

Universidade Estadual de Campinas

INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

Departamento de Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado

Modelagem Matemática da Dinâmica da Leishmaniose

Lic. Juan Carlos Rosales

Orientador: Prof. Dr. Hyun Mo Yang

¹Este trabalho contou com apoio financeiro do BID Japan Scholarship, FAPESP
(Projeto Temático) e UNSa.

15 de Dezembro 2005

Modelagem Matemática da Dinâmica da Leishmaniose

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por **Juan Carlos Rosales** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 15 de Dezembro de 2005.

Prof. Dr Hyun Mo Yang

Orientador

Banca examinadora:

Prof. Dr. Hyun Mo Yang.

Prof. Dr. José Luiz Boldrini.

Prof. Dr. Sidinéia Barrozo.

Prof. Dr. Silvia Martorano Raimundo.

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

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**
Bibliotecária: Maria Júlia Milani Rodrigues – CRB8a / 2116

Rosales, Juan Carlos

R71m Modelagem matemática da dinâmica da Leishmaniose / Juan
Carlos Rosales -- Campinas, [S.P. :s.n.], 2005.

Orientador Hyun Mo Yang

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

1. Modelos matemáticos. 2. Leishmaniose. 3. Estabilidade –
Modelos matemáticos. 4. Dinâmica – Modelos matemáticos. I. Yang,
Hyun Mo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Título em inglês: Mathematical modeling of dynamics of Leishmaniasis.

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1. Mathematical models. 2. Leishmaniasis. 3.
Stability – Mathematical models. 4. Dynamics – Mathematical models.

Área de concentração: Epidemiologia Matemática. Biomatemática.

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora: Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC-UNICAMP)
Prof. Dr. José Luiz Boldrini (IMECC-UNICAMP)
Profa. Dra. Sidineia Barroso

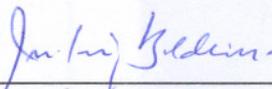
Data da defesa: 15/12/2005

Dissertação de Mestrado defendida em 15 de dezembro de 2005 e aprovada

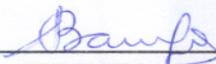
Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



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



Prof. (a). Dr (a). JOSÉ LUIZ BOLDRINI



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

DEDICATÓRIA

A meu amor Laura Valeria Vesga Gomez pelos momentos compartilhados nestes dez anos. Pelo belo amor que você me dá, pela paciência que requer os estudos de um curso de posgraduação numa Universidade de prestígio e, também, pela impaciência que eu acho totalmente razoável e compreensível, fique tranqüila pois o amor se retribui, eu **te amo**.

A meus pais Aneli e Luis Ricardo dedico-lhes esta vitória, mais uma. Eu reconheço que tudo o que consegui nesta vida foi graças a vocês. Preciso que saibam que **os amo** muito mesmo.

A meus irmãos Gabriel e Silvana e suas respectivas famílias. Deus quer o melhor para todos.

A meus filhos Franco, Mauro, Mariana, Carla, Lautaro, Milagro e Nazarena. Como não ter forças? Eu lutei