b) \quad \left\{ \begin{array}{l} Y_1 > 0 \quad e \\ \left[\frac{\beta (\mu + \alpha + \theta) + \lambda \omega}{(\mu + \alpha + \theta)} \right] > 0 \end{array} \right.$$

ou

$$(2b) \quad \left\{ \begin{array}{l} Y_1 < 0 \quad e \\ \left[\frac{\beta (\mu + \alpha + \theta) + \lambda \omega}{(\mu + \alpha + \theta)} \right] < 0 \end{array} \right.$$

Pela condição de bioexistência do ponto P_3 (cf. 2.2.7), Y_1 é sempre positivo. Além disso,

$$\left[\frac{\beta (\mu + \alpha + \theta) + \lambda \omega}{(\mu + \alpha + \theta)} \right] > 0,$$

pois todos os parâmetros são positivos. Assim, (2b) não pode ocorrer.

E de (1b) temos que $a_1 > 0$.

Por outro lado como $Y_1 > 0$, (2a) também não pode ocorrer. Pela condição de bioexistência, $Atb > 0$ (cf. 2.2.8). E de (1a), $a_3 > 0$.



Por sua vez, $a_2 > 0$, já que $Y_1 > 0$, $Atb > 0$ e todos os parâmetros são positivos. Resta mostrarmos que $a_1 a_2 > a_3$. Mas,

$$\begin{aligned} a_1 a_2 &= (\mu + \alpha + \beta Y_1) [\beta Y_1 (\mu + \alpha + \lambda Atb + \omega)] + (\mu + \alpha) \lambda (\mu + \alpha + \theta) Atb + \\ &+ \beta \lambda (\mu + \alpha) Y_1 Atb + \lambda (1 + \mu + \alpha + \theta) Atb Atb + \lambda \beta Atb Y_1 (\mu + \alpha + \omega + \theta) > \\ &> \lambda \beta Atb Y_1 (\mu + \alpha + \omega + \theta) = a_3 \end{aligned}$$

donde garantimos que os autovalores de (2.3.7) são negativos ou têm parte real negativa.

Resumindo, os autovalores R_3 , R_5 e R_6 são negativos ou têm a parte real negativa quando as condições de bioexistência do ponto P_3 são satisfeitas (cf. (2.2.7) e (2.2.8)), isto é,

$$Y_1 > 0 \quad \text{se,}$$

$$\lambda > \frac{\beta \theta}{\beta - (\mu + \omega)} \quad (2.3.8)$$

E $Atb > 0$ quando,

$$\lambda > \frac{\beta (\mu + \alpha + \theta + \omega) (\mu + \alpha) + \beta \omega \theta}{\omega [\beta - (\mu + \omega)]} \quad (2.3.9)$$

lembrando que, por hipótese, todos os parâmetros são positivos e $\beta > \beta_c$.

c) De (2.3.6) temos:

$$\left\{ \begin{aligned} &\{ [-\beta Y_1 - (\sigma + \mu)] - R \} \cdot \{ [-\beta Y_1 - (\rho + \mu + \theta)] - R \} - \\ &- \{ \sigma \} \cdot \{ \lambda - \lambda (Y_1 + A + Atb) + \rho \} \end{aligned} \right\} = 0$$

resolvendo-se a equação acima, tem-se

$$\begin{aligned} R^2 + (2 \beta Y_1 + 2 \mu + \rho + \sigma + \theta) R + \beta^2 Y_1^2 + \beta Y_1 (\sigma + 2 \mu + \rho + \theta) + \\ \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta) - \lambda \sigma + \lambda \sigma (Y_1 + A + Atb) = 0 \end{aligned} \quad (2.3.10)$$

As raízes de (2.3.10) serão negativas se e somente se os coeficientes forem positivos, isto é, se

$$a_1 = 2\beta Y_1 + 2\mu + \rho + \sigma + \theta > 0 \quad e$$

$$a_2 = \beta^2 Y_1^2 + \beta Y_1(\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \sigma(\mu + \theta) + \mu(\rho + \mu + \theta) - \lambda\sigma(1 - Y_1 - A - Atb) > 0$$

Mas, $a_1 > 0 \Leftrightarrow Y_1 > 0$, e esta condição é a obtida em (2.3.8).

E $a_2 > 0$ se e somente se:

$$\beta^2 Y_1^2 + \beta Y_1(\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \sigma(\mu + \theta) + \mu(\rho + \mu + \theta) - \lambda\sigma(1 - Y_1 - A - Atb) > 0 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \lambda < \frac{\beta^2 Y_1^2 + \beta Y_1(\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \sigma(\mu + \theta) + \mu(\rho + \mu + \theta)}{\sigma(1 - Y_1 - A - Atb)}$$

Substituindo os valores de Y_1 , A e Atb obtemos:

$$\lambda < \beta \left[\frac{\beta^2 Y_1^2 + \beta Y_1(\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \sigma(\mu + \theta) + \mu(\rho + \mu + \theta)}{\sigma(\mu + \omega)} \right]$$

(2.3.11)

e os autovalores \mathcal{R}_1 e \mathcal{R}_2 são negativos ou têm parte real negativa se a desigualdade (2.3.11) for satisfeita.

Observe também que a condição (2.3.11) é idêntica à obtida para o ponto $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$ (cf. 2.3.4).

Resumindo, $P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb)$ é estável se as condições de estabilidade (2.3.8), (2.3.9) e (2.3.11) forem satisfeitas. Como (2.3.9) implica em (2.3.8) temos que P_3 é estável se estiver na região limitada por (2.3.9) e (2.3.11) com $\beta > \beta_2$.

4) Analisemos a estabilidade de $P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0)$ onde

$$X_2 = \frac{(\rho + \mu + \theta)}{\sigma} Tb > 0, \quad Tb = \frac{\lambda\sigma - \sigma(\mu + \theta) - \mu(\rho + \mu + \theta)}{\lambda(\sigma + \rho + \mu + \theta)} > 0 \quad e \quad \lambda > \lambda_2$$

A matriz jacobiana do *MATB* no ponto P_4 será:

$$M_{P_4} = \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 a_{i,j} \quad \text{onde}$$

$$a_{11} = -\lambda Tb - (\sigma + \mu)$$

$$a_{41} = a_{42} = a_{45} = a_{46} = 0$$

$$a_{12} = \lambda - \lambda(X_2 + 2 Tb) + \rho$$

$$a_{43} = \lambda Tb + \beta X_2$$

$$a_{13} = a_{14} = -\lambda Tb - \beta X_2$$

$$a_{44} = \beta X_2 - (\xi + \mu)$$

$$a_{15} = a_{16} = -\lambda Tb$$

$$a_{21} = \sigma$$

$$a_{51} = a_{52} = a_{54} = a_{56} = 0$$

$$a_{22} = -(\rho + \mu + \theta)$$

$$a_{53} = \omega$$

$$a_{23} = a_{24} = -\beta Tb$$

$$a_{55} = -(\mu + \alpha)$$

$$a_{25} = a_{26} = 0$$

$$a_{31} = a_{32} = a_{35} = a_{36} = 0$$

$$a_{61} = a_{62} = a_{65} = 0$$

$$a_{34} = \beta - \beta(X_2 + Tb)$$

$$a_{63} = \beta Tb$$

$$a_{33} = a_{34} - \lambda Tb - (\mu + \omega)$$

$$a_{64} = a_{63} + \xi$$

$$a_{66} = -(\mu + \alpha + \theta)$$

e a equação característica da matriz jacobiana no ponto P_4 é:

$$\det \left[\sum_{i \neq j} a_{i,j} + \sum_{i=j} (a_{i,j} - R_i) \right] = 0 \quad i=j=1, \dots, 6$$

Resolvendo-se o determinante por matriz de cofatores, obtemos o seguinte polinômio característico:

$$P(R_i) = \left\{ \{ [\beta - \beta(X_2 + Tb) - \lambda Tb - (\mu + \omega)] - R_3 \} \cdot \{ -(\mu + \alpha) - R_5 \} \cdot \{ [-\beta X_2 - (\sigma + \mu)] - R_4 \} \cdot \{ (\mu + \alpha + \theta) - R_6 \} \cdot \det \tilde{\delta} \right\} - \left\{ \{ \lambda Tb + \beta X_2 \} \cdot \{ \beta - \beta(X_2 + Tb) \} \cdot \{ -(\mu + \alpha) - R_5 \} \cdot \{ (\mu + \alpha + \theta) - R_6 \} \cdot \det \tilde{\delta} \right\} = 0$$

onde

$$\tilde{J} = \begin{bmatrix} -\lambda Tb - (\sigma + \mu) - R_1 & \lambda - \lambda (X_2 + 2 Tb) + \rho \\ \sigma & -(\rho + \mu + \theta) - R_2 \end{bmatrix}$$

Fatorando $P(R_i)$ temos que:

$$P(R_i) = \{ -(\mu + \alpha) - R_5 \} \cdot \{ [-(\mu + \alpha + \theta)] - R_6 \} \cdot \det \tilde{J} \cdot$$

$$\cdot \left\{ \{ [\beta X_2 - (\xi + \mu)] - R_4 \} \cdot \{ [\beta - \beta (X_2 + Tb) - \lambda Tb - (\mu + \omega)] - R_3 \} - \right. \\ \left. - \{ \lambda Tb + \beta X_2 \} \cdot \{ \beta - \beta (X_2 + Tb) \} \right\} = 0 \quad (2.3.12)$$

E os autovalores são dados por:

a) $R_5 = -(\mu + \alpha) < 0$ pois μ, α, θ são parâmetros positivos.

b) $R_6 = -(\mu + \alpha + \theta) < 0$

c) $\det \tilde{J} = 0$

Para simplificarmos esta análise, consideremos a matriz:

$$\tilde{J} = \begin{bmatrix} -[\lambda Tb + (\sigma + \mu)] & \lambda - \lambda X_2 - 2 \lambda Tb + \rho \\ \sigma & [-(\rho + \mu + \theta)] \end{bmatrix}$$

Já sabemos que as raízes do polinômio característico associado à matriz \tilde{J} são negativas ou têm parte real negativa se, e somente se, o traço de \tilde{J} for negativo e determinante de \tilde{J} for positivo. Mas,

$$\text{traço } \tilde{J} = -[\lambda Tb + (\sigma + \mu) + (\rho + \mu + \theta)] < 0$$

implica em

$$\lambda > \frac{-(\sigma + \rho + \theta + 2\mu)}{Tb} = - \left[\frac{(\sigma + \rho + \theta + 2\mu)(\sigma + \rho) + \mu^2 + (\rho + \theta + 2\mu)\theta}{\sigma} \right]$$

Por hipótese, λ é positivo e a desigualdade acima é sempre válida.

Veamos então o determinante de \tilde{J} . Temos que:

$$\det \tilde{J} = [\lambda Tb + (\sigma + \mu)] \cdot [-(\rho + \mu + \theta)] - [\sigma (\lambda - \lambda X_2 - 2 \lambda Tb + \rho)] > 0$$

$$\Rightarrow \lambda > \frac{-\sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta)}{Tb(\rho+\mu+\theta) + \sigma(X_2 - 1) + 2\sigma Tb}$$

Substituindo os valores de X_2 e de Tb obtemos :

$$\lambda > \frac{\sigma(\mu+\theta) + \mu(\rho+\mu+\theta)}{\sigma} = \lambda_\ell \text{ (} \lambda \text{ limiar)}$$

E como a desigualdade acima também é sempre válida, temos, portanto, que $\mathcal{R}_1 < 0$ e $\mathcal{R}_2 < 0$.

d) Finalmente, vejamos em que condições os autovalores \mathcal{R}_4 e \mathcal{R}_3 serão negativos ou terão parte real negativa.

De (2.3.12) temos a equação:

$$\{ [\beta X_2 - (\xi+\mu)] - \mathcal{R} \} \cdot \{ [\beta - \beta(X_2 + Tb) - \lambda Tb - (\mu+\omega)] - \mathcal{R} \} - \\ - \{ (\lambda Tb + \beta X_2) \cdot [\beta - \beta(X_2 + Tb)] \} = 0$$

Donde obtemos:

$$\mathcal{R}^2 + \left\{ (\xi+\mu) - \beta + Tb(\beta+\lambda) + (\mu+\omega) \right\} \mathcal{R} + \\ \left\{ [\beta - \beta X_2 - Tb(\beta+\lambda) - (\mu+\omega)] \cdot [\beta X_2 - (\xi+\mu)] - \right. \\ \left. - [\lambda Tb + \beta X_2] \cdot [\beta - \beta X_2 - \beta Tb] \right\} = 0 \quad (2.3.13)$$

Seja:

$$a_1 = \left\{ (\xi+\mu) - \beta + Tb(\beta+\lambda) + (\mu+\omega) \right\}$$

$$a_2 = \left\{ [\beta - \beta X_2 - Tb(\beta+\lambda) - (\mu+\omega)] \cdot [\beta X_2 - (\xi + \mu)] - \right. \\ \left. [\lambda Tb + \beta X_2] \cdot [\beta - \beta X_2 - \beta Tb] \right\}$$

Já sabemos que se a_1 e a_2 forem positivos, então as raízes associadas a (2.3.13) serão negativas ou têm parte real negativa.

Assim, de $a_1 > 0$ devemos ter:

$$\beta(Tb - 1) > -(\lambda Tb + 2\mu + \xi + \omega)$$

Mas $(Tb - 1)$ é sempre negativo, pois Tb é sempre menor que um. Portanto,

$$\beta < \frac{-(\lambda Tb + 2\mu + \xi + \omega)}{(Tb - 1)} \quad \text{com } 0 < Tb < 1 \quad (2.3.14)$$

e obtemos a primeira condição de estabilidade para o ponto P_4 .

De $a_2 > 0$, teremos:

$$\beta \left[(\xi + \mu + \lambda Tb) (Tb - 1) + X_2 (\xi - \omega) \right] > \left[-\lambda Tb - (\mu + \omega) \right] (\xi + \mu)$$

Já sabemos que $(Tb - 1)$ é sempre negativo. Além disso, ξ e ω são respectivamente, o inverso do período de incubação da AIDS com TB e da AIDS sem TB, e portanto $(\xi - \omega)$ é sempre positivo, pois $\xi > \omega$. Logo, de $a_2 > 0$ é possível termos dois casos:

a1) Se $(\xi + \mu + \lambda Tb) (Tb - 1) + X_2 (\xi - \omega) < 0$, então:

$$0 < \beta < \frac{-[\lambda Tb + (\mu + \omega)] (\xi + \mu)}{(\xi + \mu + \lambda Tb) (Tb - 1) + X_2 (\xi - \omega)} \quad (2.3.15)$$

a coerência desta desigualdade sai do fato que $\lambda > \lambda_\ell$.

a2) Se $(\xi + \mu + \lambda Tb) (Tb - 1) + X_2 (\xi - \omega) > 0$, então:

$$\beta > \frac{-[\lambda Tb + (\mu + \omega)] (\xi + \mu)}{(\xi + \mu + \lambda Tb) (Tb - 1) + X_2 (\xi - \omega)} \quad (2.3.16)$$

e β será sempre maior que algum valor negativo. Isto é sempre verdade, pois β é o coeficiente de transmissão da AIDS. E de (2.3.16) não podemos tirar nenhuma condição de estabilidade.

Portanto, para termos $R_4 < 0$ e $R_3 < 0$, é necessário que (2.3.14) e (2.3.15) sejam satisfeitas.

Resumindo, se as desigualdades (2.3.14) e (2.3.15) são satisfeitas, o ponto viável $P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0)$ é estável.

5) Analisemos agora o ponto $P_5 = (X_2, Tb, 0, 0, A, Atb)$ com

$$X_2 = \frac{(\rho + \mu + \theta)}{\sigma} \quad Tb > 0, \quad Tb = \frac{\lambda\sigma - \sigma(\mu + \theta) - \mu(\rho + \mu + \theta) - \sigma\theta}{\lambda(\sigma + \rho + \mu + \theta)} > 0$$

$$A = \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{\lambda} > 0, \quad Atb = \frac{-(\mu + \alpha)}{\lambda} < 0 \quad \text{e} \quad \lambda > \lambda_\ell$$

A matriz jacobiana do *MATB* no ponto P_5 será:

$$M_{P_5} = \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 a_{i,j} \quad \text{onde}$$

$$a_{11} = -\lambda Tb - (\sigma + \mu)$$

$$a_{12} = \lambda (1 - X_2 - 2Tb - A - Atb) + \rho$$

$$a_{13} = a_{14} = -\lambda Tb - \beta X_2$$

$$a_{15} = a_{16} = -\lambda Tb$$

$$a_{41} = a_{42} = a_{45} = a_{46} = 0$$

$$a_{43} = \beta X_2 + \lambda Tb$$

$$a_{44} = \beta X_2 - (\xi + \mu)$$

$$a_{21} = \sigma$$

$$a_{22} = -(\rho + \mu + \theta)$$

$$a_{23} = a_{24} = -\beta Tb$$

$$a_{25} = a_{26} = 0$$

$$a_{51} = a_{52} = a_{54} = 0$$

$$a_{53} = \omega$$

$$a_{55} = -(\mu + \alpha) - \lambda Atb$$

$$a_{56} = -\lambda A$$

$$a_{31} = a_{32} = a_{35} = a_{36} = 0$$

$$a_{33} = \beta (1 - X_2 - Tb - A - Atb) - (\mu + \omega)$$

$$a_{34} = \beta (1 - X_2 - 2Tb - A - Atb)$$

$$a_{61} = a_{62} = 0$$

$$a_{63} = \beta Tb$$

$$a_{64} = \beta Tb + \xi$$

$$a_{65} = \lambda Atb$$

$$a_{66} = \lambda A - (\mu + \alpha + \theta)$$

e a equação característica da matriz jacobiana no ponto P_5 é:

$$\det \left[\sum_{i \neq j} a_{i,j} + \sum_{i=j} (a_{i,j} - R_i) \right] = 0 \quad i=j= 1, \dots, 6$$

Resolvendo-se o determinante por matriz de cofatores, obtemos o seguinte polinômio característico:

$$P(R_i) = \left\{ \left\{ [\beta (1 - X_2 - 2Tb - A - Atb) - (\mu + \omega)] - R_3 \right\} \cdot \left\{ [\beta X_2 - (\xi + \mu)] - R_4 \right\} \cdot \right. \\ \left. \cdot \det \mathcal{G} \right\} - \left\{ \left\{ \beta X_2 + \lambda Tb \right\} \cdot \left\{ \beta (1 - X_2 - 2Tb - A - Atb) \right\} \cdot \right. \\ \left. \cdot \det \mathcal{G} \right\} = 0$$

onde

$$\mathcal{G} = \begin{bmatrix} a_{11} - R_1 & a_{12} & a_{15} & a_{16} \\ a_{21} & a_{22} - R_2 & a_{25} & a_{26} \\ a_{51} & a_{52} & -R_5 & -(\mu + \alpha + \theta) \\ a_{61} & a_{62} & -(\mu + \alpha) & -R_6 \end{bmatrix}$$

Fatorando $P(R_i)$, tem-se que:

$$P(\mathcal{R}_i) = \left\{ \left\{ [\beta X_2 - (\xi + \mu)] - \mathcal{R}_4 \right\} \cdot \left\{ [\beta (1 - X_2 - 2 Tb - A - Atb) - (\mu + \omega)] - \mathcal{R}_3 \right\} - \right. \\ \left. - \left\{ [\beta X_2 + \lambda Atb] \cdot [\beta (1 - X_2 - 2 Tb - A - Atb)] \right\} \right\} \cdot \left\{ \det \mathcal{G} \right\} = 0$$

(2.3.17)

E os autovalores são dados por:

$$a) \det \mathcal{G} = \left\{ \left\{ [-\lambda Tb - (\sigma + \mu)] - \mathcal{R}_1 \right\} \cdot \left\{ (\rho + \mu + \theta) - \mathcal{R}_2 \right\} - \left\{ \sigma \right\} \cdot \right. \\ \left. \left\{ \lambda (1 - X_2 - 2 Tb - A - Atb) \right\} \right\} \cdot \left\{ \det \mathcal{S} \right\} = 0$$

onde

$$\mathcal{S} = \begin{bmatrix} -\mathcal{R}_5 & -(\mu + \alpha + \theta) \\ -(\mu + \alpha) & -\mathcal{R}_6 \end{bmatrix}$$

$$\text{Mas,} \quad \det \mathcal{G} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad \det \mathcal{S} = 0 \quad \text{e}$$

$$\det \mathcal{S} = 0 \quad \Rightarrow \quad \mathcal{R}^2 - (\mu + \alpha + \theta)(\mu + \alpha) = 0$$

$$\mathcal{R}_{5,6} = \frac{\pm \sqrt{(\mu + \alpha)(\mu + \alpha + \theta)}}{2}$$

$$\Rightarrow \quad \mathcal{R}_5 > 0 \quad \text{e} \quad \mathcal{R}_6 < 0$$

E como um dos autovalores é real positivo podemos concluir que o ponto P_5 é sempre instável.

2.4. UMA ABORDAGEM CRÍTICA DESCRITIVA DAS REGIÕES DE ESTABILIDADE

Da análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo *MATB* (apêndice), observamos que os coeficientes de transmissão das doenças, β e λ , juntamente com o parâmetro μ (taxa de mortalidade natural ou fluxo de saída do presídio), estão entre os parâmetros mais sensíveis no modelo proposto. Além disso, do parágrafo anterior (2.3), temos que as condições de estabilidade dos pontos de equilíbrio também são estabelecidas como funções destes parâmetros.

Isto posto, faremos neste parágrafo um estudo sintético das regiões de estabilidade, baseado nas variações destes parâmetros mais sensíveis.

Salientamos, entretanto, que a análise mais rigorosa dos tipos de bifurcações que podem ocorrer não será abordada neste capítulo, pois além de ser muito complexa, ela é ineficiente no que diz respeito à epidemiologia das doenças.

Dos parágrafos anteriores temos:

1) $P_{et} = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$ é estável se:

$$\beta < \beta_\ell \quad e \quad \lambda < \lambda_\ell \quad (2.4.1)$$

2) $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$ é estável se, para $\beta > \beta_\ell$,

$$\lambda < \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{A} = \frac{(\mu + \alpha + \theta) \beta (\omega + \mu + \alpha)}{\beta \omega - \omega (\mu + \omega)} = \lambda_1(\beta) \quad (2.4.2)$$

e

$$\lambda < \beta \left[\frac{\beta Y_1 (\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \beta^2 Y_1^2 + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta)}{\sigma (\mu + \omega)} \right] = \lambda_2(\beta)$$

3) $P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb)$ é estável se, para $\beta > \beta_\ell$,

$$\lambda > \frac{\beta (\mu + \alpha + \theta + \omega) (\mu + \alpha) + \beta \omega \theta}{\omega [\beta - (\mu + \omega)]} = \lambda_2^*(\beta) = \lambda_1(\beta) \quad (2.4.3)$$

e

$$\lambda < \beta \left[\frac{\beta Y_1 (\sigma + 2\mu + \rho + \theta) + \beta^2 Y_1^2 + \sigma (\mu + \theta) + \mu (\rho + \mu + \theta)}{\sigma (\mu + \omega)} \right] = \lambda_3^*(\beta) = \lambda_2(\beta)$$

4) $P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0)$ é estável se, para $\lambda > \lambda_\ell$,

$$\beta < \frac{-[\lambda Tb + (2\mu + \xi + \omega)]}{(Tb - 1)} = \beta_1(\lambda) \quad (2.4.4)$$

e

$$\beta < \frac{-[\lambda Tb + (\mu + \omega)] (\xi + \mu)}{(\xi + \mu) (Tb - 1) + X_2 (\xi - \omega) + \lambda Tb (Tb - 1)} = \beta_2(\lambda)$$

Como $\beta_2(\lambda) < \beta_1(\lambda)$, então P_4 é estável se $\beta < \beta_2(\lambda)$.

5) $P_7 = (X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb)$, onde todas as coordenadas do ponto são positivas, é estável para quaisquer valores de β e de λ que, simultaneamente, não satisfazem as desigualdades (2.4.1), (2.4.2), (2.4.3) e (2.4.4).

Como já foi observado, as desigualdades (2.4.1), (2.4.2), (2.4.3) e (2.4.4) dependem dos coeficientes de transmissão das doenças (β e λ), que além de serem os mais sensíveis, são também os parâmetros mais difíceis de serem estimados diretamente. Entretanto, os outros parâmetros podem ser obtidos do conhecimento epidemiológico com uma certa confiabilidade (discutimos a esse respeito no apêndice). Esses valores, que ao longo de todas as simulações numéricas permanecem fixos, são dados por:

- $\rho = 0,5$ (recuperação natural da TB = 2 anos)
- $\sigma = 0,05$ (reativação da TB = 20 anos)
- $\omega = 0,1$ (período de incubação da AIDS sem TB = 10 anos)
- $\xi = 0,2$ (período de incubação da AIDS com TB = 5 anos)
- $\theta = 0,05$ (taxa de letalidade por TB = 20 anos)
- $\alpha = 0,33$ (taxa de letalidade por AIDS = 3 anos)

Usando estes valores, e tomando as regiões limitadas por (2.4.1), (2.4.2), (2.4.3) e (2.4.4) (ou curvas fronteiras de equilíbrio), obtemos as regiões R_{et} , R_1 , R_3 , R_4 e R_7 onde os pontos P_{et} , P_1 , P_3 , P_4 e P_7 são respectivamente estáveis. Estas regiões serão chamadas de regiões de estabilidade dos respectivos pontos de equilíbrio, e são definidas por:

1) A região (R_{et}) onde o P_{et} é estável:

$$R_{et} = \{ (\beta, \lambda): \beta < \beta_\ell \text{ e } \lambda < \lambda_\ell \}$$

2) A região (R_1) onde P_1 é estável:

$$R_1 = \left\{ (\beta, \lambda): \beta > \beta_\ell, \lambda < \lambda_1(\beta) \text{ e } \lambda < \lambda_2(\beta) \right\}$$

3) A região (R_3) onde P_3 é estável:

$$R_3 = \left\{ (\beta, \lambda): \beta > \beta_\ell, \lambda > \lambda_2^*(\beta) = \lambda_1(\beta) \text{ e } \lambda < \lambda_3^*(\beta) = \lambda_2(\beta) \right\}$$

4) A região (R_4) onde P_4 é estável:

$$R_4 = \left\{ (\beta, \lambda): \beta < \beta_2(\lambda) \text{ e } \lambda > \lambda_\ell \right\}$$

5) A região (R_7) onde P_7 é estável, e que corresponde à região onde os pontos P_{et} , P_1 , P_3 e P_4 são simultaneamente instáveis.

$$R_7 = \left\{ (\beta, \lambda): \beta > \beta_2(\lambda) \text{ e } \lambda > \lambda_3^* = \lambda_2(\beta), \lambda > \lambda_\ell \text{ e } \beta > \beta_\ell \right\}$$

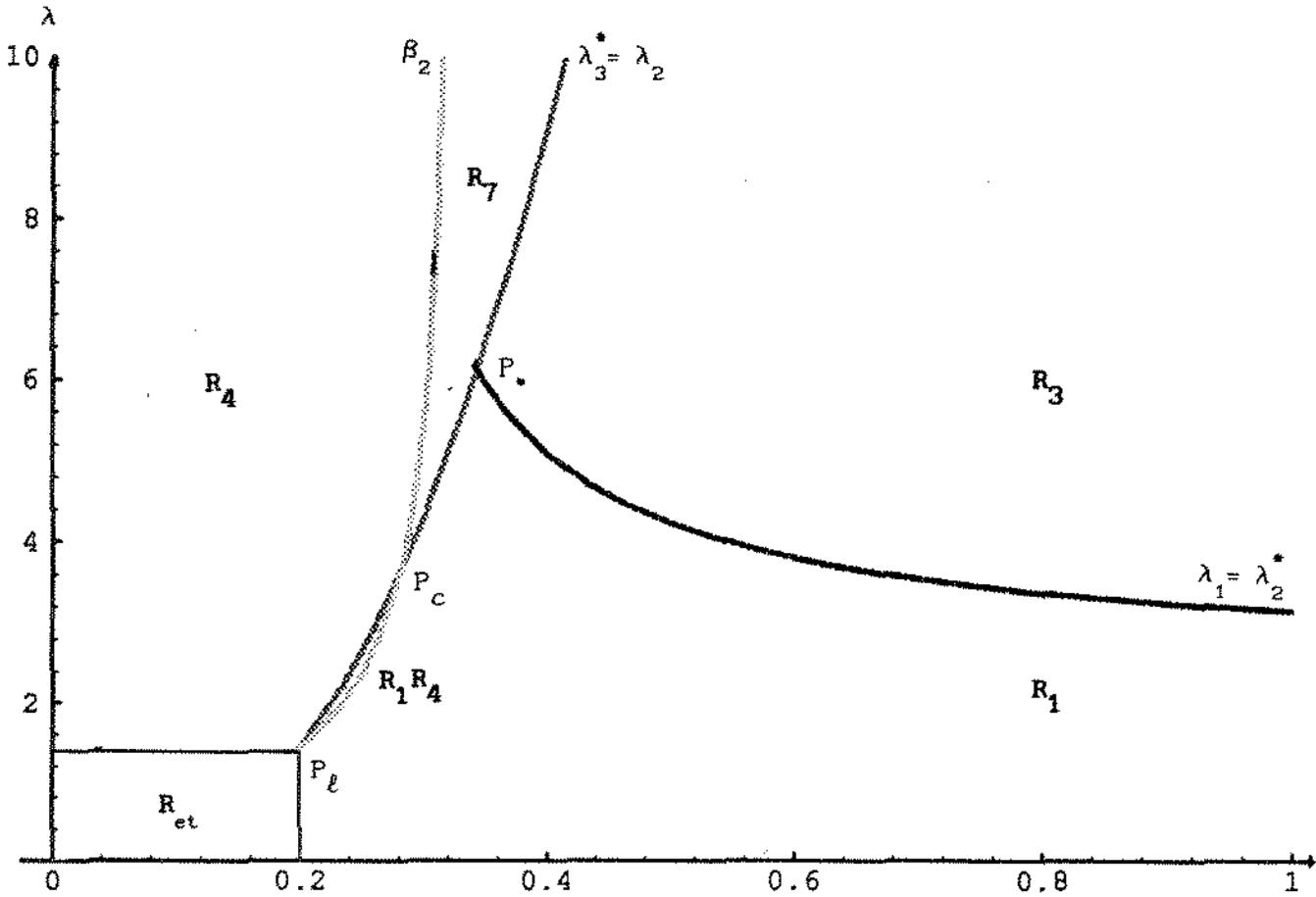
6) A região (R_1R_4) onde os pontos P_1 e P_4 são simultaneamente estáveis, e é dada pela intersecção das regiões R_1 e R_4 .

Como $\beta_2 \cap \lambda_2 \leq \lambda_2 \cap \lambda_1$, a região R_1R_4 é definida por:

$$R_1R_4 = \left\{ (\beta, \lambda): \beta < \beta_2(\lambda) \text{ e } \lambda < \lambda_2(\beta), \lambda > \lambda_\ell \text{ e } \beta > \beta_\ell \right\}$$

Salientamos que a existência da região R_1R_4 depende fortemente do valor atribuído ao parâmetro μ (tempo de permanência no presídio ou fluxo de saída do presídio).

Estas regiões de estabilidade acima definidas, podem ser melhor visualizadas através da FIG.6, que indica a relação entre os valores de β e λ para os quais cada um dos tipos de pontos de equilíbrio é estável.



$$P_\ell = (\beta_\ell, \lambda_\ell) = (0.2, 1.45)$$

$$P_c = (\beta_c, \lambda_c) = (0.280168, 3.60756)$$

$$P_* = (\beta_*, \lambda_*) = (0.342581, 6.1125)$$

FIGURA-6: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio biologicamente viáveis definidas pelos coeficientes de transmissão das doenças (β e λ). Os valores dos parâmetros são dados pela TABELA-A1 com $\mu = 0.1$ (tempo de permanência no presídio de 10 anos)

Antes de apresentarmos uma análise mais descritiva destas regiões de estabilidade vamos responder à pergunta do início deste capítulo:- será que só é estável o ponto que biologicamente é viável ?

Primeiramente, observamos que na região R_{et} o ponto P_{et} é estável, isto é, se β e λ pertencem a esta região, então as doenças serão extintas na população.

Em R_4 , o ponto P_4 é estável e temos a TB prevalecendo na população. Em R_1 , o ponto P_1 é estável e AIDS sem TB prevalece na população. Em R_3 , P_3 é estável, e portanto AIDS com TB existirá na população. Por fim, na região R_7 , onde P_7 é estável, a população será composta por todas as variáveis de estado no horizonte (ou equilíbrio).

Nos parágrafos (2.2) e (2.3) observou-se que, desde que $\beta > \beta_\ell$ e $\lambda > \lambda_\ell$, todos esses pontos, com suas respectivas condições de estabilidade, são biologicamente viáveis. Vale ressaltar que o ponto P_3 é aceitável biologicamente pelas hipóteses do MATB:- os indivíduos aidéticos (A e Atb) estão isolados e todos os casos de TB ativa são infecciosas. Sendo assim, os indivíduos do compartimento Atb transmitem a infecção por TB aos indivíduos do compartimento A e portanto, é natural obtermos condições de estabilidade para tal ponto.

Mostramos ainda que os pontos: $P_2 = (0, 0, 0, 0, A, Atb)$ e

$$P_5 = (X_2, Tb, 0, 0, A, Atb)$$

onde $Atb = - \frac{(\mu + \alpha)}{\lambda}$, são instáveis.

De forma análoga, verificamos também que o ponto do tipo $P_6 = (X_2, Tb, Y_1, 0, A, Atb)$, onde as coordenadas Tb , Y_1 e Atb são negativas, também é instável. Os cálculos não foram apresentados, por economia de linguagem e por este ponto ser biologicamente inviável.

As regiões de estabilidade são definidas somente para pontos de equilíbrio biologicamente viáveis, e que são exatamente os pontos que podem ser estáveis em nosso modelo MATB.

A partir de agora, faremos uma análise mais descritiva das regiões de estabilidade.

Inicialmente, observamos que nas regiões: R_{et} , $(R_1 - R_1 R_4)$, R_3 , $(R_4 - R_1 R_4)$ e R_7 , com o modelo MATB, a estabilidade de cada ponto de equilíbrio não depende das condições iniciais. E na região $R_1 R_4$, onde pontos P_1 e P_4 são simultaneamente estáveis, o MATB depende das

condições iniciais (observação testada numericamente).

Nas regiões onde o *MATB* não depende das condições iniciais, quaisquer que sejam os valores do par (β, λ) pertencente à uma determinada região de estabilidade, somente o ponto correspondente à esta região é estável. Por exemplo, se β e λ satisfazem as condições de $R_1 - R_1 R_4$, obtemos P_1 estável e os pontos P_{et} , P_i ($i=2,3,4,5,6,7$) instáveis. Todos esses tipos de pontos foram determinados analiticamente nos *Bioteoremas 2.1, 2.2, 2.3*.

Na região $R_1 R_4$, isso não acontece. Existem "bacias de atração" dos pontos P_1 e P_4 . Isto significa que se é dada uma condição inicial para o *MATB* onde só temos indivíduos HIV^+ (Y_1) e indivíduos aidéticos (A), a solução converge para o ponto P_1 ; uma condição inicial com indivíduos suscetíveis com o bacilo da *TB* (X_2) e indivíduos com *TB* doença (*TB*) implica numa solução convergente para P_4 . Mais que isso, qualquer condição inicial onde predominem indivíduos com *TB* ou indivíduos aidéticos, a solução converge para o ponto P_4 ou P_1 , respectivamente.

Assim, dependendo da condição inicial, em $R_1 R_4$ podemos ter P_1 ou P_4 estável, para um mesmo valor de β e de λ . Salientamos, ainda, que somente os pontos P_1 e P_4 podem ser estáveis na região $R_1 R_4$. (*Bioteorema 2.4*)

É importante ressaltar que as regiões de estabilidade dependem dos valores dos parâmetros dados pela TABELA-A1 (apêndice) e que até agora foram mantidos constantes. Que, evidentemente, para outros valores destes parâmetros obtemos diferentes regiões de estabilidade para os tipos de pontos biologicamente viáveis do *MATB*. E que a análise feita anteriormente no parágrafo (2.3) é baseada na variação dos parâmetros mais difíceis de serem estimados, β e λ , os quais estão também entre os mais sensíveis (cf. apêndice).

Diante disto, e em continuidade ao que já foi feito, podemos através de simulações numéricas verificar como se comportam as regiões de estabilidade se considerarmos o parâmetro μ variável, desde que ele é o único parâmetro relativamente sensível para todas as variáveis do modelo *MATB* (cf. apêndice). Do ponto de vista epidemiológico isto é muito significativo, pois μ representa o fluxo de saída do presídio ($1/\mu$ é o tempo médio de permanência no presídio por cumprimento de pena ou mortalidade natural), e parece óbvio que, quanto maior o tempo de

permanência dos indivíduos no presídio, mais fácil torna-se a transmissão das doenças.

Neste contexto, verificamos que a região R_1R_4 é a que mais se transforma com a variação do parâmetro μ .

A região R_1R_4 é limitada pelas curvas $\beta < \beta_2(\lambda)$ e $\lambda < \lambda_2(\beta)$ dadas pelas expressões (2.4.4) e (2.4.2), respectivamente. Tais curvas são côncavas no plano- $\beta\lambda$ e têm somente dois pontos de intersecção quando $\lambda \geq \lambda_\ell$ e $\beta \geq \beta_\ell$ (cf. FIG.6): $P_\ell = (\beta_\ell, \lambda_\ell)$ e $P_c = (\beta_c, \lambda_c)$

Observações:

2.4.1) Para todo $\mu > 0$, $\beta_2(\lambda_\ell) = \beta_\ell$ e $\lambda_2(\beta_\ell) = \lambda_\ell$ o que implica que o ponto $P_\ell = (\beta_\ell, \lambda_\ell)$ pertence às fronteiras das regiões R_{et} , R_1 , R_4 e R_1R_4 .

De fato, quando $\lambda = \lambda_\ell$, temos:

$$Tb = \frac{\lambda\sigma - \sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta)}{\lambda(\sigma+\rho+\mu+\theta)} = 0 \text{ e como } X_2 = \frac{(\rho+\mu+\theta)}{\sigma} Tb, \text{ então } X_2 = 0.$$

Portanto,

$$\beta_2(\lambda_\ell) = \frac{-(\mu+\omega)(\xi+\mu)}{-(\xi+\mu)} = (\mu+\omega) = \beta_\ell$$

Por outro lado, quando $\beta = \beta_\ell$, temos que

$$A = \frac{\beta\omega - \omega(\mu+\omega)}{\beta(\mu+\omega+\alpha)} = 0 \text{ e sendo } Y_1 = \frac{(\mu+\alpha)}{\omega} A, \text{ então } Y_1 = 0.$$

Assim,

$$\lambda_2(\beta_\ell) = \frac{\sigma(\mu+\theta) + \mu(\rho+\mu+\theta)}{\sigma} = \lambda_\ell$$

ou seja, o ponto limiar $P_\ell = (\beta_\ell, \lambda_\ell)$ é um ponto de intersecção das curvas β_2 e λ_2 que delimitam a região R_1R_4 .

Observe também que, como o valor das coordenadas de P_4 e de P_1 são nulas, quando $\lambda = \lambda_\ell$ e $\beta = \beta_\ell$ respectivamente, então o único ponto de equilíbrio que existe em $P_\ell = (\beta_\ell, \lambda_\ell)$ é o ponto de equilíbrio trivial P_{et} .

2.4.2) A condição necessária e suficiente para que exista a região $R_1 R_4$ é que $\beta_c > \beta_\ell$ e $\lambda_c > \lambda_\ell$.

Uma análise numérica desta condição mostra-nos que existe um valor $\bar{\mu}$ tal que $P_\ell(\beta_\ell(\bar{\mu}), \lambda_\ell(\bar{\mu})) = P_c(\beta_c(\bar{\mu}), \lambda_c(\bar{\mu}))$, ou seja, se $\mu \geq \bar{\mu}$ então a região $R_1 R_4$ desaparece. Para os valores dos outros parâmetros dados pela TABELA-A1, tem-se $\bar{\mu} \cong 0,3$ (cf. FIG. 12) o que equivale a um tempo médio de permanência no presídio de aproximadamente 3,3 anos.

Na TABELA-1 temos os valores das coordenadas de P_ℓ e P_c para valores de μ entre 0,01 e 0,4 (permanência de 100 a 2,5 anos).

$\mu = 0,01$ (FIG. 7) $\begin{cases} P_\ell = (0,11, 0,172) \\ P_c = (0,223119, 2,85733) \end{cases}$	$\mu = 0,20$ (FIG. 11) $\begin{cases} P_\ell = (0,3, 3,25) \\ P_c = (0,340721, 4,49596) \end{cases}$
$\mu = 0,05$ (FIG. 8) $\begin{cases} P_\ell = (0,15, 0,7) \\ P_c = (0,248887, 3,1834) \end{cases}$	$\mu = 0,25$ (FIG. 12) $\begin{cases} P_\ell = (0,35, 4,30) \\ P_c = (0,370241, 4,95675) \end{cases}$
$\mu = 0,10$ (FIG. 9) $\begin{cases} P_\ell = (0,2, 1,45) \\ P_c = (0,280168, 3,60756) \end{cases}$	$\mu = 0,30$ (FIG. 13) $\begin{cases} P_\ell = (0,4, 5,45) \\ P_c = (0,39934, 5,42735) \end{cases}$
$\mu = 0,15$ (FIG. 10) $\begin{cases} P_\ell = (0,25, 2,3) \\ P_c = (0,310726, 4,04582) \end{cases}$	$\mu = 0,40$ (FIG. 14) $\begin{cases} P_\ell = (0,5, 8,05) \\ P_c = (0,456427, 6,39576) \end{cases}$

TABELA-1

2.4.3) As coordenadas de P_ℓ crescem com μ e portanto a possibilidade de erradicação das doenças no presídio é proporcional ao valor de μ (quanto menor o tempo de permanência no presídio, maior será a região R_{et} de estabilidade do ponto P_{et}).

2.4.4) O aumento de μ , com $\beta > \beta_\ell$ e $\lambda > \lambda_\ell$, propicia também uma diminuição da região R_7 onde AIDS e TB coexistem. As regiões R_1 e R_4 aumentam e R_3 diminui. Em termos epidemiológicos isto significa que quanto menor o tempo de permanência dos indivíduos no presídio, menor será a possibilidade das doenças coexistirem, isto é, existe uma forte interação negativa entre as duas infecções no hospedeiro.

2.4.5) Uma visão geométrica deste fenômeno de interação entre as duas infecções, pode ser vista através das figuras (FIG.7,8,9,10,11,12,13,14) que se seguem.

Os gráficos da parte superior destas figuras representam as regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio biologicamente viáveis, de acordo com a variação crescente do parâmetro μ ($0,01 \leq \mu \leq 0,40$).

A região $R_1 R_4$ de cada uma dessas regiões de estabilidade é ampliada para podermos ter uma melhor visualização do quanto $R_1 R_4$ diminui, de acordo com o valor crescente do parâmetro μ . Tal região é dada pelos gráficos inferiores das figuras correspondentes. Observe que quando $\mu = 0,30$ (FIG.12) temos que $P_\ell (\beta_\ell(\mu), \lambda_\ell(\mu)) \cong P_c (\beta_c(\mu), \lambda_c(\mu))$ e a região $R_1 R_4 = \phi$.

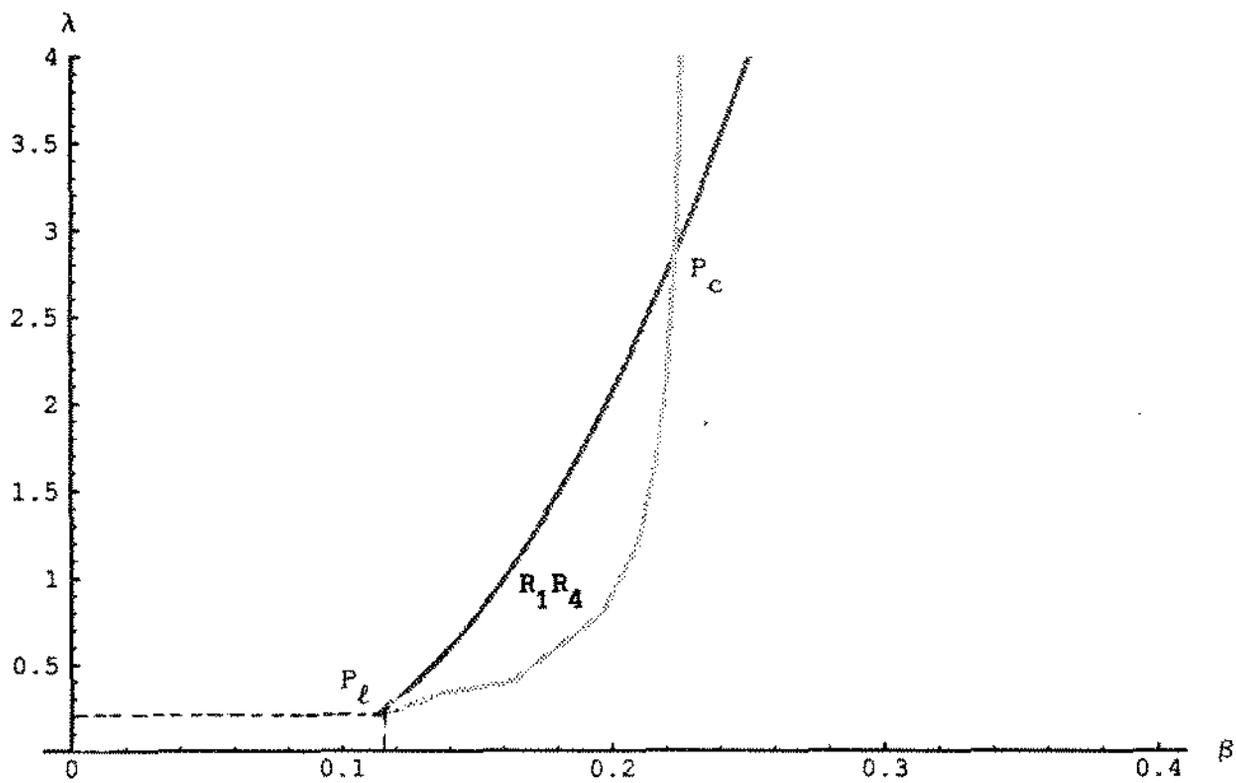
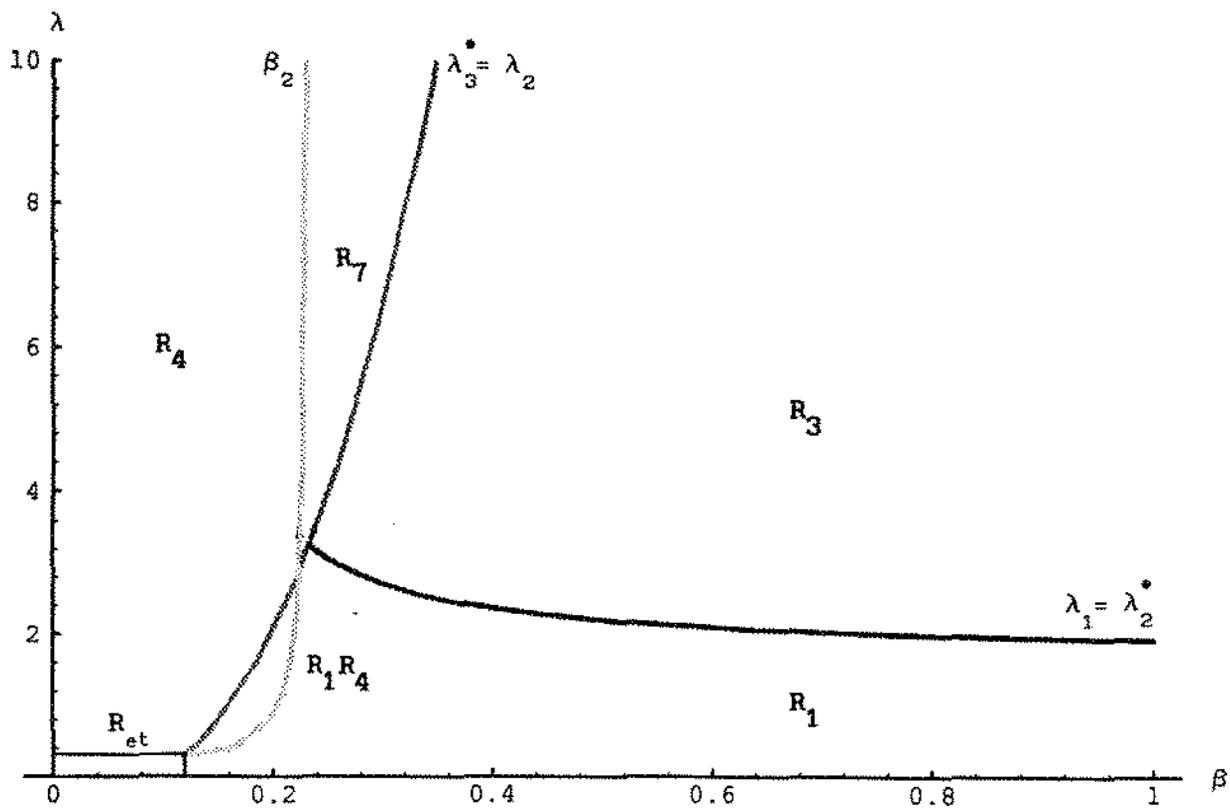


FIGURA 7: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região $R_1 R_4$ ampliada ($\mu = 0.01$)

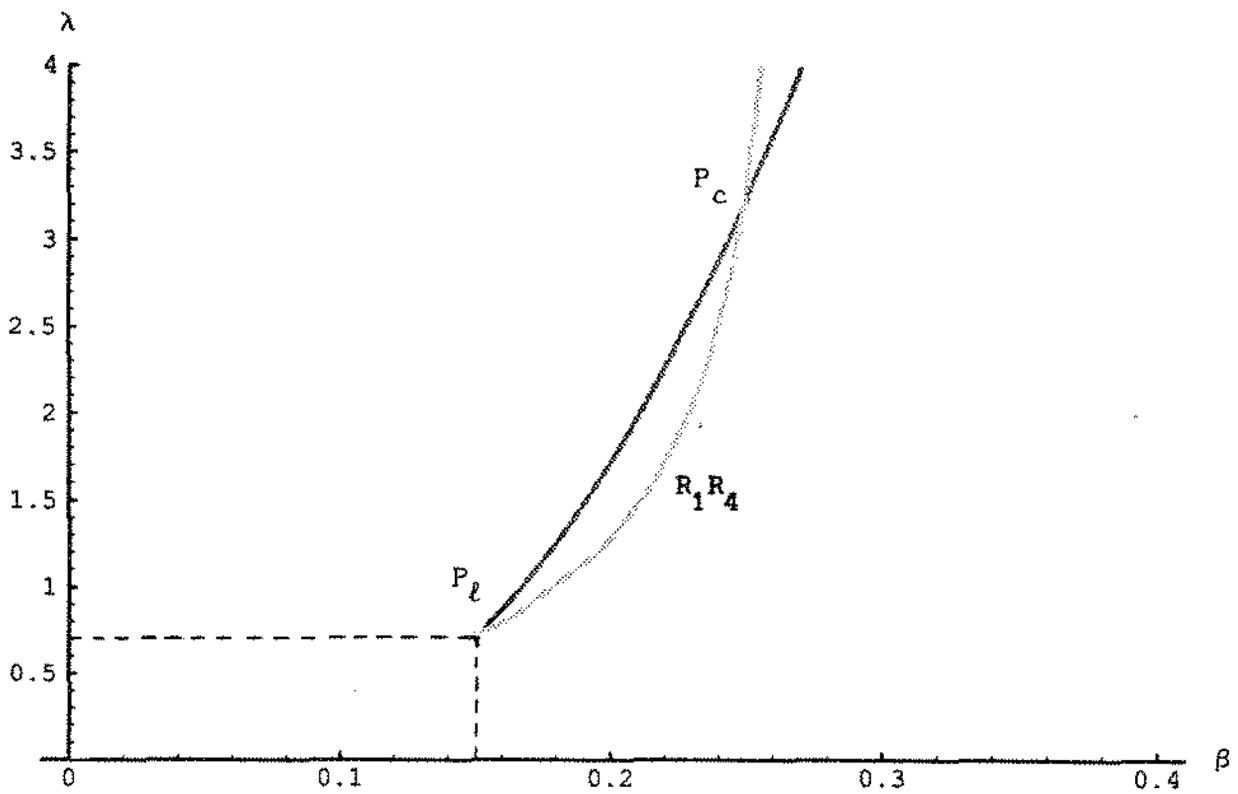
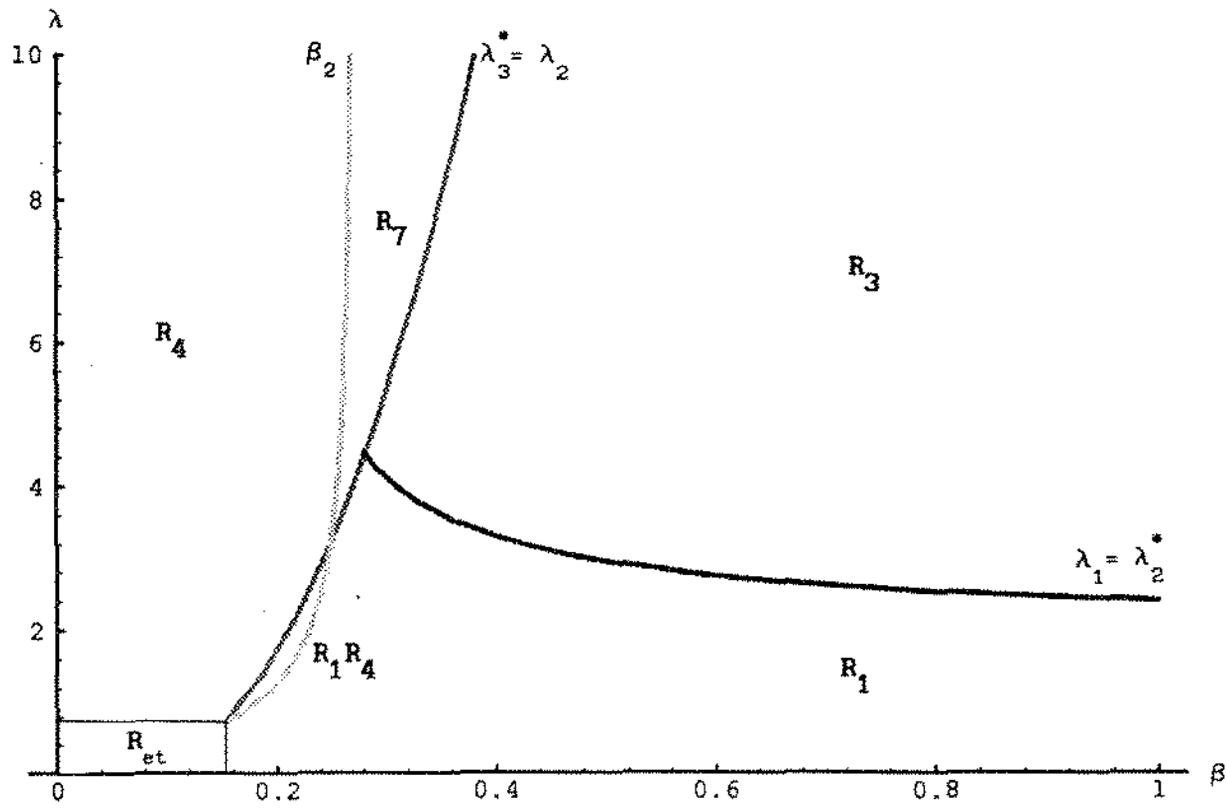


FIGURA 8: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região $R_1 R_4$ ampliada ($\mu = 0.05$)

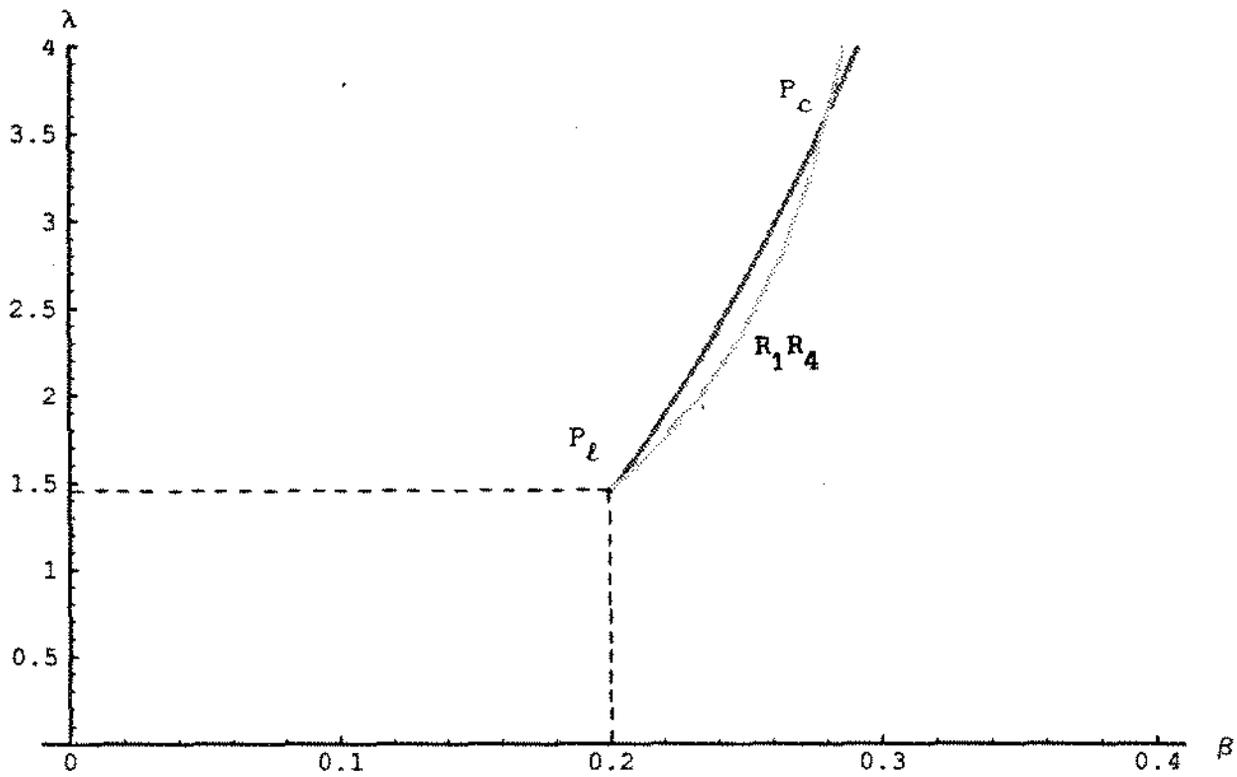
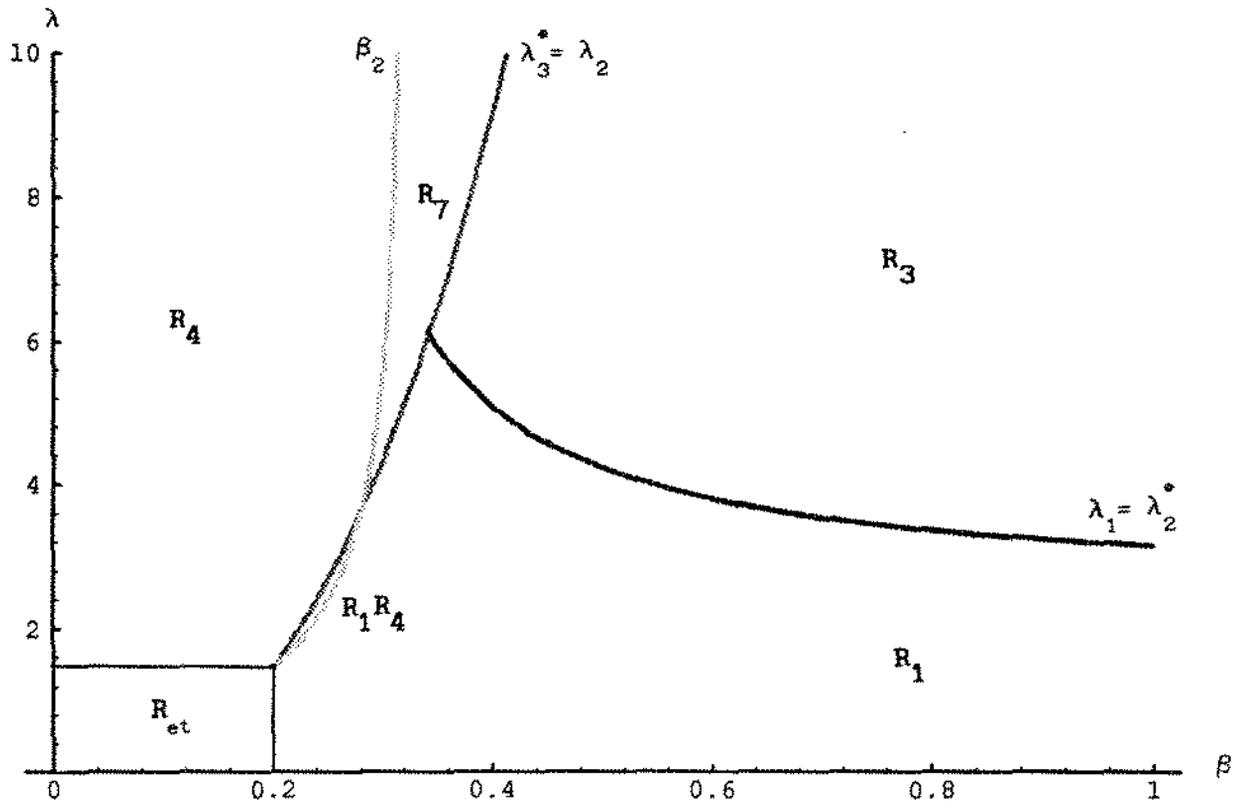


FIGURA 9: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região $R_1 R_4$ ampliada ($\mu = 0.10$)

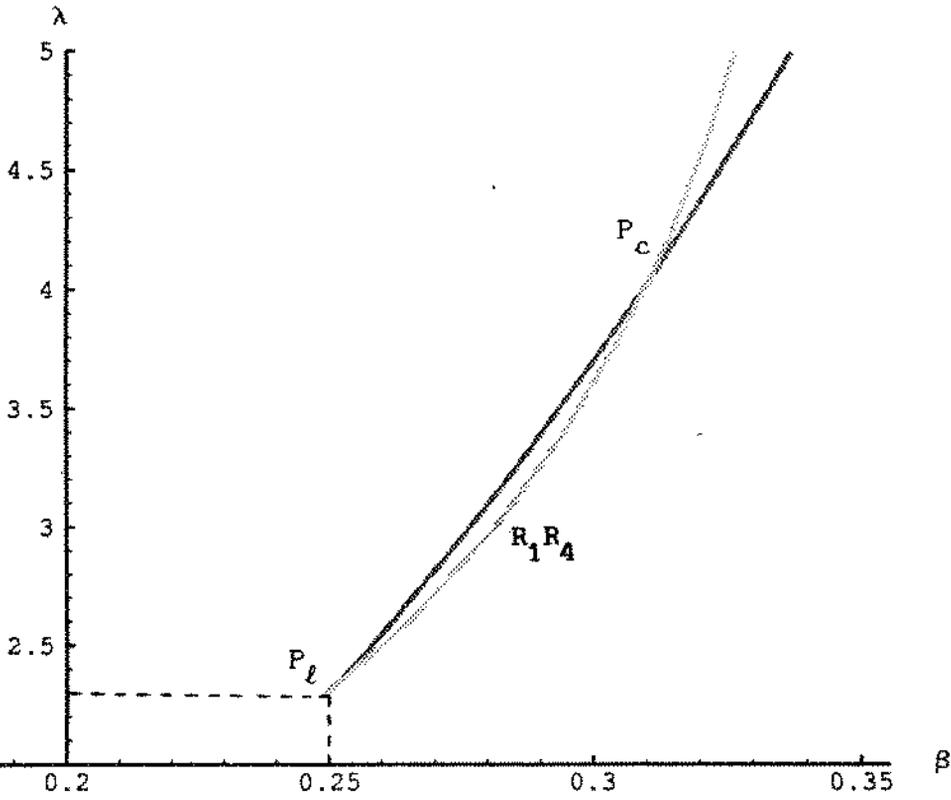
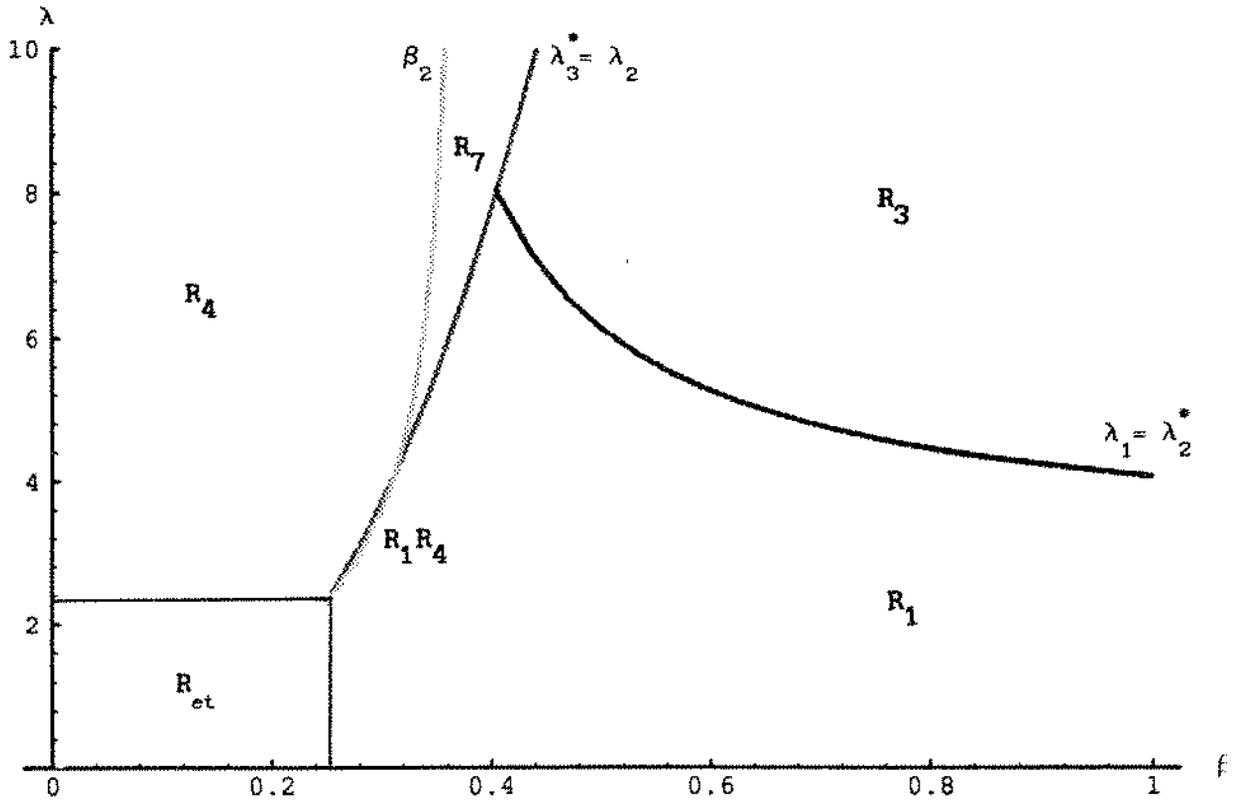


FIGURA 10: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região $R_1 R_4$ ampliada ($\mu = 0.15$)

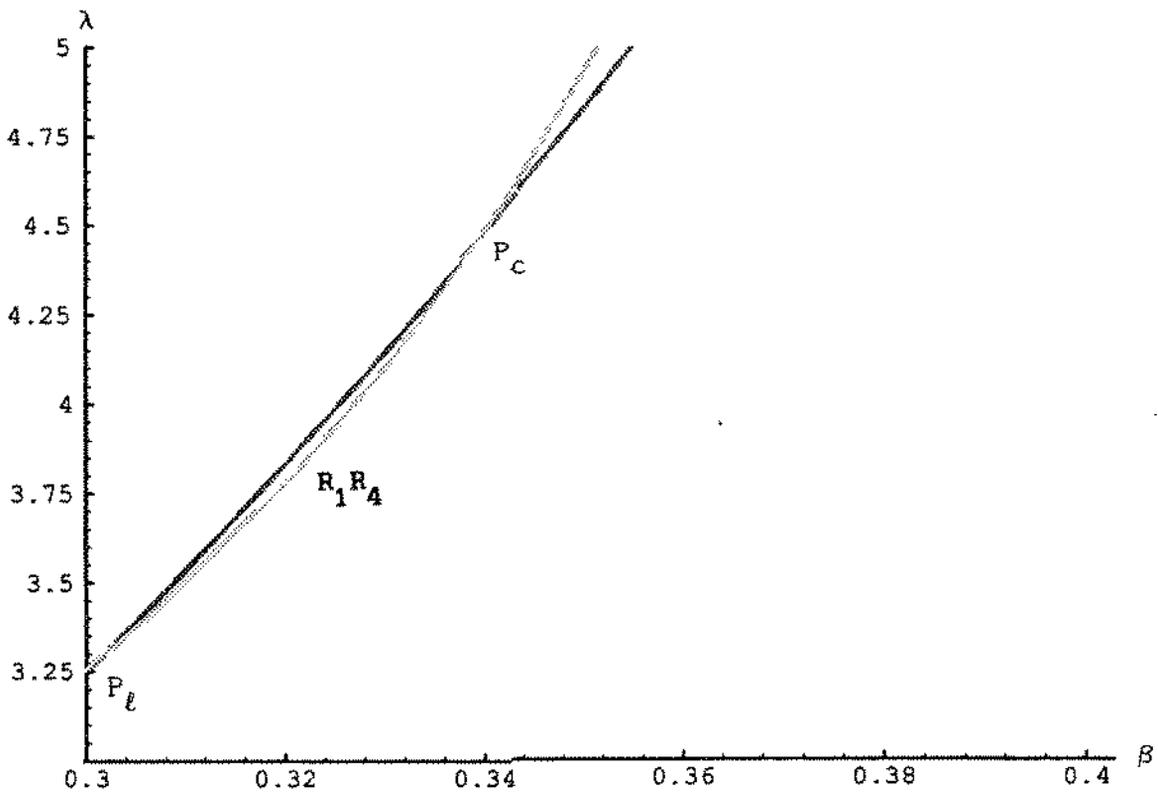
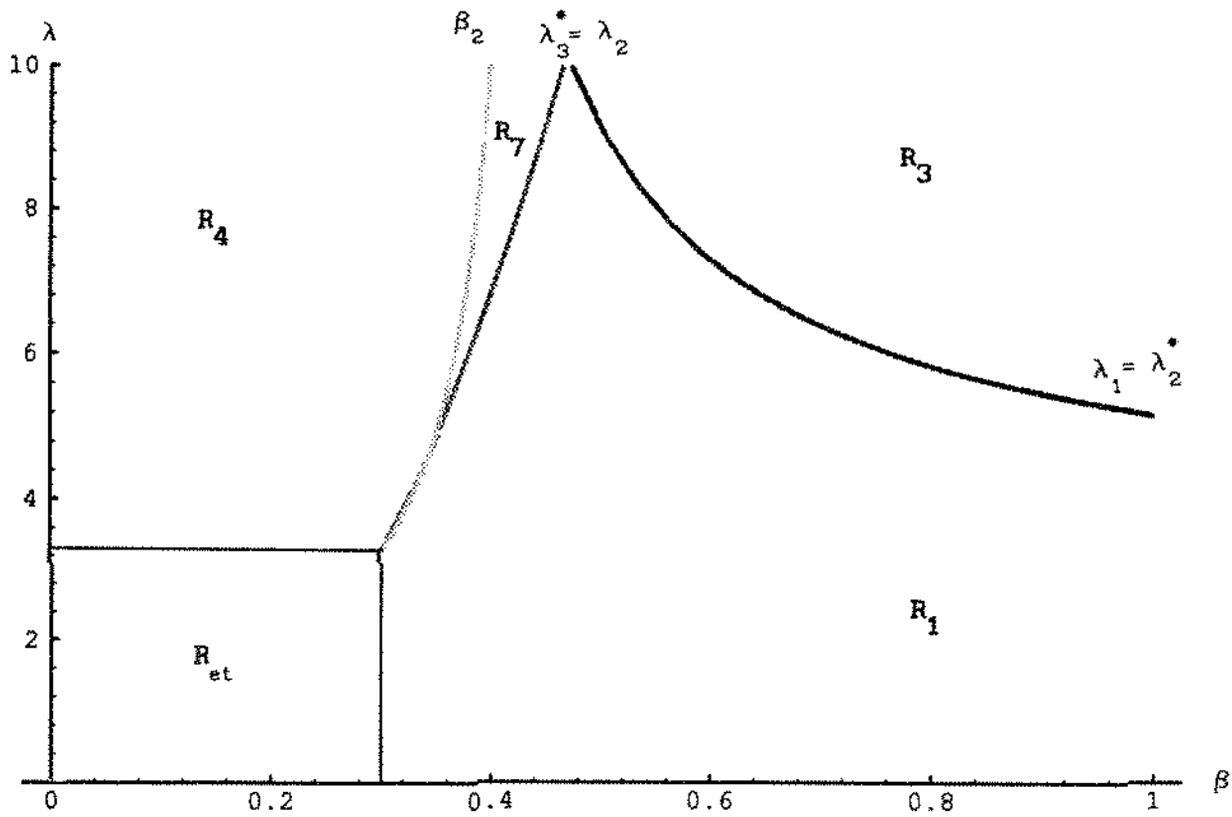


FIGURA 11: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região $R_1 R_4$ ampliada ($\mu = 0.20$)

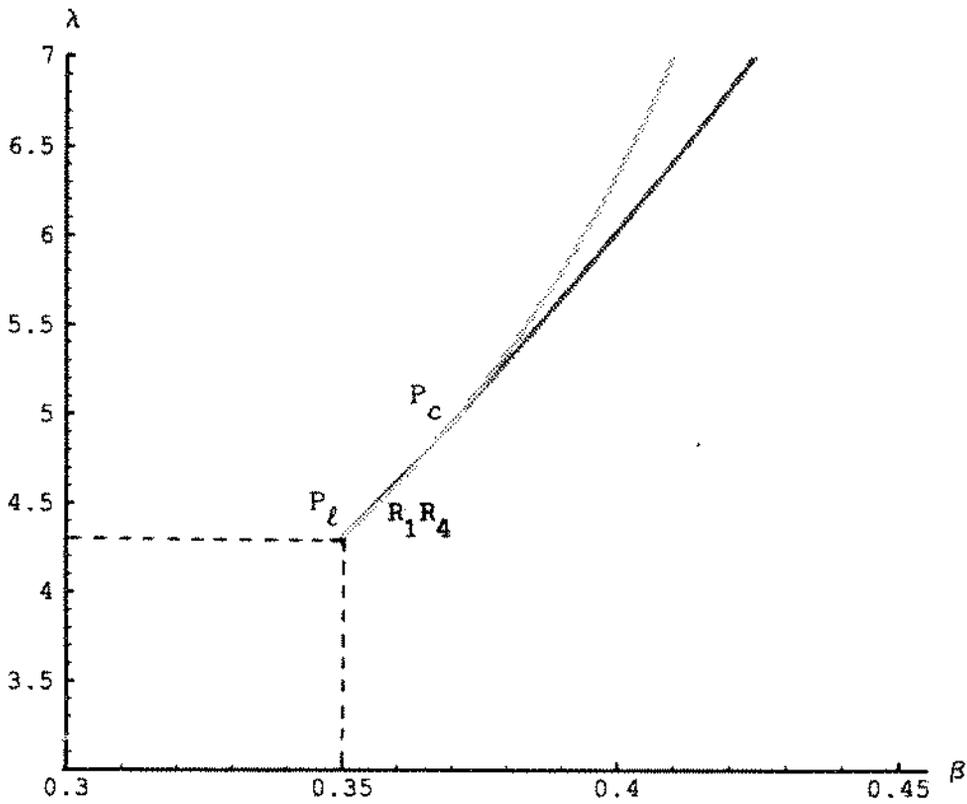
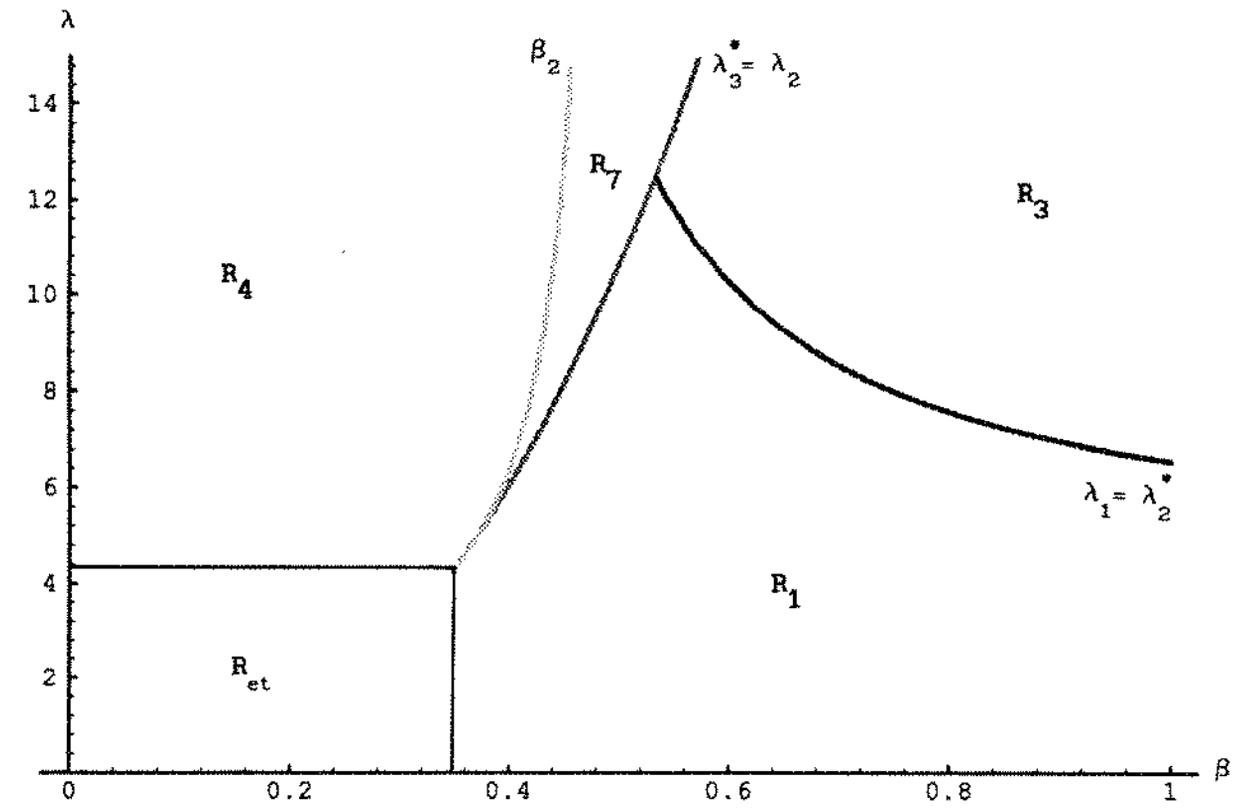


FIGURA 12: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região R_1, R_4 ampliada ($\mu = 0.25$)

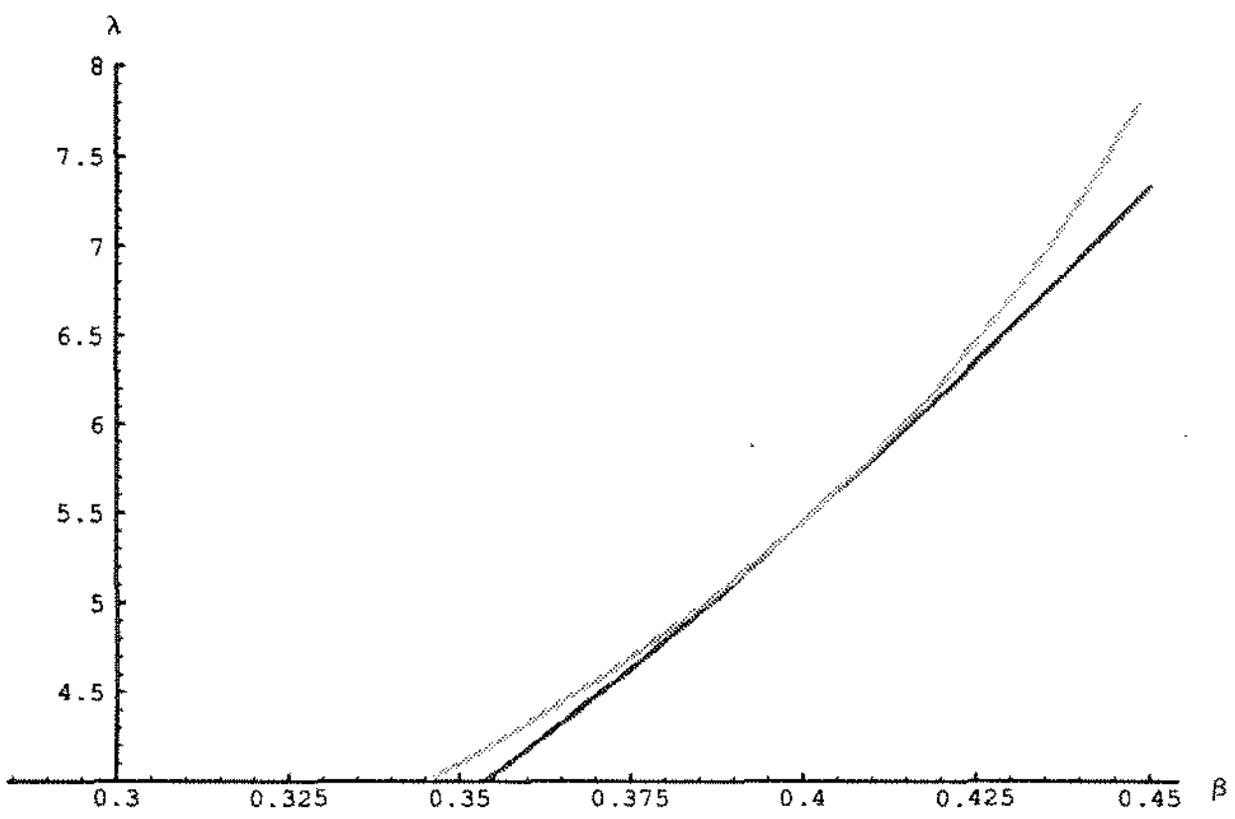
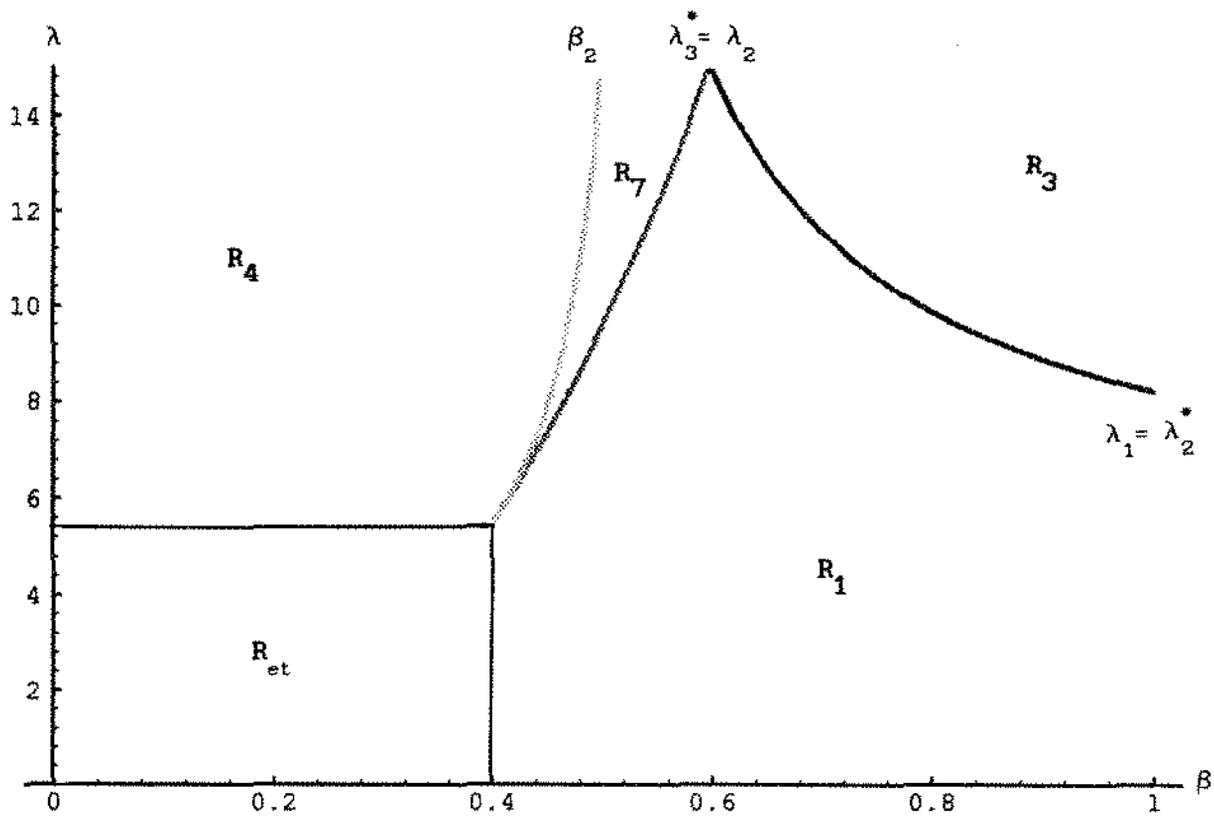


FIGURA 13: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região $R_1 R_4$ ampliada ($\mu = 0.30$)

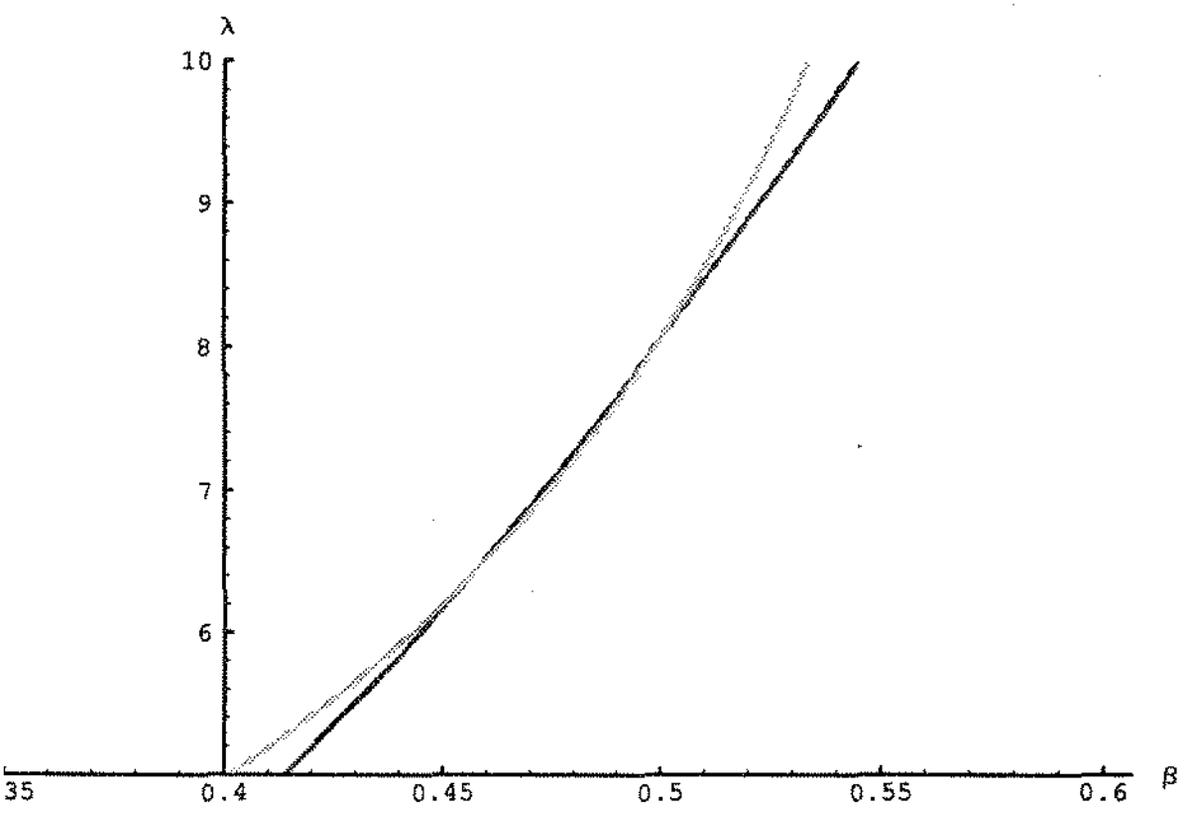
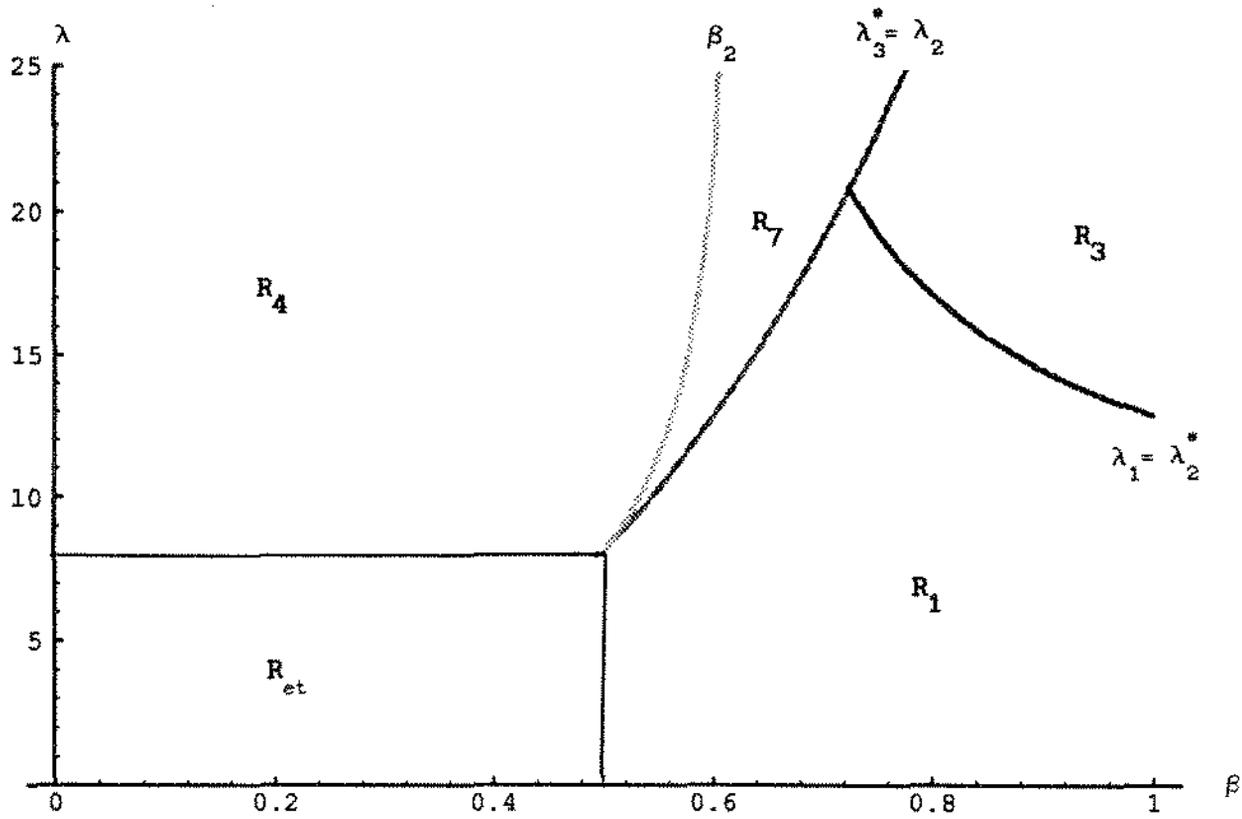


FIGURA 14: Regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrios biologicamente viáveis e região $R_1 R_4$ ampliada ($\mu = 0.40$)

2.5. CURVAS DE BIFURCAÇÕES

As curvas que delimitam as regiões de estabilidade estudadas no parágrafo anterior (2.4) são, geralmente, condições de bifurcação para os pontos de equilíbrio viáveis. Existe uma mudança na estrutura qualitativa do *MATB* quando os parâmetros β e λ variam, mantendo todos os outros parâmetros constantes (FIG.6):-

(1) Quando $\beta < \beta_\ell$ e $\lambda < \lambda_\ell$ (região R_{et}) o ponto $P_{et} = (0,0,0,0,0,0)$ é assintoticamente estável e ambas as doenças se extinguem na população. Da análise de estabilidade do *MATB* no P_{et} , observamos que existem dois autovalores nulos quando $\beta = \beta_\ell$ e $\lambda = \lambda_\ell$ ou um autovalor nulo se $\beta = \beta_\ell$ ou $\lambda = \lambda_\ell$ (cf.2.1.1 e 2.1.2). Portanto, no ponto P_ℓ e nas fronteiras da R_{et} nada podemos afirmar a respeito da estabilidade do P_{et} .

(2) Se $\beta > \beta_\ell$ e $\lambda < \lambda_\ell$ temos o ponto P_1 estável e o ponto P_{et} instável. A curva dada por $C_1 = \{ (\beta, \lambda) : \beta = \beta_\ell \text{ e } 0 < \lambda < \lambda_\ell \}$ determina uma condição de bifurcação para os pontos P_1 e P_{et} .

(3) Analogamente, a curva $C_2 = \{ (\beta, \lambda) : 0 < \beta < \beta_\ell \text{ e } \lambda = \lambda_\ell \}$ determina uma condição de bifurcação para os pontos P_4 e P_{et} .

Observamos que sobre as fronteiras da região R_{et} dadas pelas curvas C_1 e C_2 e numa vizinhança delas, o modelo *MATB* depende das condições iniciais.

Quando $\beta = \beta_\ell$, as condições de estabilidade para o ponto P_1 não são definidas (cf. Biotorema 2.4). Da mesma forma, quando $\lambda = \lambda_\ell$, as condições de estabilidade para o ponto P_4 também não são definidas (cf. Biotorema 2.4). Mais que isso, quando $\beta = \beta_\ell$ e $\lambda = \lambda_\ell$, as coordenadas de P_1 e P_4 são nulas, donde $P_1 = P_4 = P_{et}$ (cf. Obs 2.4.1).

Temos que não só as fronteiras da região R_{et} do modelo *MATB* determinam condições de bifurcação, como também o ponto $P_\ell = (\beta_\ell, \lambda_\ell)$ é um ponto de bifurcação.

Além disso, numa vizinhança $V(P_\ell)$, podemos ter a estabilidade de um dos pontos P_{et} , P_1 ou P_4 , dependendo da condição inicial do *MATB*.

(4) Se $\beta > \beta_2$ e $\lambda > \lambda_2$ podemos ter os pontos P_1 , P_3 , P_4 ou P_7 estáveis.

(a) Se $(\beta, \lambda) \in R_1 R_4$ temos o ponto P_1 ou P_4 estável, dependendo das condições iniciais do *MATB*.

Biologicamente, quando β e λ pertencem a essa região parece que existe uma competição forte entre *AIDS* e *TB* no presídio e, dependendo da condição inicial do *MATB*, a prevalência de uma delas deve acontecer na população.

Esta competição em $R_1 R_4$ existirá até que $(\beta, \lambda) = (\beta_c, \lambda_c)$. Neste ponto e próximo dele, os valores de β e de λ são tais que novos indivíduos surgem: a competição foi tanta que indivíduos tuberculosos entraram em contacto com indivíduos aidéticos e indivíduos HIV^+ , e transmitiram a infecção por *TB*, surgindo os HIV^+ com *TB* latente e indivíduos aidéticos com *TB* doença (Y_2 e *Atb*).

Sabemos que um sistema de EDO (linear ou não linear) é totalmente determinístico se, dada as condições iniciais, o sistema converge sempre para um mesmo ponto. No caso linear isto sempre ocorre. No não linear, pode haver uma "quebra de lei". Quando o sistema não linear depende das condições iniciais, isto é, se uma dada configuração inicial levar o equilíbrio para um ponto, e outra configuração levar para outro, então têm-se caos determinístico. É caos determinístico, porque o equilíbrio é sempre o mesmo para uma dada condição inicial.

Portanto, $R_1 R_4$ é uma região de caos determinístico.

E como nas suas fronteiras β_2 e λ_2 o *MATB* também depende da condição inicial, estas fronteiras são também de bifurcação. Além disso, o ponto $P_c = (\beta_c, \lambda_c)$ é o ponto de intersecção das curvas β_2 e λ_2 , onde elas têm um valor crítico para a região R_7 existir.

Note que no ponto $P_c = (\beta_c, \lambda_c)$ não temos só um valor mínimo do par (β, λ) para a existência de P_7 ; mas, temos um valor onde existe uma mudança na estrutura qualitativa do modelo. Neste ponto, dependendo da condição inicial do *MATB*, dois pontos são simultaneamente estáveis: P_7 e um outro ponto (do tipo P_7) que não é biologicamente viável. Esse ponto apresenta algumas coordenadas negativas, e como no caso de P_7 , também só é possível determiná-lo numericamente.

Portanto, o ponto $P_c = (\beta_c, \lambda_c)$ também é ponto de bifurcação.

Como em $P_\ell = (\beta_\ell, \lambda_\ell)$, numa vizinhança $V(P_c)$ o sistema deixa de ter uma estrutura estável para pequenas variações desses parâmetros. É também uma vizinhança onde o *MATB* depende da condição inicial. Nela, além dos três pontos de equilíbrio não triviais (P_1, P_4 e P_7) poderem ser estáveis, existem outros pontos estáveis, mas que não são biologicamente viáveis. Estes pontos, que são do tipo P_7 , têm algumas das coordenadas negativas, e como já foi dito, não foi possível determiná-los analiticamente. Podemos dizer que numa vizinhança de $P_c = (\beta_c, \lambda_c)$, tudo pode acontecer.

De qualquer forma, não só R_1R_4 , mas também uma pequena vizinhança $V(P_c)$ podem ser consideradas regiões de caos determinístico. Talvez, tanto λ como β , tenham atingido novamente os valores limiares críticos de coexistência simultânea das doenças no mesmo hospedeiro. Infelizmente, não pudemos demonstrar tais fatos analiticamente. Apenas fazemos interpretações das simulações numéricas.

(b) Se $(\beta, \lambda) \in R_1$ temos o ponto P_1 estável. Se, com β fixo, tomamos λ crescente, então λ pode atingir outro valor limiar (cf.2.3.9), tal que para λ suficientemente grande, a infecção por *TB* começa a existir. E temos, então, P_3 estável.

Diferentemente das fronteiras de R_1R_4 , a passagem de P_1 para P_3 é contínua e pode ser demonstrada através da seguinte Bioproposição:

Bioproposição 2.5.1: A transição entre as regiões R_1 e R_3 é contínua para cada β fixo, $\beta > \beta_$*

Dem: Temos que a fronteira entre R_1 e R_3 é dada por:

$$\lambda = \lambda_2^* = \lambda_1 = \frac{\beta (\mu + \alpha + \omega) (\mu + \alpha + \theta)}{\omega [\beta - (\mu + \omega)]}$$

onde λ é decrescente em β e admite uma inversa $\beta(\lambda) = \beta_2^*$, também decrescente.

Devemos então mostrar que:

$$\lim_{\lambda \rightarrow \lambda_{2+}^*} P_3 = P_1 \quad \text{e} \quad \lim_{\lambda \rightarrow \lambda_{2-}^*} P_1 = P_3, \quad \beta > \beta_*$$

que neste caso, é equivalente à:

$$\lim_{\beta \beta_{2-}}^* P_3 = P_1 \quad \text{e} \quad \lim_{\beta \beta_{2+}}^* P_1 = P_3$$

Devemos mostrar que cada coordenada de $P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb)$ converge para a respectiva coordenada de $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$.

Mostraremos somente para uma das coordenadas pois o procedimento é análogo para as outras. Sejam,

$$A = \frac{\mu + \alpha + \theta}{\lambda} \quad \text{a coordenada de } P_3 \text{ em } R_3 \text{ e}$$

$$A_1^* = \frac{\omega [\beta - (\mu + \omega)]}{\beta(\omega + \mu + \alpha)} \quad \text{a coordenada de } P_1 \text{ em } R_1$$

então

$$\lim_{\lambda \lambda_{2+}}^* A = \lim_{\lambda \lambda_{2+}}^* \frac{(\mu + \alpha + \theta) \omega [\beta - (\mu + \omega)]}{\beta(\mu + \alpha + \theta + \omega)(\mu + \alpha) + \beta\omega\theta} = \frac{\omega [\beta - (\mu + \omega)]}{\beta(\omega + \mu + \alpha)} = A_1^*$$

Reciprocamente, temos que

$$\lim_{\beta \beta_{2-}}^* A = A_2^* \quad \text{com} \quad A = \frac{\omega [\beta - (\mu + \omega)]}{\beta(\omega + \mu + \alpha)} \quad \text{a coordenada de } P_1 \text{ em } R_1$$

$$\text{e} \quad A_2^* = \frac{\mu + \alpha + \theta}{\lambda} \quad \text{a coordenada de } P_3 \text{ em } R_3$$

■

Obs 2.5.1: os mesmos argumentos podem ser usados para as outras coordenadas.

(c) Analisemos, agora, para a região R_7 . Aqui temos uma outra fronteira $\lambda_2 = \lambda_3^*$ e na vizinhança dessa fronteira o *MATB* também deixa de ter uma estrutura qualitativamente estável. Para qualquer λ fixo pertencente a R_3 , e β decrescente, parece natural o fato dos parâmetros atingirem outro limiar (cf. 2.3.11), onde a *TB* começa também a prevalecer na população. E as duas infecções começam a coexistir no mesmo hospedeiro (R_7). Mas se β continua decrescendo, na fronteira limiar (β_2) (cf. 2.3.15) novamente o *MATB* deixa de ter uma estrutura estável e a *TB* prevalece sobre a *AIDS*. O que foi dito sobre as fronteiras β_2 e λ_2 em $R_1 R_4$ também vale neste caso, embora os pontos sejam outros.

(d) Já fizemos β decrescer até o ponto onde TB prevalece sobre a AIDS (R_4). Façamos agora λ decrescente, com (β, λ) pertencente a R_4 . Observando a FIG.6 temos três casos, dependendo do valor de β : (1) para $\beta > \beta_c$ e $\lambda > \lambda_c$ podemos atingir novamente R_7 e depois R_1 . (2) para $\beta_\ell < \beta < \beta_c$ podemos atingir $R_1 R_4$ e depois R_1 ou então (3) se $\beta < \beta_\ell$ e $\lambda < \lambda_\ell$, para R_{et} onde obtemos novamente a população inteiramente sadia.

E todos esses três casos já foram discutidos anteriormente.

Obs 2.5.2: Existe também um ponto de intersecção $P_* = (\beta_*, \lambda_*)$ entre as curvas $\lambda_2 = \lambda_3^*$ e $\lambda_1 = \lambda_2^*$ que não foi discutido, porque a vizinhança desse ponto é análoga à do ponto P_c . E pelos motivos já apresentados em P_c , $P_* = (\beta_*, \lambda_*)$ também é um ponto de bifurcação.

Obs 2.5.3: Os tipos complexos de bifurcação que aparecem no MATB, exigem uma análise mais refinada, e no momento está fora do escopo deste trabalho, podendo ser retomada no futuro.

2.6. CONCLUSÃO

Devido ao fato de existirem duas infecções agindo simultaneamente no mesmo hospedeiro, o modelo proposto dado pelas equações (1.2.1) a (1.2.7) tornou-se bastante complexo.

Ficou claro que as simplificações de carácter biológico, introduzidas no desenvolvimento deste capítulo através dos Bioteoremas 2.1, 2.2 e 2.3, têm relativa importância na determinação dos pontos de equilíbrio. E tornam-se validadas quando mostramos que os pontos estáveis são justamente os pontos que, sob o aspecto biológico, são viáveis.

Também analisamos as regiões de estabilidade em função da variação do parâmetro μ (fluxo de saída ou tempo de permanência no presídio). Muito embora os tipos de pontos de equilíbrio do MATB permaneçam os mesmos, para qualquer variação dos outros parâmetros, as regiões de estabilidade são diferentes. Entretanto, as análises de variações dos outros parâmetros não são muito significativas, pois da análise de

sensibilidade temos que os parâmetros mais sensíveis são β , λ e μ (apêndice).

Ressaltamos, ainda, o fato de que sob a hipótese da população total ser constante, podemos estender para o modelo mais complexo (eqs. 1.2.1 a 1.2.7) todas as considerações feitas para o *MATB*.

Finalmente, numa pesquisa realizada junto ao presídio do Carandiru, em São Paulo, pelo aluno de mestrado da Faculdade de Saúde Pública da USP e tendo como suporte básico a Disciplina de Informática Médica da Faculdade de Medicina da USP os valores encontrados das populações são:

$$P_0^* = (X_1^*, X_2^*, Tb^*, Y_1^*, Y_2^*, A^*, Atb^*) \text{ com}$$

$X_1^* = 0,077$	$Y_1^* = 0,03$
$X_2^* = 0,749$	$Y_2^* = 0,117$
$Tb^* = 0,016$	$A^* = 0,008$
	$Atb^* = 0,010$

o que faz crer que os valores de β e de λ devem satisfazer as condições para a existência da região R_7 , isto é, a coexistência das duas doenças no mesmo hospedeiro.

Se consideramos a hipótese mais otimista para a existência desta região, isto é, os menores valores dos coeficientes de transmissão onde temos a coexistência das doenças, então os valores do par (β, λ) são os do ponto $P_c = (\beta_c, \lambda_c)$ dados pela TABELA-1. Para estes valores, com a condição inicial dada por P_0^* temos então o seguinte:

$1/\mu$	hipótese otimista (P_c)		horizonte do sistema						
	β_c	λ_c	X_1^{∞}	X_2^{∞}	Tb^{∞}	Y_1^{∞}	Y_2^{∞}	A^{∞}	Atb^{∞}
0,01	0,223	2,857	0,1065	0,762	0,0667	0,0034	0,0386	0,0008	0,022
0,05	0,248	3,183	0,2781	0,606	0,0494	0,0107	0,0354	0,0024	0,018
0,10	0,280	3,607	0,4720	0,429	0,0323	0,0210	0,0283	0,0044	0,013
0,15	0,310	4,045	0,6432	0,277	0,0194	0,0293	0,0184	0,0057	0,007
0,20	0,340	4,495	0,7815	0,155	0,0102	0,0306	0,0087	0,0056	0,003
0,25	0,370	4,956	0,9006	0,066	0,0041	0,0224	0,0023	0,0038	0,0008
0,30	0,399	5,427	0,9708	0,0167	0,0009	0,0098	0,0002	0,0015	0,00008
0,40	0,456	6,395	0,9995	0,0001	0,0000	0,0004	0,0000	0,0000	0,00000

TABELA-2: $P^{\infty} = (X_1^{\infty}, X_2^{\infty}, Tb^{\infty}, Y_1^{\infty}, Y_2^{\infty}, A^{\infty}, Atb^{\infty})$: distribuição da população depois de 100 anos, considerando os valores iniciais P_0^*

Observe que conforme o valor do parâmetro μ cresce, P^{∞} tende ao ponto de equilíbrio trivial, P_{et} . Como era o esperado, ou seja, quanto menor o tempo de permanência no presídio, mais difícil é a chance do indivíduo ser infectado e maior a possibilidade de erradicação das doenças no presídio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EDELSTEIN-KESHET, Leah. (1988) *Mathematical Models in Biology*. Copyright. Random House. New York.

HALE, J. , KOÇAKH. (1991) *Dynamics and Bifurcations*. Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris.

JACQUEZ, J.A. , SIMON, C.P. , KOOPMAN, J. , SATTENSPIEL, L. PERRY, T. (1988) *Modelling and analysing HIV transmission: the effect of contact patterns*. *Math. Biosc.* 92:119-199

LIN, X. (1991a) *Qualitative analysis of an transmission model*. *Math. Biosc.* 104:111-134

SOTOMAYOR, J. (1984) *Introducción al estudio de las bifurcaciones de los sistemas dinámicos*. VII ELAM - Escola Latinoamericana de Matemáticas - Universidad Simón Bolívar - Caracas - 16 a 27 de julio.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS

Mathematica - Version 2.3.1 - Microsoft Windows - Wolfram Research - 199

Resolução Numérica de Sistemas de Equações Algébricas Não Lineares pelo Método de Newton-Raphson - HYUN MO YANG, 1994 - DIM - FMUSP.

Turbo SOLVER - Pascal Systems - Runge-kutta Variant - Version 3.01A IBM PC/AT - DOS Copyright 1986: Applied Physics Industrial Consultants - University of Strathclyde - Glasgow

CAPÍTULO - 3

MODELOS AGLUTINADOS DA AIDS E TB EM UM PRESÍDIO

3.1. INTRODUÇÃO

Devido às simplificações de carácter biológico adotadas através da *técnica da erradicação*, foi possível a resolução e a análise do modelo *MATB* que, a princípio, parecia analiticamente intratável (CAP.2). Tendo em vista que, embora eficiente, essa técnica não é facilmente aplicada, pois para obtermos todos os tipos de pontos de equilíbrio não triviais, precisamos fazer todas as composições de erradicação das populações, propomos neste capítulo uma outra estratégia para a análise do *MATB*.

Considerando separadamente indivíduos que são susceptíveis ao *HIV* e indivíduos que são susceptíveis ao bacilo da *TB*, obtemos dois modelos aglutinados do *MATB*, que descrevem a dinâmica de cada uma das infecções. Como a dinâmica dos modelos aglutinados é descrita a partir do mesmo contexto epidemiológico do *MATB*, consideramos as variáveis já definidas, e denotadas por:

X_1 = indivíduos susceptíveis a ambas as infecções

X_2 = indivíduos susceptíveis com *TB* latente (susceptíveis ao *HIV*)

Tb = indivíduos com *TB* doença (susceptíveis ao *HIV*)

Y_1 = indivíduos *HIV*⁺ (susceptíveis a *TB*)

Y_2 = indivíduos *HIV*⁺ com *TB* latente

A = indivíduos aidéticos (susceptíveis a *TB*)

Atb = indivíduos aidéticos com *TB* doença

com os mesmos parâmetros (*taxas de transição*) usados no modelo *MATB*.

Por hipótese, os parâmetros anteriormente definidos são todos positivos e estamos interessados em soluções que, por sua vez, também sejam não negativas (soluções compatíveis ou biologicamente viáveis).

O que propomos neste capítulo é o "agrupamento" das equações do sistema *MATB* e que está fundamentado na susceptibilidade dos indivíduos a cada uma das infecções. Tal técnica será chamada de *técnica do agrupamento* e, através dela obtemos dois submodelos aglutinados do *MATB*, que descrevem a dinâmica da *AIDS* e da *TB*. Denominaremos o primeiro de *MSAIDS* (modelo aglutinado da *AIDS*) e o segundo de *MSTB* (modelo aglutinado da *TB*).

Se pela *técnica da erradicação* foi possível determinarmos os pontos de equilíbrio não triviais do *MATB*; na análise que agora faremos, mostramos que é possível "recuperar" de forma aglutinada (ou compacta) estes mesmos pontos determinando os pontos de equilíbrio do *MSAIDS* e do *MSTB*. Nosso objetivo é mostrar a relação entre os modelos aglutinados e o *MATB*.

Com estas considerações, iniciamos este capítulo com uma análise qualitativa do *MSAIDS*, determinando seus pontos de equilíbrio, e as condições de estabilidade de tais pontos. Usando a *técnica do agrupamento*, mostramos que o *MSAIDS* recupera somente os pontos de equilíbrio não triviais estáveis do *MATB* que estão relacionados com a *AIDS*. A mesma análise será feita para o modelo *MSTB*. Veremos, então, que o ponto de equilíbrio não trivial estável do *MSTB*, é justamente o ponto de equilíbrio não trivial estável do *MATB* que não pode ser recuperado pelo *MSAIDS*.

3.2. O MODELO AGLUTINADO DA AIDS (MSAIDS)

Estamos interessados num modelo aglutinado do *MATB* que descreva a dinâmica da *AIDS*. Consideremos, então, as classes dos indivíduos que têm características semelhantes do ponto de vista epidemiológico, e que, portanto, podem ser aglutinadas em um único compartimento.

O *MSAIDS* será formado por três compartimentos:

- (a) $S = X_1 + X_2 + Tb$ (indivíduos susceptíveis ao *HIV*) ;
- (b) $I = Y_1 + Y_2$ (indivíduos *HIV*⁺) ;
- (c) $R = A + Atb$ (indivíduos aidéticos e portanto doentes) ;

satisfazendo a condição de invariância:

$$(d) \quad N = S + I + R = 1 \quad (3.2.1)$$

Desta forma, o modelo *MATB* (eqs. 1.2.1 a 1.2.7) fica reduzido a:

$$\frac{d S}{d t} = \gamma - \beta S I - \mu S - \theta Tb \quad (3.2.2)$$

$$\frac{d I}{d t} = \beta I (X_1 + X_2) - \mu I - \omega Y_1 - \xi Y_2$$

$$\frac{d R}{d t} = \omega Y_1 + \xi Y_2 - (\mu + \alpha) R - \theta Atb + \beta Tb I$$

$$\frac{d N}{d t} = \gamma - \mu - \theta (Tb + Atb) - \alpha R$$

Como no *MATB*, aqui também a análise é feita num presídio. Desde que os presídios brasileiros estão sempre super lotados e o fluxo de entrada é aproximadamente igual ao de saída, a variação populacional pode ser considerada nula, isto é,

$$\frac{d N}{d t} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad \gamma = \mu + \theta (Tb + Atb) + \alpha R \quad (3.2.3)$$

Substituindo (3.2.3) na equação (3.2.2) e considerando, por hipótese, que a relação entre as variáveis é relativamente constante, quando estão próximas dos pontos limites, podemos então adotar as seguintes simplificações, sem que se perca a generalidade do modelo:

$$\alpha^* R = \alpha R + \theta \frac{Atb}{R} \Leftrightarrow \alpha^* = \alpha + \theta \frac{Atb}{R} \cong \text{constante} \Rightarrow \alpha^* \geq \alpha \quad (3.2.4)$$

A relação $\frac{Atb}{R}$ significa a proporção de indivíduos Atb existentes em relação ao total de indivíduos doentes, e pode ser considerada aproximadamente constante.

$$\beta^* S = \beta X_1 + \beta X_2 \Rightarrow \beta^* S = \beta (S - Tb) \Rightarrow \beta > \beta^* \quad (3.2.5)$$

$$k^* I = \omega Y_1 + \xi Y_2 \Leftrightarrow k^* = \omega \frac{Y_1}{I} + \xi \frac{Y_2}{I} \cong \text{constante} \quad (3.2.6)$$

Obtemos então o sistema (normalizado e) aglutinado:

$$\frac{d S}{d t} = -\beta S I + \mu (1 - S) + \alpha^* R$$

$$\frac{d I}{d t} = \beta^* S I - \mu I - k^* I$$

$$\frac{d R}{d t} = k^* I - \mu R - \alpha^* R + \beta T b I$$

Mas como,

$$\beta S = \beta X_1 + \beta X_2 + \beta T b = \beta^* S + \beta T b$$

$$\Rightarrow (\beta S - \beta^* S) = \beta T b$$

o sistema aglutinado fica reduzido a:

$$\frac{d S}{d t} = -\beta S I + \mu (1 - S) + \alpha^* R \quad (3.2.7)$$

$$\frac{d I}{d t} = \beta^* S I - \mu I - k^* I \quad (3.2.8)$$

$$\frac{d R}{d t} = k^* I - (\mu + \alpha^*) R + (\beta - \beta^*) S I \quad (3.2.9)$$

onde β é o coeficiente de transmissão da *AIDS*, α^* é a taxa de letalidade por *AIDS*, k^* é o período de incubação da *AIDS* e μ é a taxa de saída do presídio por mortalidade natural ou por cumprimento da pena.

De (3.2.1) temos que o sistema acima fica reduzido a:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S I + \mu (1-S) + \alpha^* (1-S-I) = f(S, I) \quad (3.2.10)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta^* S I - \mu I - k^* I = g(S, I) \quad (3.2.11)$$

com as condições iniciais:

$$S(0) \geq 0, \quad I(0) \geq 0 \quad \text{e} \quad R(t) = 1 - S - I \geq 0 \quad (3.2.12)$$

A partir de agora as equações de (3.2.10) a (3.2.12) serão denominadas *MSAIDS* (modelo aglutinado da *AIDS*).

Lema 3.1: O conjunto $\mathcal{D} = \{(S, I): S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq 1\}$ no plano de fase *SI* é positivamente invariante para o *MSAIDS*.

Prova: Temos que um conjunto compacto \mathcal{D} é invariante se o campo de direções do sistema *MSAIDS* é tangente ou aponta para o interior da região em cada ponto da fronteira $\partial\mathcal{D}$.

a) Seja a fronteira $\partial_1\mathcal{D}$ definida por:

$$I = 0 \Rightarrow \begin{cases} f(S, 0) = (\mu + \alpha^*) (1 - S) \\ g(S, 0) = 0 \end{cases}$$

A normal à reta $I = 0$ é $\eta = (0, 1)$ e o produto interno

$$\eta \cdot (f, g) = (0, 1) \cdot ((\mu + \alpha^*) (1 - S), 0) \text{ se anula,}$$

implicando que o campo é tangente à fronteira $\partial_1\mathcal{D}$.

b) Seja a fronteira $\partial_2\mathcal{D}$ definida por:

$$S = 0 \Rightarrow \begin{cases} f(0, I) = \mu + \alpha^* (1 - I) \\ g(0, I) = -(\mu + k^*) I \end{cases}$$

A normal à reta $S = 0$ é $\eta = (1, 0)$ e o produto interno

$$\eta \cdot (f, g) = \mu + \alpha^* (1 - I) > 0$$

implica que S cresce e portanto o campo está apontando para o interior de \mathcal{D} .

$$c) \partial_3 \mathfrak{D} : S + I = 1$$

Tomando como normal $\eta = (1/\sqrt{2}, 1/\sqrt{2})$, temos que o produto interno,

$$\eta \cdot (f(S, 1-S), g(S, 1-S)) = -\frac{1}{\sqrt{2}} \left[(\beta - \beta^*) S (1-S) + k^*(1-S) \right] < 0$$

desde que $\beta > \beta^*$ (cf. 3.2.5). Logo as trajetórias que atravessam $\partial_3 \mathfrak{D}$ dirigem-se para o interior de \mathfrak{D} .

Obs 3.2.1: O Lema 3.1 mostra que o MSAIDS é "bem posto" uma vez que as trajetórias que começam em \mathfrak{D} permanecem neste conjunto.

Obs 3.2.2: As soluções do MSAIDS existem para $t \in [0, \infty)$ e são únicas dado que $f(S, I)$ e $g(S, I)$ são funções Lipchitzianas em \mathfrak{D} .

Corolário 3.1: Se $I_0 > 0$, então toda trajetória que passa por $\partial_2 \mathfrak{D}$ ou $\partial_3 \mathfrak{D}$ não permanece na fronteira, e se dirige para o interior de \mathfrak{D} .

Lema 3.2: Não existem trajetórias periódicas para o MSAIDS.

Prova: (critério de Dulac)

Seja $B = \frac{1}{S I}$. De (4.2.10) temos

$$B \cdot f(S, I) = \frac{1}{S I} \left[-\beta S I + \mu (1-S) + \alpha^*(1-S-I) \right]$$

$$B \cdot g(S, I) = \frac{1}{S I} \left[\beta^* S I - \mu I - k^* I \right]$$

Como,

$$\frac{\partial Bf}{\partial S} = \frac{-[\mu + \alpha^*(1-I)]}{S^2 I} \quad \text{e} \quad \frac{\partial Bg}{\partial I} = 0 \quad \text{então}$$

$$\frac{\partial Bf}{\partial S} + \frac{\partial Bg}{\partial I} < 0, \quad \text{e portanto não existem órbitas fechadas na região } \mathfrak{D}.$$

3.3. DETERMINAÇÃO DOS PONTOS DE EQUILÍBRIOS E ANÁLISE DE ESTABILIDADE DO MSAIDS

Os pontos de equilíbrio do sistema MSAIDS são:

a) o ponto de equilíbrio trivial (ou o ponto livre da doença), que é onde todos os indivíduos estão sadios, e corresponde a

$$P_{et} = (S_{et}, I_{et}) = (1, 0)$$

b) o ponto de equilíbrio não trivial (existência da doença):

$$P_e = (S_e, I_e) = \left[\frac{\mu + k^*}{\beta^*}, \frac{(\mu + \alpha^*) [\beta^* - (\mu + k^*)]}{\beta (\mu + k^*) + \beta^* \alpha^*} \right] \quad (3.3.1)$$

A matriz de linearização no ponto de equilíbrio trivial é dada pela matriz jacobiana:

$$A = \begin{bmatrix} -(\mu + \alpha^*) & -\beta - \alpha^* \\ 0 & \beta^* - (\mu + k^*) \end{bmatrix}_{P_{et}}$$

cujos autovalores têm a parte real negativa se, e somente se, o traço da matriz A for negativo e seu determinante positivo. Mas,

$$\text{traço } A = -(\mu + \alpha^*) + \beta_t^* - (\mu + k^*) < 0$$

implica em,

$$\beta_t^* < 2\mu + \alpha^* + k^*$$

e de

$$\det B = -(\mu + \alpha^*) \left[\beta_{det}^* - (\mu + k^*) \right] > 0$$

temos que

$$\beta_{det}^* < (\mu + k^*)$$

Desde que $\beta_{det}^* < \beta_t^*$, o ponto de equilíbrio trivial será estável se:

$$\beta^* < (\mu + k^*) \quad (3.3.2)$$

Analogamente, a matriz de linearização no ponto de equilíbrio não trivial é dada pela matriz jacobiana:

$$B = \begin{bmatrix} \frac{-(\mu+\alpha) \beta^* (\alpha^* + \beta)}{\beta^* \alpha^* + \beta (\mu+k^*)} & \frac{-\beta (\mu+k^*)}{\beta^*} - \alpha^* \\ \frac{(\mu+\alpha^*) [\beta^* - (\mu+k^*)] \beta^*}{\beta (\mu+k^*) + \beta^* \alpha^*} & 0 \end{bmatrix}_{P_e}$$

Fazendo,

$$c = \frac{\alpha^*}{\beta}, \quad a = (\mu + \alpha^*) \quad \text{e} \quad b = \frac{(\mu + k^*)}{\beta^*}$$

temos então que,

$$B = \begin{bmatrix} \frac{-a(c+1)}{c+b} & -(\beta b + \alpha^*) \\ \frac{a(\beta^* - \beta^* b)}{\beta b + \alpha^*} & 0 \end{bmatrix}_{P_e}$$

e o ponto de equilíbrio não trivial será estável se, e somente se:

$$\text{traço } B = \frac{-a(c+1)}{(c+b)} < 0,$$

e

$$\det B = (\mu + \alpha^*) [\beta^* - (\mu + k^*)] > 0$$

Enquanto que,

$$\text{traço } B < 0 \quad \text{implica em } c = \frac{\alpha^*}{\beta} > -1 \quad \text{e esta}$$

desigualdade é sempre verdade,

$$\det B > 0, \quad \text{implica em } \beta^* > (\mu + k^*).$$

Concluimos então que a condição de estabilidade do ponto de equilíbrio não trivial, P_e , é dada por:

$$\beta^* > (\mu + k^*) \quad (3.3.3)$$

Estamos considerando populações de indivíduos, e portanto a condição para o equilíbrio não trivial,

$$P_e = (S_e, I_e, R_e) = \left[\frac{\mu + k^*}{\beta^*}, \frac{(\mu + \alpha^*) [\beta^* - (\mu + k^*)]}{\beta (\mu + k^*) + \beta^* \alpha^*}, 1 - S_e - I_e \right] \quad (3.3.4)$$

ser factível ou existir biologicamente é que suas coordenadas sejam positivas.

Por hipótese do modelo, todos os parâmetros são positivos. De (3.3.4) temos que

$$S_e > 0 \quad e \quad I_e > 0 \iff \beta^* > (\mu + k^*)$$

Além disto,

$$R_e = (1 - b) \left[1 - \frac{a}{b \beta + \alpha^*} \right] > 0$$

$$\iff \begin{cases} \mu (\beta - \beta^*) + \beta k^* > 0 \iff \beta > \beta^* & (3.3.5) \\ e \\ b < 1 \iff \beta^* > \mu + k^* & (3.3.6) \end{cases}$$

Observe que a condição (3.3.5) é consistente com a hipótese sobre os valores de β e β^* (cf.3.2.5). Então para o equilíbrio não trivial $P_e = (S_e, I_e, R_e)$ ser factível precisamos ter simplesmente:

$$\beta^* > (\mu + k^*)$$

E como a condição para o equilíbrio não trivial ser factível é a mesma para o ponto de equilíbrio não trivial ser estável (cf.3.3.3), concluímos que o ponto de equilíbrio não trivial é sempre estável, se ele existe biologicamente.

Podemos enunciar todos os resultados anteriores no seguinte:

Bioteorema 3.1 : O equilíbrio endêmico do MSAIDS (se existe) é localmente assintoticamente estável (LAS).

Ainda em relação à estabilidade dos possíveis pontos de equilíbrio do MSAIDS, podemos obter informações globais conforme o seguinte bioteorema:

Bioteorema 3.2: Considere o MSAIDS com todos os parâmetros não negativos. Seja $\mathfrak{D}_1 = \{S \geq 0, I \geq 0, R \geq 0, S + I + R = 1\}$. Então:

(a) O equilíbrio livre da doença (ELD) $(S_{et}, I_{et}, R_{et}) = (1, 0, 0)$ sempre existe, e é globalmente assintoticamente estável (GAS) na região \mathfrak{D}_1 sempre que $\beta^ < (\mu + k^*)$ e instável quando $\beta^* > (\mu + k^*)$. (FIG. 15)*

(b) Quando $\beta^ > (\mu + k^*)$ existe um único equilíbrio endêmico $P_e = (S_e, I_e, R_e)$ com $I_e > 0, R_e > 0$, que é GAS em $\mathfrak{D}_0 = \mathfrak{D}_1 - \{(1, 0, 0)\}$. (FIG. 16)*

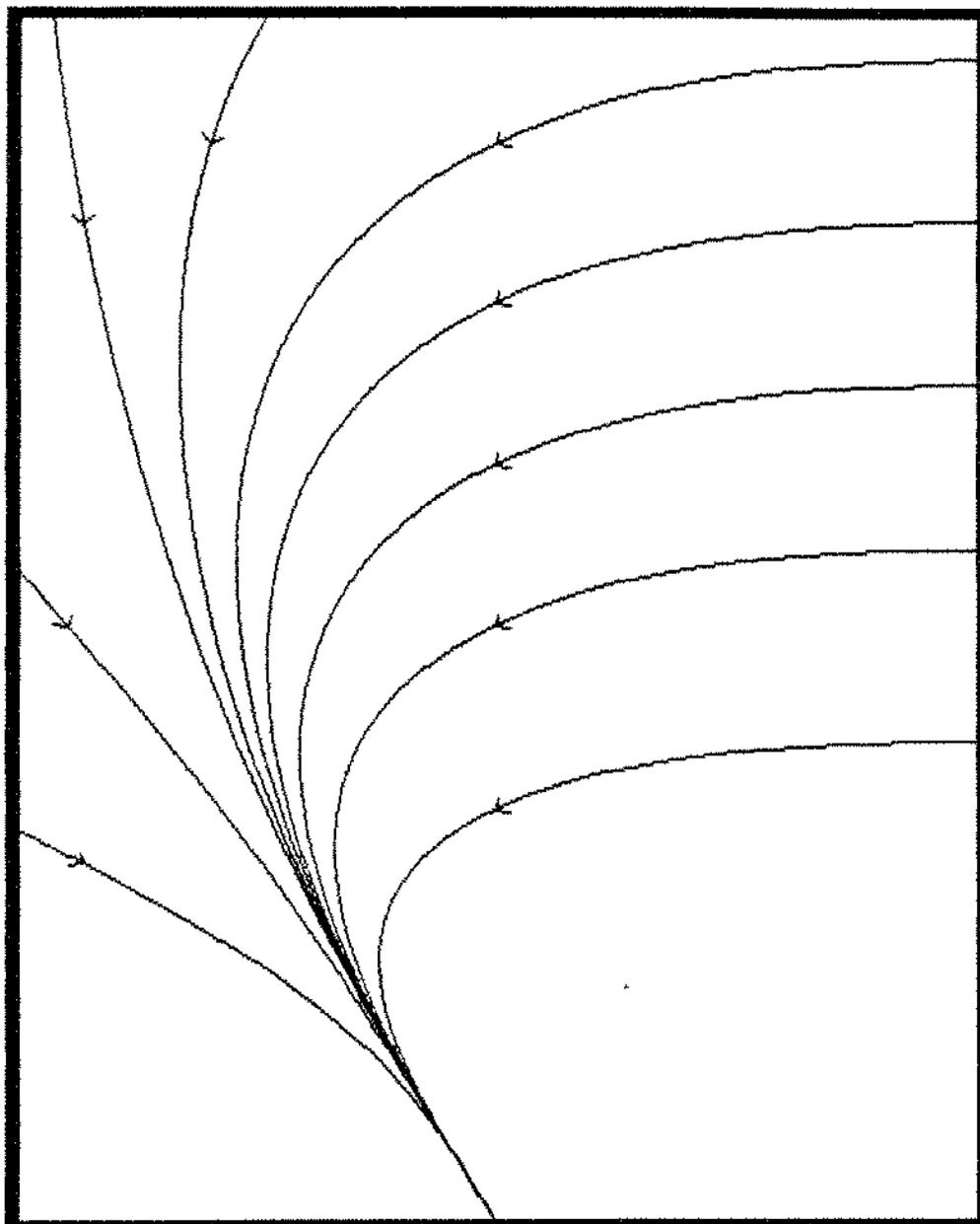
Prova:

(a) Das condições de equilíbrio $\frac{dS}{dt} = 0$ e $\frac{dI}{dt} = 0$ vemos que $I = 0$ implica em $S = 1$ e assim, $R = 0$. Logo, o ELD sempre existe. Note também que o equilíbrio não trivial dado por (3.3.4) não está em \mathfrak{D} (cf. Lema 3.1). A estabilidade local do equilíbrio trivial $P_{et} = (1, 0)$ é dada por (3.3.2), enquanto que a instabilidade, por (3.3.3). Portanto, para $\beta^ < (\mu + k^*)$ o $P_{et} = (1, 0)$ é LAS em \mathfrak{D} .*

Suponha que $P_{et} = (1, 0)$ não seja GAS. Então, para qualquer condição inicial escolhida adequadamente fora da vizinhança de P_{et} , a solução correspondente permaneceria na região limitada que não contém outros pontos de equilíbrio (pois $\beta < (\mu + k^)$). Então pelo Teorema de Poincaré-Bendixon, esta solução é um ciclo ou tende para um ciclo limite. Mas pelo Lema 3.2, o MSAIDS não possui soluções periódicas em \mathfrak{D} . E isto é uma contradição. Portanto, $P_{et} = (1, 0)$ é GAS na região invariante \mathfrak{D} . Além disto, quando $(S(t), I(t)) \rightarrow (1, 0), R(t) \rightarrow 0$. Portanto, ELD é GAS em \mathfrak{D}_1 .*

(b) O MSAIDS tem um único ponto de equilíbrio não trivial, $P_e = (S_e, I_e)$ (cf. 3.3.1), e pelo Bioteorema 3.1 temos que este ponto é LAS. Pelo Lema 3.2, temos a não existência de órbitas periódicas, e portanto todas as soluções devem convergir para o equilíbrio $P_e = (S_e, I_e)$. Logo P_e é GAS em \mathfrak{D} . Mas como $R_e = 1 - S_e - I_e$, então o equilíbrio endêmico $P_e = (S_e, I_e, R_e)$ é GAS em $\mathfrak{D}_0 = \mathfrak{D}_1 - \{(1, 0, 0)\}$.

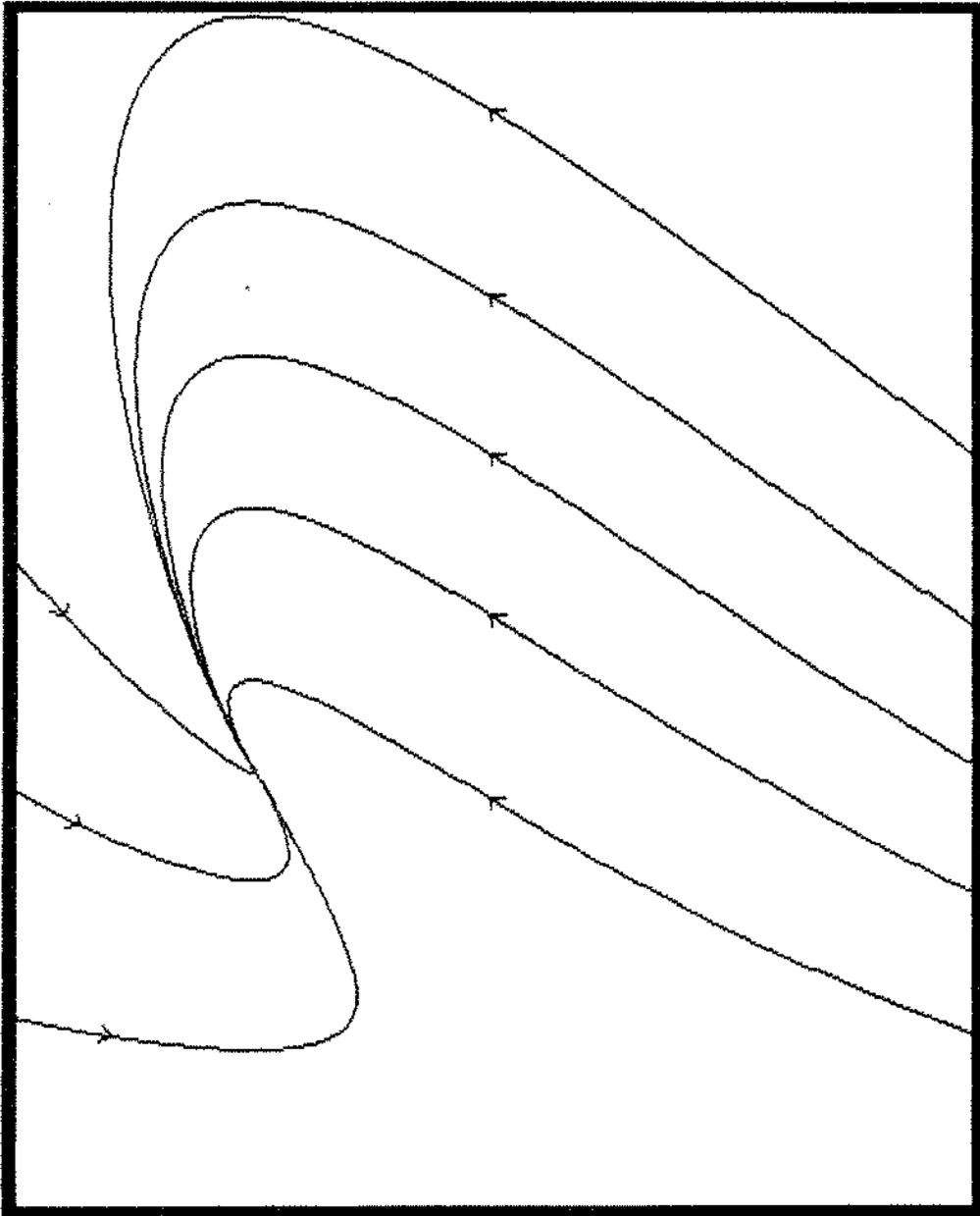
(OBS : o resultado da parte (a) também é válido para o MATB).



Area representada : $0.000 < x < +2.000$; $0.000 < y < +1.000$ G.H.88

FIGURA 15: O equilíbrio livre da doença do MSAIDS

$$\beta=0.2, \beta^*=0.1, k^*=0.1, \mu=0.1, \alpha^*=0.33$$



Área representada : $0.000 < x < +2.000$; $0.000 < y < +1.000$ G.M.88

FIGURA 16: O equilíbrio endêmico do MSAIDS

$$\beta=0.5, \beta^*=0.4, k^*=0.1, \mu=0.1, \alpha^*=0.33$$

3.4. O MODELO AGLUTINADO DA TUBERCULOSE (MSTB)

A análise que faremos agora é semelhante à feita para o MSAIDS. Considerando-se que:

(a) Os indivíduos dos compartimentos X_1 , Y_1 e A são os indivíduos susceptíveis ao bacilo da TB, e assim, $S = X_1 + Y_1 + A$;

(b) Os indivíduos dos compartimentos X_2 e Y_2 são os indivíduos com tuberculose latente, e portanto estão infectados pelo bacilo da TB, donde $I = X_2 + Y_2$;

(c) Os compartimentos Tb e Atb são os indivíduos com tuberculose doença, isto é, $R = Tb + Atb$,

As equações (1.2.1) a (1.2.7) do MATB ficam então aglutinadas no seguinte modelo:

$$\frac{dS}{dt} = \gamma - \lambda Tb (X_1 + Y_1) - \mu S - \lambda A Atb - \alpha A \quad (3.4.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \rho Tb - \sigma X_2 - \xi Y_2 + \lambda Tb (X_1 + Y_1) - \mu I$$

$$\frac{dR}{dt} = \sigma X_2 - (\mu + \theta) R - \rho Tb - \alpha Atb + \xi Y_2 + \lambda A Atb$$

$$\frac{dN}{dt} = \gamma - \mu - \theta R - \alpha (A + Atb)$$

Como o tamanho da população total N permanece sempre constante, temos:

$$\gamma = \mu + \theta R + \alpha (A + Atb) \quad (3.4.2)$$

Substituindo-se (3.4.2) em (3.4.1) e sob as mesmas considerações das simplificações anteriores (3.2.4) a (3.2.6), escrevemos:

$$\theta^* R = \alpha Atb + \theta R \Rightarrow \theta^* = \alpha \frac{Atb}{R} + \theta \Rightarrow \theta^* \geq \theta$$

$$K^* I = \sigma X_2 + \xi Y_2 \Rightarrow K^* = \sigma \frac{X_2}{I} + \xi \frac{Y_2}{I}$$

$$\rho^* R = \rho (R - Atb) = \rho Tb \Rightarrow \rho^* = \rho \frac{Tb}{R}$$

$$\lambda^* S = \lambda (X_1 + Y_1) \Leftrightarrow \lambda (S - A) = \lambda^* S \Rightarrow \lambda \geq \lambda^*$$

$$\lambda_1^* R = (\lambda - \lambda^*) Atb,$$

$$\lambda_2^* R = \lambda^* (R - Atb),$$

$$\lambda_{12}^* = \lambda_1^* + \lambda_2^*$$

(3.4.3)

Observamos mais uma vez que nestas simplificações consideramos as relações entre as variáveis de estado relativamente constantes, quando t é grande (isto é, no equilíbrio).

Assim, a dinâmica do modelo *MSTB* fica representado pelo seguinte sistema:

$$\frac{d S}{d t} = \mu (1 - S) + \theta^* R - \lambda_{12}^* S R \quad (3.4.4)$$

$$\frac{d I}{d t} = -\mu I - K^* I + \rho^* R + \lambda_2^* S R \quad (3.4.5)$$

$$\frac{d R}{d t} = K^* I - (\mu + \theta^* + \rho^*) R + \lambda_1^* S R \quad (3.4.6)$$

onde λ^* é o coeficiente de transmissão da *TB*, θ^* é a taxa de letalidade por *TB*, ρ^* é a taxa de recuperação natural da *TB*, K^* é a taxa de reativação da *TB* e μ é a taxa de saída do presídio (por morte natural ou cumprimento de pena).

Como $S + I + R = 1$, temos que o sistema acima pode ser reduzido a:

$$\frac{d S}{d t} = \mu (1 - S) + \theta^* R - \lambda_{12}^* S R = f(S, R) \quad (3.4.7)$$

$$\frac{d R}{d t} = K^* (1 - S - R) - (\mu + \theta^* + \rho^*) R + \lambda_1^* S R = g(S, R) \quad (3.4.8)$$

com as condições iniciais:

$$S(0) \geq 0, \quad R(0) \geq 0 \quad \text{e} \quad I(t) = 1 - S - R \geq 0 \quad (3.4.9)$$

A partir de agora o *MSTB* será representado pelas equações (3.4.7) a (3.4.9).

Lema 3.3: O conjunto $\tilde{y} = \{ (S, R) : S \geq 0, R \geq 0, S + R \leq 1 \}$ no plano de fase *SR* é positivamente invariante para o *MSTB*.

Prova: (análoga ao *Lema 3.1*)

Obs 3.4.1: O *Lema 3.3* mostra que o *MSTB* é "bem posto" uma vez que as trajetórias que começam em \tilde{y} permanecem neste conjunto.

Obs 3.4.2: As soluções do *MSTB* existem em $[0, \infty)$ e são únicas dado que $f(S, R)$ e $g(S, R)$ são funções Lipchitzianas em \tilde{y} .

Corolário 3.2: Se $I_0 > 0$, então toda trajetória que passa por $\partial_2 \tilde{D}$ ou $\partial_3 \tilde{D}$ não permanece na fronteira, e se dirige para o interior de \tilde{D} .

Lema 3.4: Não existe solução periódica para o MSTB.

Prova: (análoga ao Lema 4.2). Tomando $B = \frac{1}{R S}$ temos que,

$$\frac{\partial Bf}{\partial S} + \frac{\partial Bg}{\partial R} < 0, \text{ donde podemos concluir que não existem } \text{órbitas fechadas na região } \tilde{D}.$$

3.5. DETERMINAÇÃO DOS PONTOS DE EQUILÍBRIOS E ANÁLISE DE ESTABILIDADE DO MSTB

Os pontos de equilíbrio do sistema MSTB são:

a) O ponto de equilíbrio trivial (ou o ponto livre da doença), onde todos os indivíduos estão sadios, que corresponde a:

$$P_{et} = (S_{et}, R_{et}) = (1, 0)$$

b) O ponto de equilíbrio não trivial (existência da doença):

$$P_e = (S_e, R_e) = \left[\frac{\theta^* R + \mu}{\mu + \lambda_{12}^* R}, \frac{K^* (1 - S)}{K^* + \mu + \theta^* + \rho^* - \lambda_1^* S} \right] =$$

$$= \left[\frac{\theta^* K^* + \mu(K^* + \mu + \theta^* + \rho^*)}{\lambda_{12}^* K^* + \lambda_1^* \mu}, \frac{K^*(\lambda_{12}^* - \theta^*) - \mu(K^* + \mu + \theta^* + \rho^* - \lambda_1^*)}{\lambda_{12}^*(K^* + \mu + \theta^* + \rho^*) - \lambda_1^* \theta^*} \right]$$

(3.5.1)

A matriz de linearização do MSTB, no ponto de equilíbrio trivial é dada pela matriz jacobiana:

$$C = \begin{bmatrix} -\mu & \theta^* - \lambda_{12}^* \\ -K^* & -K^* - \mu - \theta^* - \rho^* + \lambda_1^* \end{bmatrix}_{P_{et}}$$

cujos autovalores têm a parte real negativa se, e somente se, o traço da matriz C for negativo e seu determinante positivo. Mas,

$$\text{traço } C = -(K^* + 2\mu + \theta^* + \rho^*) + \lambda_1^* < 0$$

$$\Leftrightarrow \lambda_1^* < K^* + 2\mu + \theta^* + \rho^* \quad (3.5.2)$$

e de

$$\det C = (K^* + \mu + \theta^* + \rho^* - \lambda_1^*) \mu + K^* \theta^* - K^* \lambda_{12}^* > 0$$

temos

$$\lambda_{12}^* < \frac{(\mu + \theta^* + \rho^*) \mu - \lambda_1^* \mu + K^* (\mu + \theta^*)}{K^*} \quad (3.5.3)$$

E o ponto de equilíbrio trivial será estável somente se as desigualdades (3.5.2) e (3.5.3) forem satisfeitas.

Analogamente, a matriz de linearização no ponto de equilíbrio não trivial, P_e , é dada pela matriz jacobiana:

$$D = \begin{bmatrix} -\mu - \lambda_{12}^* R_e & \theta^* - \lambda_{12}^* S_e \\ -K^* + \lambda_1^* R_e & -\mu - K^* - \theta^* - \rho^* + \lambda_1^* S_e \end{bmatrix}_{P_e}$$

donde,

$$\text{traço } D = -(2\mu + \lambda_{12}^* R_e + K^* + \theta^* + \rho^*) + \lambda_1^* S_e < 0$$

$$\Leftrightarrow \lambda_{12}^* > \frac{-K^* - 2\mu - \theta^* - \rho^* + \lambda_1^* S_e}{R_e} \quad (3.5.4)$$

e

$$\det D = (\mu + \lambda_{12}^* R_e)(K^* + \mu + \theta^* + \rho^* - \lambda_1^* S_e) - (\theta^* - \lambda_{12}^* S_e)(-K^* + \lambda_1^* R_e) > 0$$

$$\Leftrightarrow \lambda_{12}^* > \frac{-\mu (K^* + \mu + \theta^* + \rho^* - \lambda_1^* S_e) - \theta^* (K^* - \lambda_1^* R_e)}{R_e (\mu + \theta^* + \rho^*) + K^* (R_e - S_e)} \quad (3.5.5)$$

Portanto, o ponto de equilíbrio não trivial será estável somente se as desigualdades (3.5.4) e (3.5.5) forem satisfeitas.

Resta agora analisarmos as condições para este ponto ser factível ou biologicamente viável. Analogamente ao *MSAIDS*, aqui também estamos interessados no fato de que a condição (3.4.9) seja válida e que as soluções definidas para todo $t \geq 0$ permaneçam positivas. Assim, de (3.5.1), temos que S_e é sempre positivo ($S_e > 0$), pois todos os parâmetros são positivos.

Por outro lado, $I_e = 1 - S_e - R_e > 0$, implica em

$$\lambda_{12}^* > \frac{\lambda_1^* (\theta^* R_e + \mu) - \mu (\mu + \theta^* + \rho^*)}{R_e (\mu + \theta^* + \rho^*)} \quad (3.5.6)$$

Finalmente,

$$R_e > 0 \Leftrightarrow \lambda_{12}^* > \frac{(\mu + \theta^* + \rho^*) \mu - \lambda_1^* \mu + K^* (\mu + \theta^*)}{K^*} \quad (3.5.7)$$

Obs 3.4.3: Veremos mais tarde que no equilíbrio $\lambda_1^* = 0$, e as desigualdades (3.5.6), (3.5.4) e (3.5.2) são sempre válidas.

Portanto, para o equilíbrio não trivial do *MATB* ser factível e estável é necessário somente que as desigualdades (3.5.7) e (3.5.5) sejam satisfeitas.

Entretanto, observamos que a condição para R_e ser factível (cf. 3.5.7) é igual a condição para o ponto de equilíbrio não trivial ser estável (cf. 3.5.5). Conseqüentemente, o ponto de equilíbrio não trivial é sempre estável, se existe biologicamente. (Isso é válido quando $\lambda_1^* = 0$)

Podemos resumir estes resultados no seguinte bioteorema:

Bioteorema 3.3: O equilíbrio endêmico do MSTB (se existe) é localmente assintoticamente estável (LAS).

O resultado seguinte fornece indicações mais fortes sobre os pontos de equilíbrio:

Bioteorema 3.4: Considere o MSTB com todos os parâmetros não negativos. Seja $\tilde{\mathcal{D}}_1 = \{S \geq 0, I \geq 0, R \geq 0, S + I + R = 1\}$. Então:

(a) O equilíbrio livre da doença (ELD) $(S_{et}, I_{et}, R_{et}) = (1, 0, 0)$ sempre existe, e é globalmente assintoticamente estável (GAS) na região $\tilde{\mathcal{D}}_1$ sempre que

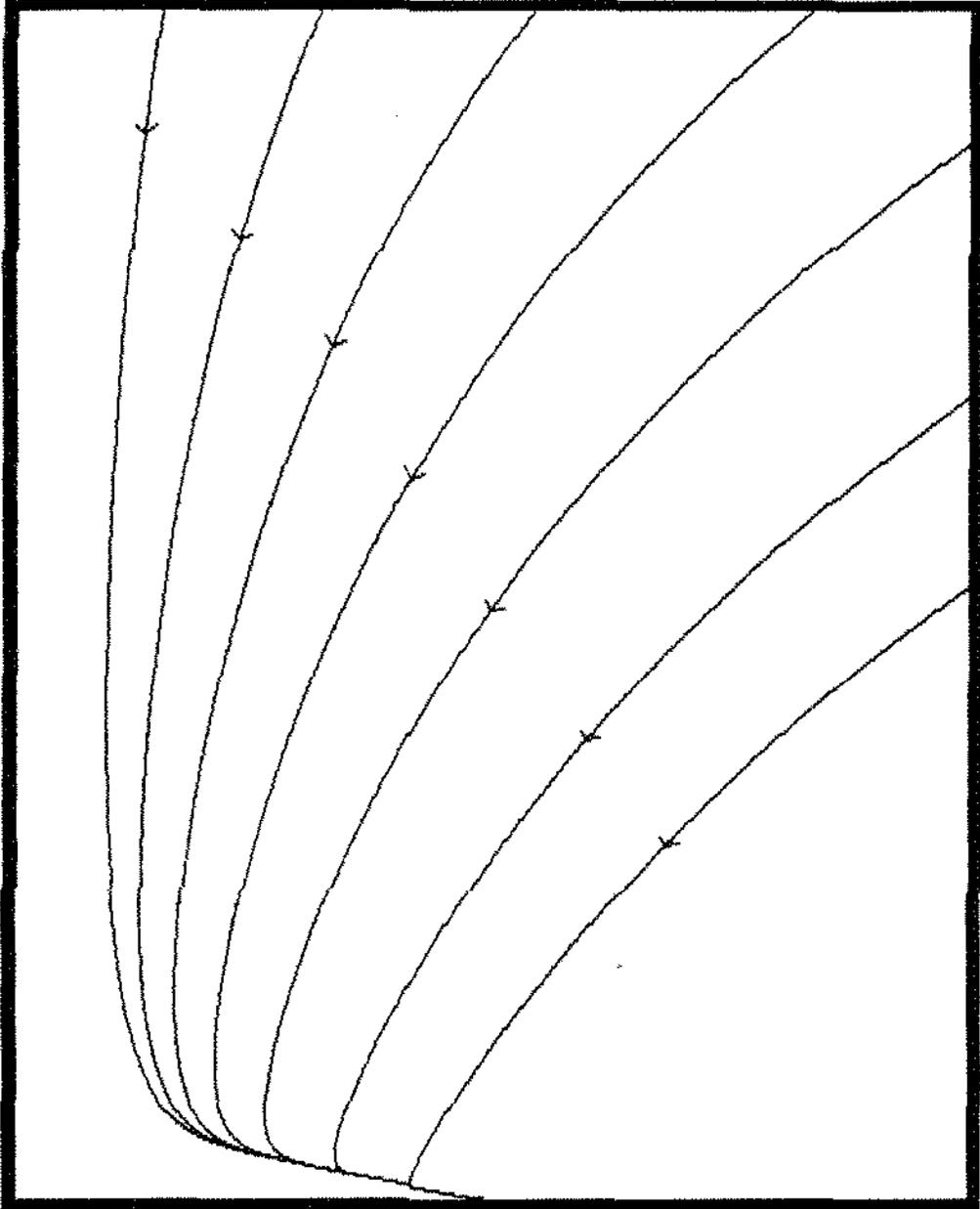
$$\lambda_{12}^* < \frac{(\mu + \theta^* + \rho^*) \mu - \lambda_1^* \mu + K^* (\mu + \theta^*)}{K^*}$$

e instável quando a desigualdade acima não for satisfeita (FIG. 17)

(b) Se a desigualdade (3.5.5) for satisfeita, existe um único equilíbrio endêmico $P_e = (S_e, I_e, R_e)$ com $I_e > 0, R_e > 0$, que é globalmente assintoticamente estável (GAS) em $\tilde{\mathcal{D}}_0 = \tilde{\mathcal{D}} - \{(1, 0, 0)\}$. (FIG. 18)

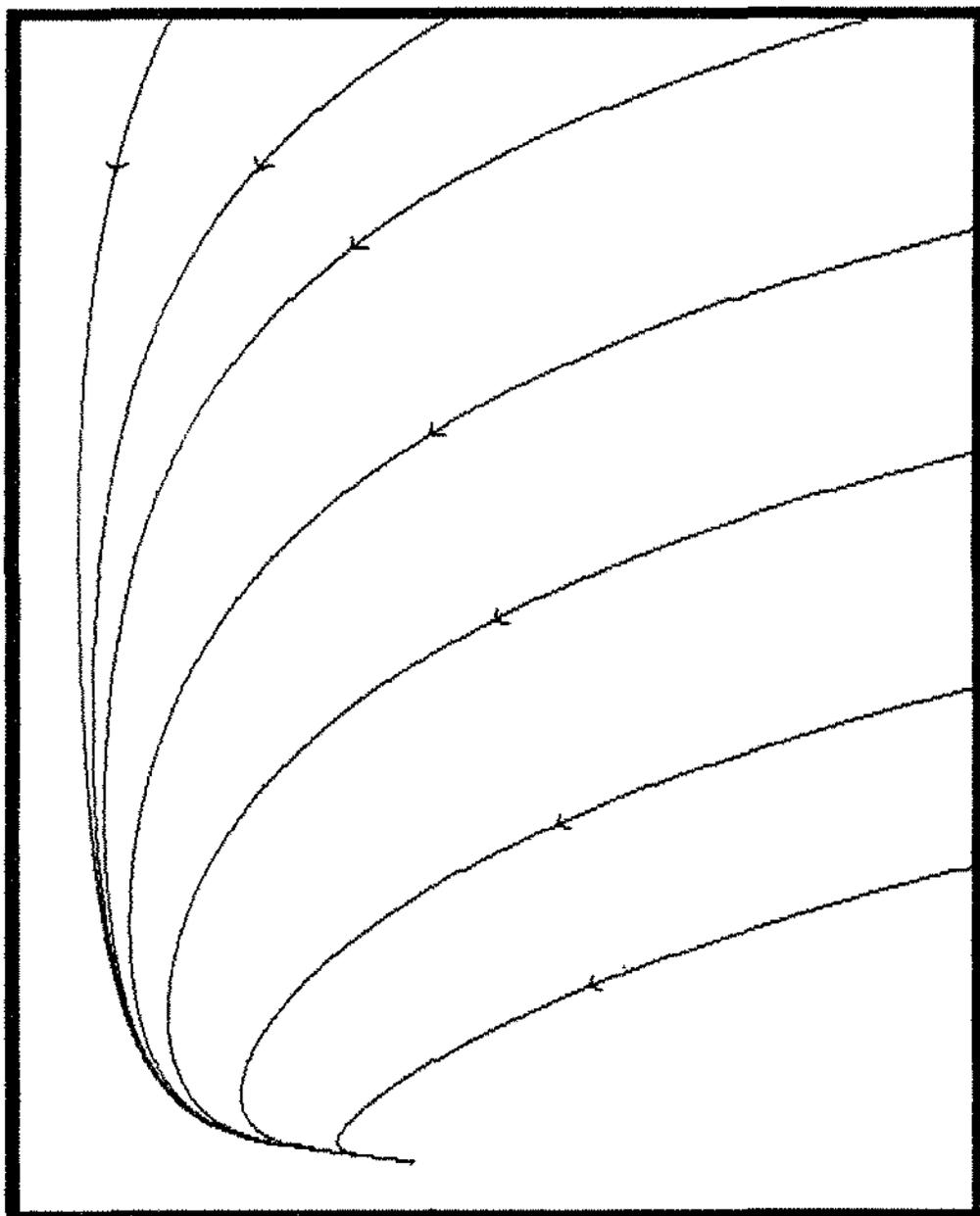
Prova: é análoga ao Bioteorema 3.2

(OBS :o resultado da parte (a) também é válido para o MATB).



Área representada : $0.000 < x < +2.000$; $0.000 < y < +1.000$ G.H.88

FIGURA 17: O equilíbrio livre da doença do MSTB
 $\lambda_{12}^* = 1.3$, $\lambda_1^* = 0$, $K^* = 0.05$, $\theta^* = 0.05$, $\mu = 0.1$, $\rho^* = 0.5$



Area representada : $0.000 < x < +1.000$; $0.000 < y < +1.000$ G.N.88

FIGURA 18: O equilíbrio endêmico do MSTB
 $\lambda_{12}^* = 3.5$, $\lambda_1^* = 0$, $K^* = 0.05$, $\theta^* = 0.05$, $\mu = 0.1$, $\rho^* = 0.5$

3.6. RELAÇÃO ENTRE O MATB E OS MODELOS AGLUTINADOS

Como o nosso propósito é "recuperar" pontos de equilíbrio não triviais estáveis do MATB através dos modelos aglutinados MSAIDS e MSTB, apresentamos abaixo um resumo de seus pontos de equilíbrio estáveis obtidos através da técnica da erradicação (cf. CAP.2):

$$\begin{array}{l}
 \text{ELD} \\
 \text{Biot.2.1} \\
 \text{Biot.2.2}
 \end{array}
 \left\{
 \begin{array}{l}
 P_{\text{et}}^* = (0, 0, 0, 0, 0, 0) \\
 \\
 P_1^* = (0, 0, Y_1^*, 0, A^*, 0) \quad \text{onde} \\
 Y_1^* = \frac{(\mu+\alpha)}{\omega} A^* \quad \text{e} \quad A^* = \frac{\beta \omega - \omega (\mu+\omega)}{\beta (\omega+\mu+\alpha)} \\
 \\
 P_3^* = (0, 0, Y_1^*, 0, A^*, \text{Atb}^*) \quad \text{com} \\
 Y_1^* = \left[\frac{\lambda\beta - \beta\theta - \lambda (\mu+\omega)}{\lambda \beta} \right] \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{(\omega+\mu+\alpha+\theta)} \\
 A^* = \frac{(\mu+\alpha+\theta)}{\lambda} \\
 \text{Atb}^* = \frac{\lambda\beta\omega - \beta\theta\omega - \lambda\omega(\mu+\omega)}{\lambda \beta(\omega+\mu+\alpha+\theta)} - \frac{(\mu+\alpha)}{\lambda} \\
 \\
 P_4^* = (X_2^*, \text{Tb}^*, 0, 0, 0, 0) \quad \text{com} \\
 X_2^* = \frac{(\rho+\mu+\theta)}{\sigma} \text{Tb}^* \quad \text{e} \quad \text{Tb}^* = \frac{\lambda \sigma - \sigma(\mu+\theta) - \mu(\rho+\mu+\theta)}{\lambda (\sigma+\rho+\mu+\theta)}
 \end{array}
 \right.$$

Pela análise das regiões de estabilidade (CAP.2) e também através da simulações de parâmetros, estabelecemos a região R_7 dependente de β e λ , onde o ponto de equilíbrio:

$$P^* = (X_2^*, \text{Tb}^*, Y_1^*, Y_2^*, A^*, \text{Atb}^*)$$

existe biologicamente e é estável (vide FIG.6).

Os valores dos parâmetros usados nos modelos aglutinados são também os da TABELA-A1 (cf. Apêndice).

Além disto, os valores "limiares" dos coeficientes de transmissão por HIV e por TB, no MATB, são dados por:

$$\beta_{\ell} = (\mu + \omega)$$

e

$$\lambda_{\ell} = \frac{\mu(\rho + \mu + \theta) + \sigma(\mu + \theta)}{\sigma} \quad (3.6.1)$$

Obs 3.6.1: Nem todos os pontos de equilíbrio não triviais do MATB, dependem simultaneamente dos coeficientes de transmissão por HIV (β) e por TB (λ). O ponto P_1 por exemplo, depende somente de β . Isto quer dizer que, fixando-se o valor de β , o valor das suas coordenadas será sempre constante, qualquer que seja o valor de λ . Por sua vez, o ponto P_4 depende somente de λ . Assim, para λ fixo, suas coordenadas serão sempre as mesmas, qualquer que seja o valor de β .

Veremos mais tarde que esta observação é importante na recuperação dos pontos de equilíbrio do MATB.

Considerando então os pontos de equilíbrio do MATB citados anteriormente, mostramos a seguir como cada um deles pode ser recuperado através da *técnica da agrupamento*. Convém lembrar que, por hipótese, a população total se mantém constante, e podemos estender estas considerações para o modelo global (eqs. 1.2.1 a 1.2.7).

Bioproposição 3.1: Se $P_e = (S_e, I_e, R_e)$ é o ponto de equilíbrio do MSAIDS, e $P_1^* = (X_1^*, 0, 0, Y_1^*, 0, A^*, 0)$ é um ponto de equilíbrio estável do MATB, então $S_e = X_1^*$, $I_e = Y_1^*$, $R_e = A^*$. Além disso, P_e é também estável para o MSAIDS.

Prova: Por definição do modelo MSAIDS temos:

$$\begin{aligned} S &= X_1 + X_2 + Tb \\ I &= Y_1 + Y_2 \\ R &= A + Atb \end{aligned} \quad (3.6.2)$$

De P_1^* , tem-se que, $X_2^* = Tb^* = Y_2^* = Atb^* = 0$ e de (3.6.2) consideremos:

$$S^* = X_1^*, \quad I^* = Y_1^* \quad e \quad R^* = A^* \quad (3.6.3)$$

Mostremos que: $S^* = S_e$, $I^* = I_e$ e $R^* = R_e$

Das simplificações (3.2.4) a (3.2.6) e de (3.6.3), no equilíbrio temos:

$$\begin{aligned}\alpha^* &= \alpha + \theta \frac{Atb^*}{R^*} = \alpha \\ \beta^* &= \frac{\beta X_1^* + \beta X_2^*}{S^*} = \beta \\ k^* &= \frac{\omega Y_1^* + \xi Y_2^*}{I^*} = \omega\end{aligned}\tag{3.6.4}$$

Substituindo-se (3.6.4) em:

$$P_e = (S_e, I_e, R_e) = \left[\frac{\mu + k^*}{\beta^*}, \frac{(\mu + \alpha^*) [\beta^* - (\mu + k^*)]}{\beta (\mu + k^*) + \beta^* \alpha^*}, 1 - S_e - I_e \right]\tag{3.6.5}$$

para qualquer que seja o valor de λ , obtemos:

$$(1) S_e = \frac{(\mu + \omega)}{\beta}$$

e como,
$$X_1^* = 1 - (X_2^* + Tb^* + Y_1^* + Y_2^* + A^* + Atb^*) = \frac{(\mu + \omega)}{\beta},$$

então
$$S_e = X_1^*$$

$$(2) I_e = \frac{(\mu + \alpha) [\beta - (\mu + \omega)]}{\beta (\mu + \omega + \alpha)} = Y_1^*$$

(3) Além disto, como $R_e = 1 - S_e - I_e$, obtemos:

$$R_e = \frac{\beta \omega - \omega (\mu + \omega)}{\beta (\mu + \omega + \alpha)} = A^*$$

Portanto, $S_e = X_1^*$, $I_e = Y_1^*$ e $R_e = A^*$

Da eq. (3.3.3) temos a estabilidade deste ponto de equilíbrio.

■

Bioproposição 3.2: Se $P = (S_e, I_e, R_e)$ é o ponto de equilíbrio do MSAIDS, e $P_3^ = (X_1^*, 0, 0, Y_1^*, 0, A^*, Atb^*)$ é um ponto de equilíbrio estável do MATB, então $S_e = X_1^*$, $I_e = Y_1^*$, $R_e = A^* + Atb^*$. Além disso, P_e é também estável para o MSAIDS.*

Prova: De P_3^* temos $X_2^* = Tb^* = Y_2^* = 0$, e de (3.6.2) consideremos:

$$S^* = X_1^*, \quad I^* = Y_1^* \quad \text{e} \quad R^* = A^* + Atb^* \quad (3.6.6)$$

Análogo a Bioproposição 3.1, das simplificações (3.2.4) a (3.2.6) e de (3.6.6), no equilíbrio temos que:

$$\begin{aligned} \alpha^* &= \alpha + \theta \frac{Atb^*}{R^*} = \alpha \\ \beta^* &= \frac{\beta X_1^* + \beta X_2^*}{S^*} = \beta \\ k^* &= \frac{\omega Y_1^* + \xi Y_2^*}{I^*} = \omega \end{aligned} \quad (3.6.7)$$

Considerando-se que do MATB:

$$A^* + Atb^* = \frac{\beta \theta (\mu + \alpha + \theta) + \lambda \omega [\beta - (\mu + \omega)]}{\lambda \beta (\omega + \mu + \alpha + \theta)} \quad (3.6.8)$$

E substituindo-se (3.6.7) e (3.6.8) em (3.6.5) temos:

$$(1) S_e = \frac{(\mu + \omega)}{\beta}$$

e como,
$$X_1^* = 1 - (X_2^* + Tb^* + Y_1^* + Y_2^* + A^* + Atb^*) = \frac{(\mu + \omega)}{\beta},$$

então
$$S_e = X_1^*$$

$$\begin{aligned} (2) I_e &= \frac{(\mu + \alpha^*) [\beta^* - (\mu + k^*)]}{\beta (\mu + k^*) + \beta^* \alpha^*} = \\ &= \frac{[(A^* + Atb^*) (\mu + \alpha) + \theta Atb^*] [\beta - (\mu + \omega)]}{\beta [(\mu + \omega + \alpha) (A^* + Atb^*) + \theta Atb^*]} = \\ &= \left[\frac{\lambda \beta - \beta \theta - \lambda (\mu + \omega)}{\lambda \beta} \right] \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{(\omega + \mu + \alpha + \theta)} = Y_1^* \end{aligned}$$

(3) E sendo $R_e = 1 - S_e - I_e$, então:

$$R_e = 1 - \frac{(\mu + \omega)}{\beta} - \left[\frac{\lambda\beta - \beta\theta - \lambda(\mu + \omega)}{\lambda\beta} \right] \frac{(\mu + \alpha + \theta)}{(\omega + \mu + \alpha + \theta)} =$$

$$= \frac{\beta\theta(\mu + \alpha + \theta) + \lambda\omega[\beta - (\mu + \omega)]}{\lambda\beta(\omega + \mu + \alpha + \theta)} = A^* + Atb^*$$

Portanto, $S_e = X_1^*$, $I_e = Y_1^*$ e $R_e = A^* + Atb^*$

Da eq. (3.3.3) temos a estabilidade deste ponto de equilíbrio. ■

Bioproposição 3.3: Se $P_e = (S_e, I_e, R_e)$ é o ponto de equilíbrio do MSTB, e $P_4^ = (X_1^*, X_2^*, Tb^*, 0, 0, 0, 0)$ é um ponto de equilíbrio estável do MATB, então $S_e = X_1^*$, $I_e = X_2^*$, $R_e = Tb^*$. Além disso, P_e é também estável para o MSTB.*

Prova: Por definição do MSTB,

$$S = X_1 + Y_1 + A$$

$$I = X_2 + Y_2$$

$$R = Tb + Atb$$

De P_4^* , temos que $Y_1^* = Y_2^* = A^* = Atb^* = 0$. Consideremos,

$$S^* = X_1^*, \quad I^* = X_2^* \quad \text{e} \quad R^* = Tb^* \quad (3.6.9)$$

Das simplificações adotadas no MSTB e de (3.6.9), no equilíbrio devemos ter:

$$\theta^* = \frac{\alpha Atb^*}{R^*} + \theta = \theta^* \quad \lambda_1^* = \frac{(\lambda^* - \lambda) Atb^*}{R^*} = 0 \quad (\text{cf. Obs. 3.4.3})$$

$$K^* = \frac{\sigma X_2^* + \xi Y_2^*}{I^*} = \sigma \quad \lambda_2^* = \frac{\lambda^*(R^* - Atb^*)}{R^*} = \lambda^*$$

$$\rho^* = \frac{\rho Tb}{R^*} = \rho, \quad \lambda_{12}^* = \lambda_1^* + \lambda_2^* = \lambda^*, \quad \lambda^* = \frac{\lambda(X_1^* + Y_1^*)}{S^*} = \lambda \quad (3.6.10)$$

Substituindo-se (3.6.10) em,

$$P_e = (S_e, I_e, R_e) = \left[\frac{\theta^* R_e + \mu}{\mu + \lambda_{12}^* R_e}, 1 - S_e - R_e, \frac{K^* (1 - S_e)}{K^* + \mu + \theta^* + \rho^* - \lambda_1^* S_e} \right] \quad (3.6.11)$$

para qualquer que seja o valor de β , temos:

$$\begin{aligned} (1) R_e &= \frac{K^* (\lambda_{12}^* - \theta^*) - \mu (K^* + \mu + \theta^* + \rho^*) + \lambda_1^* \mu}{\lambda_{12}^* (K^* + \mu + \theta^* + \rho^*) - \lambda_1^* \theta^*} = \\ &= \frac{\sigma (\lambda - \theta) - \mu (\sigma + \mu + \theta + \rho)}{\lambda (\sigma + \rho + \mu + \theta)} = \\ &= \frac{\lambda \sigma - \sigma (\theta + \mu) - \mu (\rho + \mu + \theta)}{\lambda (\sigma + \rho + \mu + \theta)} = Tb^* \end{aligned}$$

(2) Por outro lado, , $I_e = 1 - S_e - R_e$ e de (3.6.11),

$$I_e = 1 - \frac{\theta Tb^* + \mu}{\mu + \lambda Tb^*} - Tb^* = \frac{\rho + \mu + \theta}{\sigma} Tb^* = X_2^*$$

$$(3) S_e = \frac{\theta^* R_e + \mu}{\mu + \lambda_{12}^* R_e} = \frac{\theta Tb^* + \mu}{\mu + \lambda Tb^*} = \frac{\mu(\rho + \mu + \theta + \sigma) + \sigma \theta}{\lambda \sigma}$$

E como,

$$X_1^* = 1 - (X_2^* + Tb^* + Y_1^* + Y_2^* + A^* + Atb^*) = \frac{\mu(\rho + \mu + \theta + \sigma) + \sigma \theta}{\lambda \sigma}$$

temos que $S_e = X_1^*$

Portanto, $S_e = X_1^*$, $I_e = X_2^*$ e $R_e = Tb^*$

E de (3.5.5) temos a estabilidade deste ponto de equilíbrio. ■

Obs 3.6.1: Note que este ponto é composto por indivíduos com TB latente e TB doença e por isto, não podemos recuperá-lo através do MSAIDS.

Obs 3.6.2: A recíproca também é verdadeira para as Bioproposições 3.2 e 3.1 (não se pode recuperar os outros pontos através do MSTB).

Finalmente, consideremos o ponto $P_7 = (X_1^*, X_2^*, Tb^*, Y_1^*, Y_2^*, A^*, Atb^*)$.

Não foi possível determinar analiticamente as coordenadas desse ponto de equilíbrio, devido à não linearidade do modelo *MATB*. Entretanto, mostramos no CAP.2 que existe uma região onde P_7 é factível e estável.

Por exemplo, para $\beta = 0,32$ e $\lambda = 8,0$ temos que $P_7 \in R_7$ é estável. Da resolução numérica do *MATB* obtemos:

$$\left. \begin{array}{l} X_1^* = 0,199624 \\ X_2^* = 0,70611 \\ Tb^* = 0,05357 \end{array} \right\} \Rightarrow S^* = X_1^* + X_2^* + Tb^* = 0,959304$$

$$\left. \begin{array}{l} Y_1^* = 0,002886 \\ Y_2^* = 0,02551 \end{array} \right\} \Rightarrow I^* = Y_1^* + Y_2^* = 0,028396$$

$$\left. \begin{array}{l} A^* = 0,000551 \\ Atb^* = 0,01175 \end{array} \right\} \Rightarrow R^* = A^* + Atb^* = 0,0123$$

Vamos mostrar que: $S^* = S_e$, $I^* = I_e$ e $R^* = R_e$.

Com as simplificações adotadas no *MSAIDS*, no equilíbrio temos:

$$\alpha^* = \alpha + \theta \frac{Atb^*}{R^*} = 0,37776$$

$$\beta^* = \frac{\beta X_1^* + \beta X_2^*}{S^*} = 0,30213$$

$$k^* = \frac{\omega Y_1^* + \xi Y_2^*}{I^*} = 0,189836$$

Substituindo-se esses valores em (3.6.5), obtemos:

$$S_e = 0,95931 = X_1^* + X_2^* + Tb^*$$

$$I_e = 0,02839 = Y_1^* + Y_2^*$$

$$R_e = 0,01229 = A^* + Atb^*$$

E da eq.(3.3.3) temos a estabilidade deste ponto.

■

Observe que:

$$P_e^1 = (S_e^1, I_e^1, R_e^1) \text{ onde } \begin{cases} S_e^1 = X_1^* + X_2^* + Tb^* \\ I_e^1 = Y_1^* + Y_2^* \\ R_e^1 = A^* + Atb^* \end{cases}$$

é ponto de equilíbrio do modelo *MSAIDS*, e que

$$P_e^2 = (S_e^2, I_e^2, R_e^2) \text{ onde } \begin{cases} S_e^2 = X_1^* + Y_1^* + A^* \\ I_e^2 = X_2^* + Y_2^* \\ R_e^2 = Tb^* + Atb^* \end{cases}$$

é ponto de equilíbrio do *MSTB*.

Embora as coordenadas destes pontos de equilíbrio P_e^1 e P_e^2 sejam conhecidas, não podemos determinar as coordenadas do ponto $P_7 = (X_1^*, X_2^*, Tb^*, Y_1^*, Y_2^*, A^*, Atb^*)$, pois os sistemas são dependentes, visto que,

$$S_e^1 + I_e^1 + R_e^1 = S_e^2 + I_e^2 + R_e^2 = 1$$

Desta forma, também não podemos calcular explicitamente o ponto P_7 dos modelos aglutinados

3.7. A RAZÃO DE REPRODUTIBILIDADE BASAL (R_0) E VALORES LIMIARES DOS MODELOS AGLUTINADOS

Um conceito importante na teoria de epidemias e de endemidade, introduzido por MacDonald (Jacquez *et al.*, 1988, Anderson e May, 1982, 1983), é o número de casos secundários que um indivíduo infectado pode gerar durante seu período infeccioso. Embora as considerações sejam feitas sob a hipótese idealizada dos indivíduos se "misturarem" homogeneamente na população, atualmente este conceito, padrão dentro da literatura epidemiológica, está sendo modificado: Capasso (1993), Castillo-Chavez (1989), Diekmann, Heesterbeek, Dietz and Metz (1990, 1991, 1992, 1993), Jacquez *et al.* (1991).

A idéia básica é que sendo Δ o período infeccioso médio, χ o número de contactos por unidade de tempo e β a probabilidade de transmissão num contacto, então um indivíduo infeccioso tem $\beta\chi$ contactos efetivos por unidade de tempo, isto é, $\beta\chi$ contactos nos quais ocorrem a transmissão da infecção.

Se S é a fração de susceptíveis da população, então ocorrem $\beta\chi S$ contactos efetivos por unidade de tempo. Portanto $\beta\chi S \Delta$ é o número de contactos efetivos que um indivíduo infeccioso tem com os indivíduos susceptíveis durante seu período infeccioso. Este número nada mais é do que o número de casos gerados por um indivíduo infeccioso e é chamado de *razão de reprodutividade efetiva*, R .

Agora, se um indivíduo infeccioso é introduzido numa população inteiramente susceptível, $S = 1$, R é então chamada de *razão de reprodutibilidade basal*, R_0 , e

$$R_0 = \beta \chi \Delta \quad (3.7.1)$$

De R e R_0 podemos obter os clássicos valores limiares. Isto pode ser traduzido no sentido de que para termos uma epidemia, um indivíduo infeccioso deve ser introduzido numa população inteiramente susceptível e R_0 deve ser maior que um, ou seja, um indivíduo infeccioso deve infectar mais que um indivíduo susceptível e portanto a condição $\beta\chi\Delta$ deve ser maior que um.

Quando uma epidemia está estabilizada, a fração de susceptíveis decresce e a epidemia tende a declinar no tempo, de acordo com o número de infecciosos que se recuperam com ou sem imunidade, ou morrem, isto é, o número de indivíduos infecciosos também decresce.

Se mais susceptíveis são introduzidos na população, seja por uma taxa de entrada ou por indivíduos que se recuperam sem imunidade, pode existir um estado endêmico quando cada infectado é substituído por exatamente um infeccioso, isto é, $\beta\chi S \Delta = 1$. Além disto, desde que $0 < S < 1$, num estado endêmico devemos ter então $\beta\chi\Delta > 1$.

Este conceito é muito sensível para populações onde os indivíduos se "misturam homogeneamente". E como a interação homogênea é uma das hipóteses do *MATB*, então tal conceito também é válido para os modelos simplificados (*MSAIDS* e *MSTB*).

Dentro deste contexto, determinemos a razão de reprodutibilidade

basal, R_0 , para estes modelos. É importante salientar que para isto, precisamos saber quais são os indivíduos que transmitem a infecção, independentemente deles estarem doentes ou não.

No *MSAIDS*, os indivíduos que transmitem a infecção são os indivíduos HIV^+ , denotados por $I = Y_1 + Y_2$. De (3.2.8) temos que,

$$\frac{d I}{d t} > 0 \iff S > \frac{(\mu + k^*)}{\beta^*}$$

Se, no tempo $t = 0$, um número pequeno de indivíduos infecciosos é introduzido em uma população inteiramente susceptível, isto é, $I(0) = \varepsilon > 0$, $R(0) = 0$ e $S(0) = 1 - \varepsilon \cong 1$, então a razão de reprodutibilidade basal, R_0 , é dada por

$$R_0 = \frac{\beta^*}{\mu + k^*} \quad (3.7.2)$$

Portanto, se $R_0 < 1$, então $\beta^* < (\mu + k^*)$, e de (3.3.2) temos o seguinte resultado:

Bioproposição 3.4: Se $R_0 < 1$ o equilíbrio trivial, $P_{et} = (1, 0)$ do *MSAIDS* é *LAS (GAS)*. Se $R_0 > 1$, então P_{et} é instável.

Podemos concluir que se R_0 representa o número esperado de casos novos produzidos por um indivíduo infeccioso numa população de susceptível no equilíbrio, então (3.7.2) é a *condição limiar* do modelo *MSAIDS*.

Determinemos agora a razão de reprodutibilidade basal para o *MSTB*. Para este modelo, as considerações são diferentes às feitas para o *MSAIDS*, pois agora o indivíduo que transmite a infecção é o indivíduo com tuberculose doença, denotado por $R = Tb + Aib$.

Assim, de (3.4.5) e (3.4.6) temos que:

$$\frac{d I}{d t} > 0 \Rightarrow R < \frac{-(\mu + K^*) (1 - S)}{-(\mu + K^*) + (\lambda_{12}^* - \lambda_1^*) + \rho^*}$$

$$\frac{d R}{d t} > 0 \Rightarrow R < \frac{K^* (1 - S)}{K^* + \mu + \theta^* + \rho^* - \lambda_1 S}$$

donde,

$$S > \frac{\theta^* K^* + \mu (K^* + \mu + \theta^* + \rho^*)}{\lambda_{12}^* K^* + \lambda_1^* \mu} \quad (3.7.3)$$

Supondo que um número pequeno de indivíduos infecciosos é introduzido na população inteiramente susceptível à tuberculose, isto é, no tempo $t = 0$, $R(0) \cong \varepsilon$, $I(0) = 0$ e $S(0) = 1 - \varepsilon \cong 1$. Então, a razão de reprodutibilidade basal é dada por:

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\lambda_{12}^* K^* + \lambda_1^* \mu}{\theta^* K^* + \mu (K^* + \mu + \theta^* + \rho^*)} \quad (3.7.4)$$

Se $\mathfrak{R}_0 < 1$ então,

$$\lambda_{12}^* < \frac{\mu(\mu + \theta^* + \rho^*) - \lambda_1^* \mu + K^*(\theta^* + \mu)}{K^*} \quad (3.7.5)$$

Observando que a condição (3.7.5) é idêntica à condição de estabilidade do equilíbrio trivial do *MSTB* (cf. 3.5.3), temos então o seguinte resultado:

Bioproposição 3.5: Se $\mathfrak{R}_0 < 1$ o equilíbrio trivial, $P_{et} = (1,0)$ do *MSTB* é *LAS (GAS)*. Se $\mathfrak{R}_0 > 1$, então P_{et} é instável.

Analogamente ao *MSAIDS*, a desigualdade (3.7.4) é a *condição limiar* para o *MSTB*.

Resta agora mostrarmos qual a relação que existe entre os valores limiares dos coeficientes de transmissão dos modelos *MATB*, *MSAIDS* e *MSTB*.

No *MSAIDS*, temos que o ponto de equilíbrio trivial (P_{et}) é estável se $\beta^* < (\mu + k^*)$ e que o ponto de equilíbrio não trivial (P_e) é estável se $\beta^* > (\mu + k^*)$. Isto significa que a doença existirá na população acima do valor $\beta^* = (\mu + k^*)$. Por outro lado, sabemos também que $k^* = \omega$ e portanto, o valor limiar do coeficiente de transmissão (β_ℓ^*) para o *MSAIDS* é dado por:

$$\beta_\ell^* = (\mu + \omega) \quad \text{ou} \quad \mathcal{R}_0 = 1 \quad (3.7.6)$$

Analogamente para o *MSTB*, temos que a condição de estabilidade para o P_{et} é dada pela desigualdade (3.5.3) e a estabilidade do P_e é dada por (3.5.5). Portanto, o valor limiar do coeficiente de transmissão (λ_ℓ^*) para o *MSTB* é dado por:

$$\lambda_\ell^* = \frac{(\mu + \theta + \rho) \mu + \sigma (\mu + \theta)}{\sigma} \quad \text{ou} \quad \mathcal{R}_0 = 1 \quad (3.7.7)$$

Comparando (3.7.6) e (3.7.7) com (3.6.1), concluímos que os valores limiares dos coeficientes de transmissão do *MATB* podem ser recuperados separadamente, através dos dois modelos simplificados.

Além disto, esses valores β_ℓ^* e λ_ℓ^* , correspondem respectivamente aos valores das razões de reprodutibilidade basal do *MSAIDS* e do *MSTB*, no estado endêmico.

3.8. CONCLUSÃO

Pelos resultados obtidos podemos observar que, de certa forma, os modelos aglutinados (*MSAIDS* e *MSTB*) recuperam os mesmos pontos de equilíbrio estáveis do *MATB*. Apesar de não termos, em alguns casos, informações a respeito da proporção de indivíduos em cada classe da população, a técnica da agrupamento torna-se interessante epidemiologicamente quando analisamos co-infecções na mesma população de hospedeiro.

Através dela fica mais fácil empregar os conceitos básicos da teoria epidemiológica que fornecem resultados importantes no que se refere a controle ou erradicação de uma doença. Por exemplo, de (3.7.2)

fica comprovado que a *AIDS* é uma doença comportamental. Se os indivíduos mudarem o comportamento sexual, diminuindo o número de parceiros (β^*), essa infecção poderá ser controlada desde que os parâmetros μ (taxa de mortalidade) e k^* (período de incubação da *AIDS*) são mantidos praticamente constantes. Se μ é o fluxo de saída do presídio, podemos então concluir que quanto menor o tempo de permanência no presídio, menor será R_0 , desde que o comportamento sexual não seja alterado.

Além disto, se usamos adequadamente a técnica de agrupamento, podemos obter os modelos simplificados onde os pontos de equilíbrio são facilmente determinados e onde a teoria matemática existente pode ser aplicada. Consequentemente, os resultados dos modelos simplificados podem ser generalizados para o modelo *MATB*, e a *técnica do agrupamento* pode ser, portanto, uma ferramenta importante na modelagem de co-infecções na mesma população de hospedeiros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, R. M. , MAY, R. M. (1982) *Directly Transmitted Infectious Diseases: Control by vaccination.* Science **215**:1053-1060

ANDERSON, R. M. , MAY, R. M. (1983) *Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies.* J.Hyg.Camb. **90**:259-325

CAPASSO, V. (1993) *Mathematical Structures of Epidemic Systems* Lecture Notes in Biomathematics. vol. **97** Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg .

CASTILLO-CHAVEZ, C. , COOKE, K. L. , HUANG, L. , LEVIN, S. A. (1989a) *On the role of long periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Part 1: Singles populations models.* J.Math.Biol. **27**:373-398

DIEKMANN, O. ; HEESTERBEEK, J. A. P. and METZ, J. A. J. (1990) *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous population.* J.Math.Biol. **28**: 365-382

DIEKMANN, O. ; DIETZ, K. and HEESTERBEEK, J. A. P. (1991) *The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases. Part 1: Theoretical considerations.* Math.Biosc. **107**:325-339

DIETZ, K. (1993) *The stimation of the basic reproduction number for infectious diseases.* Statistical Methods in Medical Research **2**:23-41

DIETZ, K. , HEESTERBEEK, J. A. P. and TUDOR, D. W. (1993) *The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases Part2. Effects of variable HIV infectivity.* Math.Biosc. **117**:35-47

JACQUEZ, J. A. , SIMON, C. P. , KOOPMAN, J. , SATTENSPIEL, L. , PERRY, T. (1988) *Modelling and analysing HIV transmission: the effect of contact patterns.* Math.Biosc. **92**:119-199

JACQUEZ, J.A. and O'NEILL, P. (1991) *Reproduction Numbers and Thresholds in Stochastic Epidemic Models 1: Homogeneous Populations*. Math. Biosc. **107**: 161-186

HEESTERBEEK, J.A.P. (1992) R_0 - Tese de Doutorado - Amsterdam.

RAIMUNDO, S.M. ; BASSANEZI, R.C. (1994) *Modelos Aglutinados da AIDS e TB em um presídio* Revista Biomatemática IV. IMECC-UNICAMP- XV CNMAC Vitória.

CAPÍTULO - 4 : REALIDADES DE UM PRESÍDIO FEMININO

4.1. INTRODUÇÃO

Os modelos *MATB*, *MSAIDS* e *MSTB* formulados e analisados nos capítulos anteriores para estabelecer a interação entre *AIDS* e *TB* num presídio pressupõem uma entrada idealizada de indivíduos, isto é, todos os indivíduos entram sadios e portanto, susceptíveis a ambas as infecções. Nesta análise determinamos, conforme os valores dos coeficientes de transmissão (β e λ), as regiões onde as doenças são extintas e onde existe a prevalência de uma ou de ambas as doenças.

Entretanto, sabemos que a realidade carcerária é bem diferente, e a nossa hipótese otimista dos indivíduos entrarem susceptíveis a ambas as infecções certamente não ocorre nos presídios, principalmente nos brasileiros.

Dados coletados por uma pesquisa realizada de outubro de 1992 a novembro de 1993 (14 meses) no presídio feminino de São Paulo, pela médica Marizete M.C.Ferreira do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (S.P.), mostraram claramente que as mulheres chegam no presídio com as condições de saúde mais variadas: tanto podem entrar sadias, serem portadoras do *HIV* ou do bacilo da *TB* (*MTB*) ou doentes.

Nesta pesquisa, um total de 350 mulheres com idade média de 29 anos foram entrevistadas, avaliadas para o *HIV* e para o *MTB*, e acompanhadas clinicamente: 234 participaram desde o início e 116 ingressaram no presídio durante o período da pesquisa.

O objetivo do estudo de Ferreira *et al.* (1994) foi caracterizar a incidência (ocorrência de casos novos) e o risco da TB infecção e TB doença no presídio feminino, onde existe também uma alta prevalência (número de casos conhecidos) da infecção por HIV (25%).

O teste de PPD (ou de Mantoux) foi usado para avaliar a infecção pelo MTB. Para o PPD-negativo o teste foi repetido 6 meses mais tarde. Durante o exame médico foi verificado se houve a vacinação do BCG através da cicatriz característica observada no braço. Mulheres com os sinais clínicos ou sintomas sugestivos de TB pulmonar foram encaminhadas para o raio-X. Além disso, durante as entrevistas, as mulheres que concordaram em serem avaliadas para o HIV fizeram o teste ELISA. As amostras de sangue soropositivas foram submetidas à análise Western Blot.

Das 350 presidiárias, 20 (5,7%) tinham TB e 87 (25%) eram HIV⁺.

Um total de 209 mulheres (59,7%) eram PPD-positivos. Durante o período da pesquisa, a taxa de conversão para o teste de PPD foi 29% entre as mulheres HIV⁺ e 32% entre mulheres HIV⁻, isto é, 29% dessas mulheres eram HIV⁺ com TB latente e 32% eram HIV⁻ com TB latente. Entretanto, a incidência da TB pulmonar (ocorrência de casos novos de TB durante o período da pesquisa) foi de 9,9 % /(ano de prisão) para o HIV⁺ e 0,7% /(ano de prisão) para o HIV⁻, o que mostra que a infecção por HIV teve um impacto sobre a incidência da TB. A reativação da TB ocorreu em 7 mulheres que eram PPD-positivos, sendo 6 em HIV⁺, enquanto que a transmissão do MTB ocorreu em 30% do total das mulheres, independentemente da infecção pelo HIV.

A soroprevalência do HIV nesta população foi de 25%. O uso de drogas intravenosas foi o fator de risco mais fortemente associado ao HIV⁺. Embora a infecção por HIV não tenha afetado a positividade e a taxa de conversão do PPD, ela certamente influenciou a incidência da TB na população carcerária. Das 20 mulheres que tinham TB: 16 eram HIV⁺, e 5 morreram (31%) durante os 6 meses de acompanhamento; as outras 4 que eram HIV⁻, sobreviveram.

Quatro variáveis foram associadas com o desenvolvimento da TB: a positividade do HIV, uso de drogas intravenosas, a frequência com que as presidiárias voltavam para o presídio e o tempo de permanência no presídio menor que um ano. Uma análise de regressão indicou que a

soropositividade do *HIV* e o tempo de permanência no presídio foram as variáveis associadas com o desenvolvimento da *TB* pulmonar.

A conclusão do trabalho de Ferreira *et al.* (1994) é que a *TB* é um grande problema entre as mulheres *HIV*⁺ do presídio feminino de São Paulo: a infecção por *TB* ocorreu em aproximadamente 1/3 das mulheres. Devido a associação da *TB* com um menor tempo de prisão especula-se a possibilidade de que, ambas as infecções, sejam adquiridas antes delas chegarem na Penitenciária Feminina, quando permanecem em delegacias, convivendo com um ambiente de maior promiscuidade. O ambiente da delegacia é considerado de alto risco tanto para a *TB* como para o *HIV* devido à pouca ventilação, ao pouco espaço físico, à superpopulação. Segundo vários relatos, o uso de drogas intravenosas com compartilhamento de seringas e agulhas não é incomum nestes ambientes. Na Penitenciária Feminina, além da vigilância constante, na maioria das vezes, em cada cela está alocada apenas uma detenta, e o compartilhamento de seringas ou agulhas fica pouco viável. E como esse fator é fundamental para que haja a transmissão do *HIV*, podemos esperar que, nesta população, o coeficiente de transmissão do *HIV* deva ser nulo.

No Brasil, na era pré-*AIDS* (1976-1980) um estudo mostrou uma incidência anual de 1.073 casos de *TB*/(100.000 homens) (Niero, 1991) em um presídio do estado de São Paulo. Portanto, a população carcerária constitui um reservatório grande de *TB*. Nesta mesma população, outros estudos demonstraram que a infecção pelo *HIV* era de 12,5% para as mulheres e de 28% para os homens (Peixinho *et al.*, 1990 e De Paula *et al.*, 1991).

Todos estes trabalhos mostraram que a população carcerária constitui uma importante fonte de novas transmissões de *HIV* e de *TB* e portanto, mais esforços são necessários para que haja um controle destas infecções nos presídios.

4.2. SOBRE A HIPÓTESE OTIMISTA

Neste parágrafo, antes de propormos um modelo alternativo e mais realístico, faremos uma aproximação inicial no nosso modelo original de estudo, o *MATB*, aplicando os resultados da pesquisa de Ferreira *et al.*

Um de seus resultados, obtidos durante os 14 meses de acompanhamento das mulheres no presídio, é o número de casos ou a proporção populacional, de cada compartimento, que contemplamos no nosso modelo *MATB*.

A idéia desta simulação inicial é supor que os números de casos coletados, no tempo $t = 14$ meses, estão razoavelmente próximos do equilíbrio do nosso modelo *MATB*. Tal suposição torna esta simulação bastante irreal, pois para isto não se levou em conta os fluxos de entradas do presídio, nem as prevalências das populações durante o período da pesquisa.

Considerando-se então que o número de casos de cada subpopulação, no tempo $t = 14$ meses, esteja razoavelmente próximo da condição de estabilidade do presídio, podemos tomá-lo como o horizonte do sistema *MATB*, isto é, o ponto $P^\infty = (X_1^\infty, X_2^\infty, Tb^\infty, Y_1^\infty, Y_2^\infty, A^\infty, Atb^\infty)$, é dado por:

TABELA-1: horizonte do sistema								
	X_1^∞	X_2^∞	Tb^∞	Y_1^∞	Y_2^∞	A^∞	Atb^∞	total
numero de casos	95	105	4	28	35	2	13	282
proporção	0,3369	0,3723	0,0142	0,0993	0,1241	0,0071	0,0461	1

Fonte: Ferreira et al

Tomando agora os valores da TABELA-1 como sendo uma aproximação do horizonte (ou o ponto de equilíbrio) do *MATB*, através da simulação do modelo (*SOLVER*), determinamos os valores dos parâmetros (TABELA-2):

TABELA-2: valores estimados dos parâmetros								
β	λ	μ	σ	ρ	ω	ξ	θ	α
0,32	8,0	0,1	0,05	0,66	0,1	0,16	0,09	0,3

Com estes parâmetros estimados, pela simulação do *MATB* (*SOLVER*), obtemos como ponto de equilíbrio, $P^e = (X^e, X^e, Tb^e, Y^e, Y^e, A^e, Atb^e)$, dado pela TABELA-3:

TABELA-3: horizonte do sistema (da simulação)							
X_1^e	X_2^e	Tb^e	Y_1^e	Y_2^e	A^e	Atb^e	total
0,3865	0,3615	0,0199	0,0612	0,1166	0,0079	0,0464	1

Comparando-se os valores de P^{∞} (observado) com os de P^e (simulado) notamos que tais valores estão bastante próximos. Infelizmente, não podemos concluir nada a respeito dos valores dos parâmetros estimados. O nosso modelo otimista *MATB* foi formulado apenas com a entrada de susceptíveis sadios, e já sabemos, isso está muito longe de ser real.

Mesmo assim, ainda sob o aspecto matemático, podemos verificar a estabilidade do ponto P^e , através do critério de Routh-Hurwitz:

O polinômio característico associado à matriz Jacobiana do sistema *MATB* no ponto P^e é dado por:

$$k^6 + 2,91 k^5 + 3,13 k^4 + 1,59 k^3 + 0,39 k^2 + 0,04 k + 0,0009 = 0$$

E como todos os determinantes das matrizes de Routh-Hurwitz são positivos, temos que P^e é assintoticamente estável.

4.3. UMA HIPÓTESE MAIS REALÍSTICA: o modelo *MATBR*

O objetivo deste parágrafo é dar um enfoque "mais realístico" para a modelagem de interação entre o *HIV* e a *TB* no presídio, utilizando os dados da pesquisa de Ferreira *et al.* Para isto, a primeira modificação a ser feita no modelo *MATB*, é no que diz respeito aos fluxos de entradas.

Segundo a pesquisa, depois de passarem pela delegacia, o fluxo de entrada das mulheres no presídio tanto pode ser na classe das susceptíveis a ambas e a uma das infecções (X_1 e X_2) como na classe das *HIV* positivas (Y_1 e Y_2).

A primeira consequência disto são os valores limiares das duas infecções que, com esses fluxos, não existem mais. Como as entradas são em fluxos contínuos, os compartimentos X_1 , X_2 , Y_1 e Y_2 nunca se anulam, de tal forma que não pode mais existir o ponto de equilíbrio trivial. Portanto, as doenças não podem mais serem extintas do presídio e o único tipo de ponto de equilíbrio não trivial biologicamente viável é do tipo P_7 (cf. CAP.2).

Observe que os valores da TABELA-2, quando comparados com os valores dos parâmetros de Ferreira *et al.* (TABELA-4), estão um pouco distantes da realidade. Por exemplo, o período de permanência dessas mulheres no presídio foi, em média de 2,5 anos (ou $\mu = 0,4$). Devido ao "stress" causado pelas condições do presídio, as mulheres reativam a TB num curto período de tempo, 3 meses em média (ou $\sigma = 4$). Tão logo diagnosticadas com TB doença, elas são isoladas ou transferidas para o Hospital Central do Sistema Carcerário ou para o Emílio Ribas, onde são tratadas, com a taxa de letalidade por TB, portanto, nula ($\theta = 0$). Com o tratamento, a recuperação de TB é, por sua vez mais rápida, e de aproximadamente 1 semana ($\rho \cong 52$). Muito embora as mulheres com sintomas de AIDS sejam transferidas para o Hospital Emílio Ribas, a morte pela doença é mais rápida também devido ao "stress" causado pelo presídio, e ocorre aproximadamente em 4 semanas ($\alpha \cong 12$). Finalmente, os períodos de incubação da AIDS com e sem TB são de 2 e 4 anos ($\xi = 0,5$ e $\omega = 0,25$), respectivamente.

TABELA-4: valores dos parâmetros observados								
β	λ	μ	σ	ρ	ω	ξ	θ	α
--	--	0,4	4,00	52	0,25	0,5	0	12

Fonte: Ferreira *et al.*

Desde o início deste trabalho comentamos sobre a dificuldade de se estimar diretamente os valores dos coeficientes de transmissão (β e λ), uma vez que eles são derivados do grau de interação entre os indivíduos. Estimá-los diretamente seria, por exemplo no caso da AIDS, saber qual o número de parceiros de cada indivíduo, ou então se o indivíduo usa drogas intravenosas, qual o número de picadas que ele sofreu. No caso da TB, a situação seria igualmente complicada, pois sendo tal infecção aerógena, como poderíamos determinar o grau de contacto entre os indivíduos que realmente acarreta numa transmissão efetiva da doença?

Entretanto, agora temos as condições para propormos um modelo mais condizente com a realidade de uma população carcerária brasileira. Através do número de casos das subpopulações, dos fluxos de entradas e dos valores dos parâmetros observados por Ferreira *et al.* no presídio

feminino de São Paulo, podemos estimar os valores dos coeficientes de transmissão das duas infecções (β e λ), utilizando um ajuste não linear por mínimos quadrados. Neste modelo, vamos considerar as mesmas variáveis de estado e os mesmos parâmetros introduzidas no CAP.1. Além disso, sejam:

- γ_1 : taxa de entrada de indivíduos sadios (X_1)
- γ_2 : taxa de entrada de indivíduos com TB latente (X_2)
- γ_3 : taxa de entrada de indivíduos HIV^+ sem TB latente (Y_1)
- γ_4 : taxa de entrada de indivíduos HIV^+ com TB latente (Y_2)

São mantidas as hipóteses das adéticas encarceradas estarem num mesmo ambiente, isoladas das demais detentas (cela de tratamento). Isto está representando o fato de que elas, na realidade, são transferidas para o Hospital. Das infecções, AIDS e TB serem transmitidas, respectivamente, por indivíduos HIV^+ (Y_1 e Y_2) e indivíduos tuberculosos (Tb). Embora as detentas com TB doença também sejam transferidas para o Hospital, elas ainda são as únicas que transmitem a infecção por TB no presídio, pois existe um tempo entre a fase infecciosa, o diagnóstico e a transferência delas.

E temos então o modelo MATBR:

$$\frac{dX_1}{dt} = \gamma_1 - \beta X_1 (HIV^+) - \lambda X_1 Tb - \mu X_1 \quad (4.3.1)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = \gamma_2 + \rho Tb + \lambda X_1 Tb - \beta X_2 (HIV^+) - (\sigma + \mu) X_2 \quad (4.3.2)$$

$$\frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - \beta Tb (HIV^+) - (\rho + \mu + \theta) Tb \quad (4.3.3)$$

$$\frac{dY_1}{dt} = \gamma_3 + \beta X_1 (HIV^+) - \lambda Y_1 Tb - (\mu + \omega) Y_1 \quad (4.3.4)$$

$$\frac{dY_2}{dt} = \gamma_4 + \beta X_2 (HIV^+) + \lambda Y_1 Tb - (\xi + \mu) Y_2 \quad (4.3.5)$$

$$\frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A \quad (4.3.6)$$

$$\frac{dAtb}{dt} = \xi Y_2 + \lambda A Atb + \beta Tb (HIV^+) - (\mu + \alpha + \theta) Atb \quad (4.3.7)$$

onde $HIV^+ = (Y_1 + Y_2)$.

Obs 4.3.1: No modelo *MATBR* existe apenas um tipo de ponto de equilíbrio não trivial biologicamente viável (onde todas as coordenadas são positivas): $P = (X_1, X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb)$

De fato, como as entradas estão em X_1, X_2, Y_1 e Y_2 , tais variáveis são sempre não nulas. Assim,

$$\frac{dX_1}{dt} = 0 \Leftrightarrow \beta X_1(HIV^+) + \lambda X_1 Tb + \mu X_1 = \gamma_1$$

e $X_1 = 0 \Rightarrow \gamma_1 = 0$, o que é absurdo. Logo $X_1 > 0$

$$\frac{dX_2}{dt} = 0 \Leftrightarrow [\beta (HIV^+) + (\sigma + \mu)] X_2 = \gamma_2 + (\rho + \lambda X_1) Tb > 0 \Rightarrow X_2 > 0$$

$$\frac{dTb}{dt} = 0 \Leftrightarrow [\beta (HIV^+) + (\rho + \mu + \theta)] Tb = \sigma X_2 > 0 \Rightarrow Tb > 0$$

$$\frac{dY_1}{dt} = 0 \Leftrightarrow [\beta X_1 + \lambda Tb + (\mu + \omega)] Y_1 = \gamma_3 + \beta X_1 Y_2 > 0 \Rightarrow Y_1 > 0$$

$$\frac{dY_2}{dt} = 0 \Leftrightarrow [\beta X_2 + (\xi + \mu)] Y_2 = \gamma_4 + \lambda Y_1 Tb + \beta X_2 Y_1 > 0 \Rightarrow Y_2 > 0$$

$$\frac{dA}{dt} = 0 \Leftrightarrow [\lambda Atb + (\mu + \alpha)] A = \omega Y_1 > 0, \text{ pois } Y_1 > 0 \Rightarrow A > 0$$

$$\frac{dAtb}{dt} = 0 \Leftrightarrow [-\lambda A + (\mu + \alpha + \theta)] Atb = \xi Y_2 + \beta Tb (HIV^+) > 0 \Rightarrow Atb \neq 0$$

Se $(\mu + \alpha + \theta) < \lambda A \Rightarrow Atb < 0$ (biologicamente inviável)

Se $(\mu + \alpha + \theta) > \lambda A \Rightarrow Atb > 0$

A determinação explícita deste ponto de equilíbrio não trivial é impossível devido à complexidade do sistema *MATBR*.

Entretanto, desde que temos a informação de que o compartilhamento de seringas ou agulhas é muito pouco viável, podemos esperar que o valor de β neste presídio deva ser nulo. Se tomamos essa informação como uma hipótese, isto é, se fazemos $\beta = 0$ no modelo *MATBR*, então ele fica reduzido a:

$$\frac{dX_1}{dt} = \gamma_1 - \lambda X_1 Tb - \mu X_1 \quad (4.3.8)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = \gamma_2 + \rho Tb + \lambda X_1 Tb - (\sigma + \mu) X_2 \quad (4.3.9)$$

$$\frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - (\rho + \mu + \theta) Tb \quad (4.3.10)$$

$$\frac{dY_1}{dt} = \gamma_3 + \lambda Y_1 Tb - (\mu + \omega) Y_1 \quad (4.3.11)$$

$$\frac{dY_2}{dt} = \gamma_4 + \lambda Y_1 Tb - (\xi + \mu) Y_2 \quad (4.3.12)$$

$$\frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A \quad (4.3.13)$$

$$\frac{dAtb}{dt} = \xi Y_2 + \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb \quad (4.3.14)$$

Bioproposição 4.3.2: Existe um único ponto de equilíbrio viável biologicamente $P^ = (X_1, X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb)$ com todas as coordenadas positivas, para o modelo representado pelas equações (4.3.8) a (4.3.14).*

Dem: De (4.3.8) e (4.3.10) temos:

$$\frac{dX_1}{dt} = \gamma_1 - \lambda X_1 Tb - \mu X_1 = 0 \quad \Leftrightarrow \quad X_1 = \frac{\gamma_1}{\lambda Tb + \mu}$$

$$\frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - (\rho + \mu + \theta) Tb = 0 \quad \Leftrightarrow \quad X_2 = \frac{(\rho + \mu + \theta) Tb}{\sigma}$$

De (4.3.9), temos:

$$\frac{dX_2}{dt} = \gamma_2 + \rho Tb + \lambda X_1 Tb - (\sigma + \mu) X_2 = 0 \quad \Leftrightarrow$$

$$Tb = \frac{b \pm \left[b^2 + 4ac \right]^{1/2}}{2a} \quad \text{com} \quad \begin{aligned} a &= \lambda [\sigma(\mu + \theta) + \mu(\rho + \mu + \theta)] \\ b &= [-\sigma(\mu + \theta)\mu - \mu^2(\rho + \mu + \theta) + \gamma_2\sigma\lambda] \\ c &= [\sigma(\lambda\gamma_1 + \mu\gamma_2)] \end{aligned}$$

Mas como $(b^2 + 4ac)^{1/2} > b$ então existe um único valor positivo da coordenada Tb do ponto P^* , que é biologicamente viável.

E como $Tb > 0$ é único, então os valores das coordenadas $X_1 > 0$ e $X_2 > 0$, biologicamente viáveis de P^* , também são únicos.

Além disso, de (4.3.11) e (4.3.12) temos que:

$$\frac{dY_1}{dt} = \gamma_3 - \lambda Y_1 Tb - (\mu + \omega) Y_1 = 0 \iff Y_1 = \frac{\gamma_3}{\lambda Tb + (\mu + \omega)}$$

$$\frac{dY_2}{dt} = \gamma_4 + \lambda Y_1 Tb - (\xi + \mu) Y_2 = 0 \iff Y_2 = \frac{\gamma_4 + \lambda Y_1 Tb}{(\xi + \mu)}$$

E desde que existe um único valor da coordenada $Tb > 0$, então os valores das coordenadas Y_1 e Y_2 , são também biologicamente viáveis e únicos: $Y_1 > 0$ e $Y_2 > 0$.

Além disso, de (4.3.14),

$$\frac{dAtb}{dt} = \xi Y_2 + \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb = 0 \iff$$

$$Atb = \frac{(\xi Y_2 + \omega Y_1) \pm \left[(\xi Y_2 + \omega Y_1)^2 + 4 \lambda (\mu + \alpha + \theta) \xi Y_2 (\mu + \alpha) \right]^{1/2}}{2 \lambda (\mu + \alpha + \theta)}$$

e como $(\xi Y_2 + \omega Y_1) < \left[(\xi Y_2 + \omega Y_1)^2 + 4 \lambda (\mu + \alpha + \theta) \xi Y_2 (\mu + \alpha) \right]^{1/2}$

temos que a coordenada $Atb > 0$ é a única biologicamente viável.

Finalmente, de (4.3.13),

$$\frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A = 0 \iff A = \frac{\omega Y_1}{\lambda Atb + (\mu + \alpha)}$$

e o valor da coordenada A é único e $A > 0$.

■

4.4. AJUSTE DO MODELO MATBR

Como foi abordado anteriormente, o objetivo deste capítulo é estimar os valores dos dois coeficientes de transmissão de acordo com os dados coletados por Ferreira *et al.* usando um ajuste não linear por mínimos quadrados. Isto é realizado, através do programa computacional "Least Square Non Linear" desenvolvido pelo Prof. Dr. Hyun Mo Yang, 1996, UNICAMP (cf. APENDICE-A1).

Do estudo de Ferreira *et al.*, temos o número de casos coletados das subpopulações (X_2, Y_1, Y_2) , que foram acompanhados no presídio feminino durante os 14 meses da pesquisa, e dados pela TABELA-5. Tem-se $t_0 = 0$, o tempo onde se iniciou a pesquisa, não se considerando a vida pregressa das mulheres na delegacia; $t = 6$ meses; $t = 12$ meses e $t = 14$ meses.

TABELA-5: número de casos das subpopulações coletadas no presídio durante o período de 14 meses				
	t_0	t_1	t_2	t_3
X_2	84	83	99	105
Y_1	21	13	18	28
Y_2	18	22	32	35

Fonte: Ferreira et al.

O número de casos das subpopulações X_1 , Tb , A e Atb foram coletados no início da pesquisa. Não houve um acompanhamento dos casos dos doentes (Tb , A e Atb) pois eles eram encaminhados para o Hospital. O número de casos na subpopulação X_1 foi estimado de forma indireta: da população do presídio que participou do início da pesquisa e do número de casos das outras subpopulações observadas. Os valores iniciais foram: $X_1(t_0) = 93$, $Tb(t_0) = 0$, $A(t_0) = 1$ e $Atb(t_0) = 6$

As entradas são consideradas nos compartimentos X_1 , X_2 , Y_1 e Y_2 (TABELA-6). Embora existam indivíduos que ingressaram no presídio nas classes dos doentes, Tb , A e Atb , temos a informação de que tais indivíduos, a partir da data da pesquisa, foram diagnosticados, isolados ou transferidos para o Hospital. Portanto, não é conveniente considerarmos tais entradas. Observe que as entradas são diferentes para cada intervalo de tempo e, portanto, a população total do presídio não é mais constante.

TABELA-6: taxas de entradas nas subpopulações do presídio (indivíduos por ano)			
	$[t_0, t_1]$	$[t_1, t_2]$	$[t_2, t_3]$
γ_1	34	90	12
γ_2	42	2	6
γ_3	20	26	0
γ_4	12	0	6

Fonte: Ferreira et al.

Com estas considerações, a regressão não linear por mínimos quadrados, descrita no APENDICE-A1 (Least Square Non Linear Regression), forneceu os valores ajustados dos parâmetros: $\beta = 0$ e $\lambda = 0,176$ (anos^{-1})

E estes valores justificam a realidade carcerária feminina:

- como neste presídio feminino não foi observado o uso de drogas intravenosas e nem visitas íntimas, é razoável supor a inexistência da transmissão do *HIV* e, portanto, o valor de β pode ser considerado nulo.

- embora o valor de β seja nulo, o único ponto de equilíbrio é o da *Bioproposição* 4.3.2, devido às entradas nos compartimentos X_1 , X_2 , Y_1 e Y_2 .

- sabemos do isolamento ou encaminhamento das presidiárias para o Hospital tão logo elas são diagnosticadas com *TB* doença. Entretanto, como existe um intervalo de tempo entre a fase infecciosa, o diagnóstico e a transferência delas, a transmissão da *TB* pode, portanto, existir no presídio ($\lambda = 0,176$ anos^{-1}).

O gráfico da solução do modelo *MATBR*, com os valores dos parâmetros ajustados, é dado pela FIG. 19.

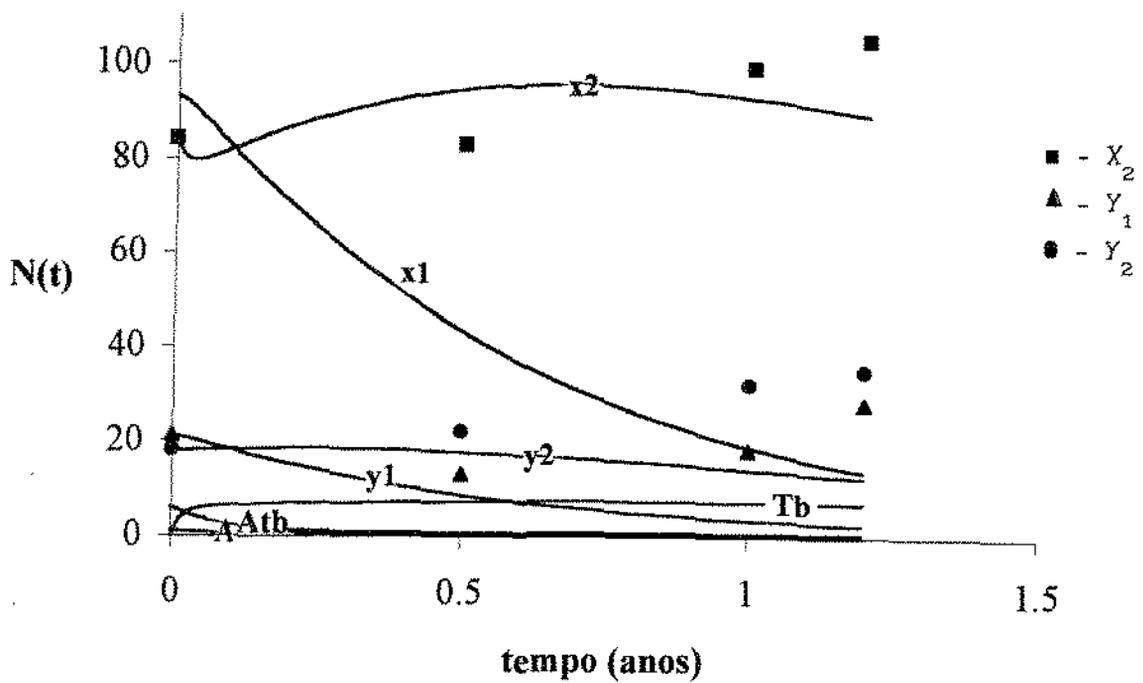


FIGURA 19: valores observados e as curvas (X_2, Y_1, Y_2) obtidas pelo ajuste

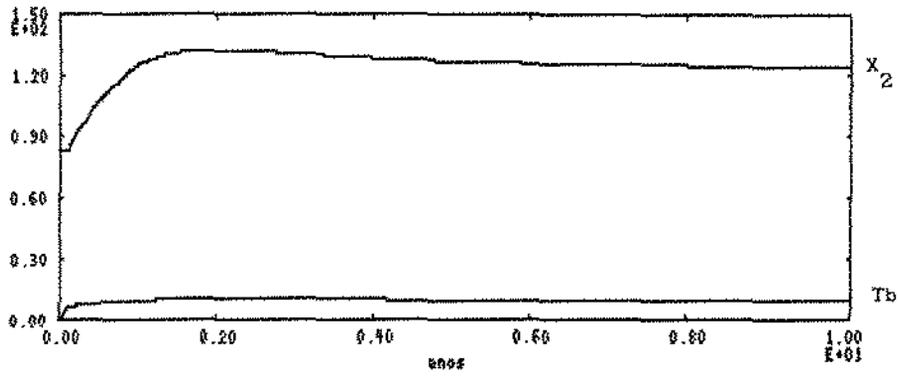
Com os valores dos parâmetros estimados ($\beta = 0$ e $\lambda = 0,176$) e os valores dos parâmetros observados por Ferreira *et al.* (TABELA-4), a solução numérica de equilíbrio, do modelo MATBR (SOLVER), é o ponto: $P_*^e = (X_1^e, X_2^e, Tb^e, Y_1^e, Y_2^e, A^e, Atb^e)$, dado pela TABELA-7:

TABELA-7: horizonte do sistema (simulado)							
	X_1^e	X_2^e	Tb^e	Y_1^e	Y_2^e	A^e	Atb^e
total:182	22	124	9	7	19	0	1
% do presídio	12,1	68,1	5,2	3,7	10,4	0,1	0,4

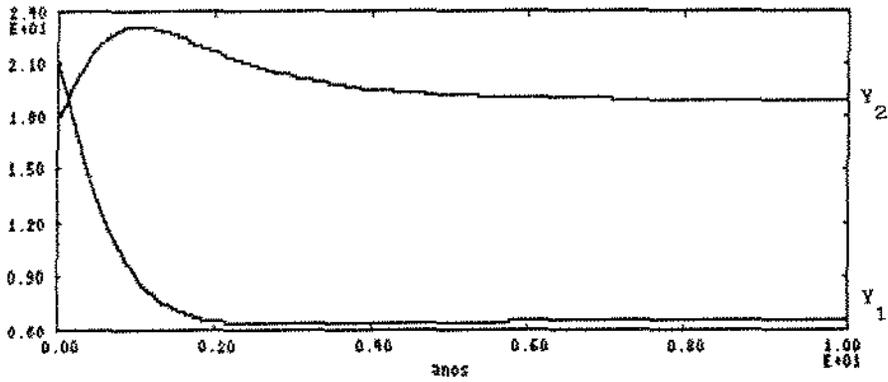
onde as entradas são dadas pela média dos valores fornecidos pela TABELA-6, as condições iniciais pela TABELA-5 e por $X_1(t_0) = 93$, $Tb(t_0) = 0$, $A(t_0) = 1$, $Atb(t_0) = 6$.

Verificamos, pelo Critério de Routh-Hurwitz, que o ponto de equilíbrio não trivial P_*^e é localmente assintoticamente estável.

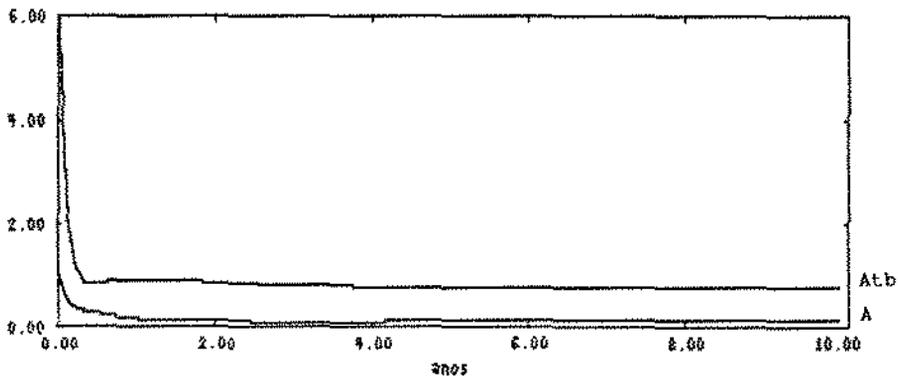
Com as condições descritas acima, o gráfico da solução do modelo MATBR é dado pela FIGURA-20.



estabilidade da Tuberculose (X_2^e, Tb^e)



estabilidade do HIV (Y_1^e, Y_2^e)



estabilidade da AIDS (A^e, Atb^e)

FIGURA 20 - Persistência simultânea das doenças

4.4. Hipóteses ideais para um controle epidemiológico

Vamos supor que exista um presídio ideal onde seja possível fazer todos os tipos de exames, e onde as duas infecções sejam diagnosticadas, antes mesmo que haja a transmissão. Para isso, é necessário que na entrada no presídio, cada portador do *HIV* ou do *MTB* seja reconhecido e imediatamente isolado do resto da população carcerária.

Por exemplo, se conseguíssemos isolar todos os indivíduos *HIV*⁺ (Y_1 e Y_2) antes deles entrarem no presídio o *MATBR* ficaria reduzido a:

$$\frac{dX_1}{dt} = \gamma_1 - \lambda X_1 Tb - \mu X_1$$

$$\frac{dX_2}{dt} = \gamma_2 + \rho Tb + \lambda X_1 Tb - (\sigma + \mu) X_2$$

$$\frac{dTb}{dt} = \sigma X_2 - (\rho + \mu + \theta) Tb$$

$$\frac{dY_1}{dt} = \gamma_3 - (\mu + \omega) Y_1$$

$$\frac{dY_2}{dt} = \gamma_4 - (\xi + \mu) Y_2$$

$$\frac{dA}{dt} = \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A$$

$$\frac{dAtb}{dt} = \xi Y_2 + \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb$$

Observe que também neste caso, $P^* = (X_1, X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb)$ é o único tipo de ponto de equilíbrio não trivial que existe. E de forma análoga ao *MATBR* podemos mostrar que este ponto é único.

Isolarmos os indivíduos com *TB* doença seria também uma outra forma ideal de controle epidemiológico. Neste caso, o sistema *MATBR* fica reduzido a:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= \gamma_1 - \beta X_1(Y_1 + Y_2) - \mu X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= \gamma_2 + \rho Tb - \beta X_2(Y_1 + Y_2) - (\sigma + \mu) X_2 \\ \frac{dTb}{dt} &= \sigma X_2 - (\rho + \mu + \theta) Tb \\ \frac{dY_1}{dt} &= \gamma_3 + \beta X_1(Y_1 + Y_2) - (\mu + \omega) Y_1 \\ \frac{dY_2}{dt} &= \gamma_4 + \beta X_2(Y_1 + Y_2) - (\xi + \mu) Y_2 \\ \frac{dA}{dt} &= \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A \\ \frac{dAtb}{dt} &= \xi Y_2 + \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb \end{aligned}$$

Os indivíduos com TB doença, depois de tratados voltam para o presídio e entram na classe dos susceptíveis X_2 . Não podemos desconsiderar a transmissão da TB entre os aidéticos, pois por hipótese eles estão sempre isolados.

Finalmente, uma hipótese ideal para todo controle epidemiológico seria conseguirmos isolar todos os indivíduos HIV^+ e todos os indivíduos com TB doença. Neste caso, o modelo MATBR se reduz a:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= \gamma_1 - \mu X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= \gamma_2 + \rho Tb - (\sigma + \mu) X_2 \\ \frac{dTb}{dt} &= \sigma X_2 - (\rho + \mu + \theta) Tb \\ \frac{dY_1}{dt} &= \gamma_3 - (\mu + \omega) Y_1 \\ \frac{dY_2}{dt} &= \gamma_4 - (\xi + \mu) Y_2 \\ \frac{dA}{dt} &= \omega Y_1 - \lambda A Atb - (\mu + \alpha) A \\ \frac{dAtb}{dt} &= \xi Y_2 + \lambda A Atb - (\mu + \alpha + \theta) Atb \end{aligned}$$

Nos dois casos pode-se observar que o ponto de equilíbrio não trivial biologicamente viável ainda continua sendo o do tipo $P^* = (X_1, X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb)$.

A análise matemática desses modelos ideais segue o mesmo caminho dos modelos anteriores. Infelizmente, como não temos dados experimentais coletados nos presídios ideais (e que talvez não existam), não tivemos a possibilidade de validar tais modelos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

NIERO, R. *Tuberculose pulmonar em uma prisão, estudos de alguns aspectos epidemiológicos como subsídio para o seu controle.* (1991). Tese de doutorado apresentada no Departamento de Epidemiologia Da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

PEIXINHO, Z. F. , MENDES, N. F. , LONGO, I. M. et al. (1990) *Seroepidemiological studies of HIV-1 infection in large Brazilian cities.* Nat. Immun. Cell. Growth Regul. **9**:133-136

DE PAULA, D. N. , LORENÇO, R. , QUEIROZ, W. et al (1991) *Prevalence of HIV seropositivity and potential risk of vertical transmission at the São Paulo Female State Prison.* VII International Conference on AIDS , Florence, Italy, abstract 3002.

FERREIRA, M. A. C. , FERRAZOLI, L. , PALACI, M. , SALLES, P. S. , MEDEIROS, L. A. , NOVOA, P. , SCHECHTMANN, M. , KRITSKI, A. L. , JOHNSON, W. D. , RILEY, L. W. AND FERREIRA, O. C. *Tuberculosis among HIV-infected women inmates in São Paulo, Brazil: a prospective cohort study.* (in press).

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS

Mathematica - Version 2.3.1 - Microsoft Windows - Wolfram Research

Least Square Non Linear Regression - HYUN MO YANG, 1996 - IME - UNICAMP

Turbo Solver - Pascal Systems - Runge-kutta Variant - Version 3.01A
IBM PC/AT - DOS Copyright 1986: Applied Physics Industrial Consultants -
University of Strathclyde - Glasgow

APÊNDICE

UMA INTRODUÇÃO À ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Já foi comentado nos capítulos anteriores da dificuldade em estimar-se com precisão, os valores dos parâmetros envolvidos em um modelo. Em geral, assume-se que tais valores não estão sujeitos a variações. Entretanto, sabemos que isto não é realístico. Além das simplificações adotadas entre o sistema observado e o seu modelo matemático, existe também um intervalo de variação destes valores e, às vezes, o sistema pode apresentar comportamentos distintos mesmo dentro de um pequeno intervalo.

Sabendo que existem consideráveis desvios nos valores dos parâmetros do nosso modelo, e que suas soluções são sensíveis à estas variações, um estudo da sensibilidade do sistema dinâmico *MATB* devido às variações destes parâmetros, torna-se um aspecto importante a ser analisado neste trabalho.

Muito embora os modelos compartimentais estejam dentro do contexto deste tipo de análise, as aplicações dessa teoria em trabalhos epidemiológicos, particularmente na dinâmica de doenças infecciosas, não são muitas: Bailey (1975, 1980), Dickison e Gelinas (1976), Frank (1978), Anderson e May (1983), Yang *et al.* (1994).

Uma técnica empregada, principalmente quando o número de parâmetros envolvidos no modelo é grande, é a adimensionalização.

Entretanto sérias dificuldades surgem quando, além de ser grande o número de parâmetros, alguns desses valores não podem ser conhecidos com grande precisão ou então são difíceis de serem estimados diretamente. Na realidade, a maior parte dos parâmetros nos modelos matemáticos são obtidos empiricamente.

No nosso modelo de estudo, o *MATB*, a obtenção inicial dos valores dos parâmetros ou *taxas de transição* fundamenta-se no conhecimento epidemiológico, com exceção dos coeficientes de transmissão por *HIV* (β) e por *TB* (λ), que são extremamente difíceis de serem estimados. A estimativa destes coeficientes envolve dois aspectos importantes: a frequência média de contacto entre susceptíveis e infecciosos e a probabilidade de que um contacto resulte numa transmissão efetiva da doença.

Qualquer estimativa direta desses coeficientes é provavelmente inviável, pois eles são decorrentes dos diferentes graus de intimidade de contacto entre os diversos grupos de infecciosos e susceptíveis da população. Entretanto, é possível uma estimativa indireta desses coeficientes, a partir do perfil sorológico ou da porcentagem cumulativa de casos por idade. (Anderson e May, 1983).

Diante das dificuldades para estimar essas duas taxas e desde que as outras são conhecidas com, no mínimo, algum grau de confiança, analisaremos neste capítulo o comportamento das soluções de equilíbrio do modelo *MATB*, em um provável espaço de variação dessas taxas. A ferramenta usada para isto é a análise de sensibilidade.

A base de todas as considerações dessa teoria, particularmente no caso de variações de parâmetros independentes do tempo, é a chamada *Função de Sensibilidade*, que é usualmente definida em termos dos coeficientes diferenciais parciais das variáveis de estado com relação aos vários parâmetros envolvidos (Bailey, 1980).

Se a *Função de Sensibilidade* é conhecida, é possível calcular as variações resultantes no sistema em equilíbrio, mediante um desvio dos parâmetros, já que eles são conhecidos dentro de um certo intervalo de confiança.

Usa-se, portanto, a análise de sensibilidade para descrever a forma com que a variabilidade dos parâmetros afeta as variáveis de estado do sistema, ordenando-os conforme a sua maior capacidade de

alterar as variáveis dinâmicas envolvidas no modelo.

Em outras palavras, o objetivo de uma análise de sensibilidade é determinar o efeito das incertezas dos parâmetros na solução do sistema. Através desta análise podemos saber quais os parâmetros mais sensíveis em um sistema, ou seja, se pequenos desvios nos valores dos parâmetros acarretam mudanças substanciais na solução.

Dizemos que um parâmetro é *sensível* se pequenas mudanças no seu valor produz grande mudança na solução do problema. Caso contrário, dizemos que o parâmetro é *pouco sensível*.

No caso mais simples, quando estamos interessados numa única função $x(P)$ dependente de um único parâmetro P , e queremos relacionar as mudanças em x , devido a pequenas variações do parâmetro P , definimos:

$$\delta x = \frac{d x}{d P} \delta P \quad (1.1)$$

onde dx/dP é a *Função de Sensibilidade*.

Isto pode ser generalizado considerando-se k funções dadas pelo vetor coluna $\mathbf{x} \equiv \{ x_i \}$, $i = 1, \dots, k$ e p parâmetros indicados por $\mathbf{P} \equiv \{ P_j \}$, $j = 1, \dots, p$.

Assim, (1.1) pode ser escrita como:

$$\delta \mathbf{x} = \mathbf{H} \delta \mathbf{P}, \quad (1.2)$$

onde

$$\mathbf{H} \equiv \{ h_{ij} \} \equiv \left\{ \frac{\partial x_i}{\partial P_j} \right\} \equiv \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{P}} \quad (1.3)$$

A matriz \mathbf{H} é chamada *Matriz de Sensibilidade*, cujos elementos h_{ij} são as funções de sensibilidade.

A técnica padrão para esta análise é desenvolver um conjunto de equações para as funções de sensibilidade. Se o modelo tem k equações diferenciais ordinárias com p parâmetros, então temos kp funções de sensibilidade. Quando adicionadas ao sistema original, obtemos um total de $k(p+1)$ equações para serem resolvidas (Dickinson, 1976).

Suponhamos que o vetor \mathbf{P} está sujeito a uma distribuição multinomial, com a matriz de covariância dada por $V(\mathbf{P})$. O vetor \mathbf{x} , como função de \mathbf{P} , terá então uma correspondente distribuição multinomial, cuja matriz de covariância, $V(\mathbf{x})$, é definida por:

$$\begin{aligned}
V(\mathbf{x}) &= E [(\delta\mathbf{x})(\delta\mathbf{x})^T] \\
&= E [(H \delta P) (H \delta P)^T] \\
&= E [(H \delta P \delta P^T H^T)] \\
&= H E [(\delta P \delta P^T)] H^T \\
&= H V(P) H^T
\end{aligned}
\tag{1.4}$$

onde E é o valor esperado (média) e H é dada por (1.3).

Em geral, os elementos de $V(P)$ são baseados em valores paramétricos obtidos de investigações *ad hoc* e do conhecimento epidemiológico.

Em muitos casos, especialmente quando todos os valores paramétricos estão sujeitos às estimativas anteriores, é possível assumir que todos os P_j são não correlatos (o valor de um parâmetro não possui a tendência de acompanhar o valor do outro, isto é, $\text{cov}(P_{ij}) = 0, i \neq j$). Então a matriz de covariância $V(P)$ tem a forma diagonal dada por:

$$V(P) = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & & & 0 \\ & \sigma_2^2 & & \\ & & \ddots & \\ 0 & & & \sigma_p^2 \end{bmatrix}
\tag{1.5}$$

onde

$$\sigma_j^2 = \text{var}(P_j) \quad j = 1, \dots, p
\tag{1.6}$$

e todos os elementos fora da diagonal ($\text{cov}(P_{ij}) = 0$) são nulos.

Substituindo (1.5) em (1.4), obtemos que os componentes de $V(\mathbf{x})$ são dados por:

$$\text{var}(x_i) = \sum_{j=1}^p h_{ij}^2 \sigma_j^2 \quad i = 1, \dots, n
\tag{1.7}$$

Este resultado permite-nos identificar os parâmetros mais sensíveis para um dado x_i . Como a sensibilidade dos parâmetros é proporcional à $\text{var}(x_i)$, os parâmetros mais sensíveis maximizarão $\text{var}(x_i)$. Quanto melhor forem as informações sobre os parâmetros, mais confiáveis serão as estimativas de $\text{var}(x_i)$.

Suponhamos que todos os valores dos parâmetros são determinados independentemente, com coeficientes de variação C_j . Então:

$$\text{var}(P_j) = C_j^2 P_j^2 \quad j = 1, \dots, p$$

Dependendo do grau de informações disponíveis, estimativas razoáveis para cada C_j podem ser consideradas. Por simplicidade, tomando $C_j = C$ (constante), de (1.7), temos:

$$\text{var}(x_i) = \sum_{j=1}^p h_{ij}^2 C_j^2 P_j^2 = \quad i = 1, \dots, n \quad (1.8)$$

$$= C^2 \sum_{j=1}^p h_{ij}^2 P_j^2 \quad (1.9)$$

A expressão (1.9) permite discriminar as contribuições individuais de cada parâmetro, ou seja, cada parâmetro j contribui com um erro de $C h_{ij}^2 P_j^2$ para cada variável i .

Estamos interessados num sistema dinâmico que envolve interações de doenças infecciosas onde as variáveis de estado dependem do parâmetros, isto é, das *taxas de transição*.

Suponhamos então que o modelo analisado seja composto de k compartimentos, cujas variáveis de estado são dadas por:

$$\mathbf{x} \equiv \{x_i(P, t)\}, \quad i = 1, \dots, k$$

onde

$$\mathbf{P} \equiv \{P_j\}, \quad j = 1, \dots, p.$$

são os parâmetros.

A taxa de variação do i -ésimo compartimento é dada por:

$$\dot{x}_i = f_i(\mathbf{x}, \mathbf{P}), \quad i = 1, \dots, k \quad (1.10)$$

ou na forma vetorial,

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{P}) \quad (1.11)$$

O interesse maior é analisar a sensibilidade em torno do equilíbrio endêmico. Então, para um dado \mathbf{P} , quando $\mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{P}) = 0$, corresponde um único \mathbf{x}_0 , LAS (localmente assintoticamente estável).

A base da análise de sensibilidade é que existe uma correspondente distribuição multinomial para o ponto de equilíbrio, \mathbf{x}_0 , se a priori supomos uma distribuição multinomial para \mathbf{P} .

Como existem incertezas nos valores dos parâmetros, vamos estudar o efeito de pequenas variações em \mathbf{P} em torno de seu valor médio \mathbf{P}_0 , escrevendo na seguinte forma:

$$P = P_0 + \delta P \quad (1.12)$$

onde estamos considerando,

$$E(P) = P_0 \quad \text{e} \quad E(\delta P) = 0$$

Se a correspondente distribuição para \mathbf{x} tem o seu valor médio \mathbf{x}_0 , então:

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}_0 + \delta \mathbf{x} \quad (1.13)$$

com

$$E(\mathbf{x}) = \mathbf{x}_0, \quad E(\delta \mathbf{x}) = 0$$

Assumimos que a função $f(\mathbf{x}, P)$ seja diferenciável. Substituindo (1.12) e (1.13) em $f(\mathbf{x}, P) = 0$, e tomando a expansão de Taylor em torno do ponto (\mathbf{x}_0, P_0) , (não se considerando os termos de ordem superior, pois estamos interessados em pequenas perturbações em torno do ponto) obtemos:

$$f(\mathbf{x}, P) \cong f(\mathbf{x}_0, P_0) + F(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) - G(P - P_0) = 0 \quad (1.14)$$

Como $f(\mathbf{x}_0, P_0) = 0$, temos:

$$F \delta \mathbf{x} = G \delta P \quad (1.15)$$

com

$$F = \left\{ \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right\}, \quad G = - \left\{ \frac{\partial f_i}{\partial P_j} \right\}$$

onde F é uma matriz $k \times k$, e G é uma matriz $k \times p$.

Substituindo em (1.13), temos:

$$\delta \mathbf{x} = F^{-1} G \delta P = H \delta P \quad (1.16)$$

onde H é a matriz de sensibilidade, $k \times p$, definida por:

$$H = F^{-1} G \quad (1.17)$$

F^{-1} é a matriz inversa da matriz jacobiana calculada no equilíbrio e G é a matriz onde cada elemento g_{ij} é a derivada parcial de f_i com relação aos parâmetros, também calculada no equilíbrio, (\mathbf{x}_0, P_0) .

RESULTADOS

O estudo da sensibilidade dos parâmetros do modelo *MATB* é feito com os valores médios dados pela TABELA-A1. Este conjunto de valores são derivados de dados epidemiológicos fornecidos pela literatura, e os valores dos coeficientes de transmissão por *HIV* e por *TB*, β e λ respectivamente, são tomados de acordo com a região onde cada ponto de equilíbrio é estável (FIG.6). As estimativas de um valor máximo e de um valor mínimo para cada parâmetro ou para cada uma das *taxas de transição* são também dadas na TABELA-A2.

O valor de cada parâmetro usado no *MATB* (TABELA-A1), é o de maior frequência, já que eles são obtidos da literatura. Se comparados com a TABELA-A2, podemos observar que tais valores estão próximos de seus valores médio de variação.

TABELA-A1	TABELA -A2	
$\rho = 0,5$	$0,2 \leq \rho \leq 2,0$	$\Leftrightarrow 6 \text{ meses} \leq \rho^{-1} \leq 5 \text{ anos}$
$\sigma = 0,05$	$0,025 \leq \sigma \leq 2,0$	$\Leftrightarrow 6 \text{ meses} \leq \sigma^{-1} \leq 40 \text{ anos}$
$\mu = 0,1$	$0,03 \leq \mu \leq 0,33$	$\Leftrightarrow 3 \text{ anos} \leq \mu^{-1} \leq 30 \text{ anos}$
$\omega = 0,1$	$0,05 \leq \omega \leq 1,0$	$\Leftrightarrow 1 \text{ ano} \leq \omega^{-1} \leq 20 \text{ anos}$
$\xi = 0,2$	$0,125 \leq \xi \leq 2,0$	$\Leftrightarrow 6 \text{ meses} \leq \xi^{-1} \leq 8 \text{ anos}$
$\theta = 0,05$	$0,01 \leq \theta \leq 0,2$	$\Leftrightarrow 5 \text{ anos} \leq \theta^{-1} \leq 100 \text{ anos}$
$\alpha = 0,33$	$0,2 \leq \alpha \leq 2,0$	$\Leftrightarrow 6 \text{ meses} \leq \alpha^{-1} \leq 5 \text{ anos}$

TABELA A: Valores dos parâmetros do modelo *MATB*

Todas as taxas estão na unidade $(\text{ano})^{-1}$. Por exemplo, $0,2 \leq \rho \leq 2$ equivale a variação de 6 meses a 5 anos; isto significa que o coeficiente de variação (C_j) de ρ está em torno de 60 %.

Se estimativas razoáveis de C_j podem ser feitas, a fórmula (1.8) pode ser aplicada. Isto pode ser obtido de informações epidemiológicas, e tem uma vantagem no fato de que a taxa de saída do presídio por morte ou por cumprimento de pena são usualmente estimadas com uma ordem de exatidão muito maior do que, por exemplo, o período de incubação da *AIDS* com ou sem *TB*.

Pela TABELA-A2, podemos obter os valores de C_j para cada um dos parâmetros. Entretanto, tem-se observado em muitos casos que as aproximações de primeira ordem são satisfatórias para valores de C_j , no máximo, em torno de 30% (Frank, 1978). Vamos considerar portanto, um mesmo *coeficiente de variação* para todos os parâmetros, da ordem de 20% (Bailey, 1980), isto é,

$$C = C_j = \frac{\sqrt{\text{var}(P_j)}}{P_j} = 0,2 \quad j = 1, \dots, 9$$

Para qualquer outro valor de C (por exemplo, $C = 0,2 \epsilon$), a $\text{var}(x_i)$ estimada é simplesmente multiplicada por ϵ , devido a (1.9).

Usando a fórmula (1.9), podemos não só identificar os parâmetros mais sensíveis para uma dada variável x_i , calculando a contribuição individual de cada um desses parâmetros j , como também obtemos a $\text{var}(x_i)$ ($i=1, \dots, 6$) que é a somatória de todas as contribuições (ou todos os erros).

Esta análise foi feita numericamente com o programa "Análise de Sensibilidade de Parâmetros" desenvolvido Prof. Dr. Hyun Mo Yang (UNICAMP): para cada valor de β e λ (FIG. 6), calcula-se os pontos de equilíbrio do *MATB*, mostrando a estabilidade deles, através de seus autovalores. Usando (1.9) são calculadas as contribuições individuais de cada parâmetro, ordenando somente os quatro mais sensíveis. Da somatória de todos os erros ($\text{var}(x_i)$), temos a informação de que quanto maior a variância mais sensíveis são os parâmetros para a variável i .

É interessante observar que além desta análise ser local e válida somente para pequenos desvios de parâmetros, ela também depende das condições iniciais do modelo *MATB*. Dado os valores de β e λ , pela FIG.6 determina-se qual é o ponto de equilíbrio em questão. A condição inicial para o problema da sensibilidade é então dada de acordo com a região que contém o ponto de equilíbrio.

Esta análise é feita para cada um dos pontos de equilíbrio, e citaremos somente um exemplo para cada uma das regiões de estabilidade. No geral, podemos notar que os quatro parâmetros mais sensíveis estão intimamente relacionados com o ponto de equilíbrio em questão.

Por exemplo, na região R_1 , onde $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$ é estável, temos que os parâmetros mais sensíveis são: $\beta, \mu, \alpha, \omega$.

Tomando $\lambda = 2,0$ fixo, e variando β na região de estabilidade deste ponto (FIG.6) temos que a ordem de sensibilidade dos parâmetros para cada uma das variáveis é dada por:

$\lambda = 2,0$	$\beta = 0,4$	$\beta = 0,6$	$\beta = 0,8$	$\beta = 1,0$
Y_1	$\beta \ \mu \ \omega \ \alpha$			
A	$\omega \ \beta \ \alpha \ \mu$			

TABELA B: Ordem de sensibilidade dos parâmetros na região R_1

OBS: Se P_i é mais sensível que P_j indicamos: $P_i > P_j$

Para $\lambda = 2,0$, o parâmetro mais sensível para a variável Y_1 é o coeficiente de transmissão por *HIV*, seguido pelo fluxo de saída do presídio, pelo período de incubação da *AIDS* sem *TB* e finalmente pela taxa de letalidade por *AIDS*. Pela notação adotada: $\beta > \mu > \omega > \alpha$

Para a variável A , o período de incubação da *AIDS* sem *TB* é mais sensível que o coeficiente de transmissão, e a taxa de letalidade por *AIDS* torna-se mais sensível que o fluxo de saída do presídio. Da notação: $\omega > \beta > \alpha > \mu$

Também neste caso, ($\lambda = 2,0$ e $\beta = 0,4$), a variância de x_i é dada por:

$$\text{var}(Y_1) = 0,9432453747E-02$$

$$\text{var}(A) = 0,2150692714E-02$$

E o valor real (VR) de cada variável é dado por:

$$\text{VR}(x_i) = x_i \mp \sqrt{\text{var}(x_i)}$$

donde

$$Y_1 = 0,4056603774E+00 \mp \sqrt{0,9432453747E-02}$$

$$A = 0,9433962264E-0.1 \mp \sqrt{0,2150692714E-02}$$

Na região R_4 , onde $P_4 = (X_2, Tb, 0, 0, 0, 0)$ é estável, temos que os parâmetros mais sensíveis são ordenados por: $\lambda > \mu > \sigma > \rho$.

Tomando como exemplo a tabela abaixo, podemos observar que os parâmetros mais sensíveis estão sempre na mesma ordem para qualquer que seja a variável. Talvez pelo fato de *TB* não ser tão letal quanto *AIDS*, isto é válido para toda a região onde este ponto é estável.

$\beta = 0,1$	$\lambda = 2,0$	$\lambda = 4,0$	$\lambda = 6,0$	$\lambda = 8,0$
X_2	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$			
<i>Tb</i>	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$			

TABELA C: Ordem de sensibilidade dos parâmetros na região R_4

Na região R_3 , onde $P_3 = (0, 0, Y_1, 0, A, Atb)$ é estável, temos que os parâmetros mais sensíveis são: $\beta, \mu, \alpha, \omega, \lambda$

$\lambda = 6,0$	$\beta = 0,4$	$\beta = 0,5$	$\beta = 0,6$
Y_1	$\beta \ \mu \ \omega \ \lambda$	$\beta \ \mu \ \omega \ \lambda$	$\beta \ \mu \ \omega \ \lambda$
<i>A</i>	$\beta \ \omega \ \mu \ \lambda$	$\beta \ \omega \ \mu \ \lambda$	$\beta \ \omega \ \mu \ \lambda$
<i>Atb</i>	$\omega \ \alpha \ \lambda \ \mu$	$\omega \ \lambda \ \beta \ \mu$	$\lambda \ \beta \ \omega \ \mu$

TABELA D: Ordem de sensibilidade dos parâmetros na região R_3

Este ponto depende de λ e de β , portanto podemos fixar λ e variar β ou então fixamos β e variamos λ , como mostra a tabela abaixo:

$\beta = 0,6$	$\lambda = 4,0$	$\lambda = 6,0$	$\lambda = 8,0$
Y_1	$\beta \ \mu \ \omega \ \lambda$	$\beta \ \mu \ \omega \ \lambda$	$\beta \ \mu \ \omega \ \lambda$
<i>A</i>	$\beta \ \omega \ \mu \ \lambda$	$\beta \ \omega \ \mu \ \lambda$	$\beta \ \omega \ \mu \ \lambda$
<i>Atb</i>	$\omega \ \alpha \ \mu \ \beta$	$\lambda \ \beta \ \omega \ \mu$	$\omega \ \lambda \ \beta \ \mu$

TABELA E: Ordem de sensibilidade dos parâmetros na região R_3

Para a variável Atb , se o parâmetro λ cresce, então ele será o mais sensível. Entretanto, λ também não pode crescer muito, senão acaba "esgotando" os indivíduos do compartimento A ; e para que haja reposição dos indivíduos em A , o parâmetro ω tem que ser o mais sensível.

Se compararmos os resultados obtidos na TABELA-D, com os obtidos na TABELA-B, podemos notar que os parâmetros mais sensíveis são os mesmos, tanto para P_1 quanto para P_3 , com exceção do parâmetro λ que é substituído pelo parâmetro α . Isto está concordante com o esperado, já que os indivíduos dos compartimentos A e Atb estão muito doentes e portanto, isolados. Sendo assim, existe a transmissão da TB , do indivíduo Atb para o indivíduo A , donde, $\lambda > \alpha$

Na região onde $P_7 = (X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb)$ é estável os quatro parâmetros mais sensíveis são: $\lambda, \mu, \sigma, \rho$. Pode parecer que este resultado não esteja de acordo com as coordenadas do ponto, pois estes parâmetros estão somente relacionados com a TB e o que se esperava era que, no mínimo, algum parâmetro relacionado com a $AIDS$, fosse sensível.

Entretanto, comparando os valores de β e λ , com os seus valores limiares, observamos que na região onde P_7 é estável (FIG.6) os valores de β estão muito mais próximos do valor limiar (β_1) do que os de λ do valor (λ_ℓ). Por isto, como mostra a TABELA-F, os parâmetros mais sensíveis para este ponto, são de fato, aqueles relacionados com a TB , já que para valores de β , próximos de β_ℓ , a $AIDS$ coexiste com a TB .

$\beta = 0,32$	$\lambda = 6,0$	$\lambda = 8,0$	$\lambda = 9,0$
X_2	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$
Tb	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$
Y_1	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$
Y_2	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$
A	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$
Atb	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$	$\lambda \ \mu \ \sigma \ \rho$

TABELA F: Ordem de sensibilidade dos parâmetros na região R_7

Finalmente, na região $R_1 R_4$ onde podemos ter dois pontos estáveis, $P_1 = (0, 0, Y_1, 0, A, 0)$ e $P_4 = (X_4, Tb, 0, 0, 0, 0)$, e que é uma região que depende da condição inicial do modelo.

Tomando $\beta = 0,2561827$ fixo, λ variando, no caso (1), obtemos o ponto P_1 , no caso (2), o ponto P_2 .

Observe que em (1), os parâmetros mais sensíveis são os mesmos obtidos quando analisamos o ponto P_1 . O mesmo acontece no caso (2).

(1) Condições iniciais: $Y_1 = A \neq 0$, $X_2 = Tb = Y_2 = Atb = 0$

	$\lambda = 2,6192$	$\lambda = 2,6257$	$\lambda = 2,6797$
Y_1	$\beta \mu \omega \alpha$	$\beta \mu \omega \alpha$	$\beta \mu \omega \alpha$
A	$\omega \beta \alpha \mu$	$\omega \beta \alpha \mu$	$\omega \beta \alpha \mu$

TABELA G: Ordem de sensibilidade dos parâmetros na região $R_1 R_4$ com predominância da AIDS na condição inicial.

(2) Condições iniciais: $X_2 = Tb \neq 0$, $Y_1 = Y_2 = A = Atb = 0$

	$\lambda = 2,6192$	$\lambda = 2,6257$	$\lambda = 2,6797$
X_2	$\lambda \mu \sigma \rho$	$\lambda \mu \sigma \rho$	$\lambda \mu \sigma \rho$
Tb	$\lambda \mu \sigma \rho$	$\lambda \mu \sigma \rho$	$\lambda \mu \sigma \rho$

TABELA H: Ordem de sensibilidade dos parâmetros na região $R_1 R_4$ com predominância da TB na condição inicial.

Observações Gerais:

a) Em todos os casos, os parâmetros mais sensíveis estão relacionados com o ponto de equilíbrio em questão.

b) Os parâmetros mais sensíveis no modelo são β , λ e μ , o que nos permite simulações variando apenas estes parâmetros (CAP.2).

c) O fluxo de saída do presídio (μ) é sensível para todas as variáveis de estado.

d) A letalidade por *TB* (θ) e o período de incubação da *AIDS* com *TB* latente (ξ) são pouco sensíveis para todas as variáveis de estado.

e) Finalmente, como o controle sobre β e λ é muito complicado, podemos dizer que o parâmetro μ (período de permanência no presídio) é o mais efetivo para ser controlado. Quanto maior a pena de cada presidiário, maior a tendência de se contrair uma ou as duas doenças - o que é evidentemente esperado.

APÊNDICE-A1

Com as considerações feitas em relação aos dados coletados por Ferreira *et al.* faremos, a seguir, um resumo teórico do programa de regressão não linear por mínimos quadrados (Least Square Non Linear Regression, 1996, HYUN MO YANG):

Consideremos o sistema dinâmico representado pelas equações (4.3.1) a (4.3.7),

$$\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{X}(t))$$

com

$$\begin{aligned} \mathbf{X}(t) &= (X_1(t), X_2(t), X_3(t), X_4(t), X_5(t), X_6(t), X_7(t)) = \\ &= (X_1, X_2, Tb, Y_1, Y_2, A, Atb). \end{aligned}$$

Na pesquisa de Ferreira *et al.* foram acompanhados as subpopulações composta por X_2 , Y_1 e Y_2 . Portanto, as subclasses \mathbf{X}' , com $\mathbf{X}'(t) \subset \mathbf{X}(t)$ compartimentos, podem ser escritas como

$$\mathbf{X}'(t) = \mathbf{D} \cdot \mathbf{X}(t)^T$$

onde $\mathbf{D} = \text{diag} [0 \ 1 \ 0 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0]$.

Como foram observadas 3 subclasses em 4 tempos, temos $n = 3 (X_2, Y_1, Y_2)$ e $N = 4 (t_i, i=0,1,2,3)$, respectivamente

No ajuste de Mínimos Quadrados, minimiza-se o *qui-quadrado* (χ^2) dado por:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^n \left[X_i(t_j) - X'_i(t_j) \right]^2$$

onde

$X_i(t_j)$: número de casos das subpopulações teóricas do sistema

$X'_i(t_j)$: número de casos das subpopulações observadas por Ferreira *et al.*

Supondo que a variância tanto nos 4 tempos, como nas 3 subclasses sejam iguais, então minimizar χ^2 é equivalente a minimizar (Bates e Watts, 1988)

$$\begin{cases} \frac{\partial \chi^2}{\partial \theta} = \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^n 2 \left[X_i(t_j) - X'_i(t_j) \right] \cdot \frac{\partial X_i(t_j)}{\partial \theta} = 0 \\ \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial \theta^2} \cong \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^n 2 \left[\frac{\partial X_i(t_j)}{\partial \theta} \right]^2 > 0, \quad \text{onde } \theta = \begin{bmatrix} \beta & \lambda \end{bmatrix}^T \end{cases}$$

e na segunda derivada foi usado aproximação devido a:

$$\sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^n \left[\frac{\partial X_i(t_j)}{\partial \theta} \right]^2 \gg \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^n \left[X_i(t_j) - X'_i(t_j) \right] \cdot \frac{\partial^2 X_i(t_j)}{\partial \theta^2}$$

Usando o Método de Levenberg-Marquardt (Newton Raphson modificado) para resolver numericamente o sistema de equações não lineares, a regressão não linear (Least Square Non Linear Regression, 1996) forneceu os valores ajustados dos parâmetros β e λ .

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- BATES, D.M. and WATTS, D.G. (1988) Nonlinear Regression Analysis and its Applications John Wiley & Sons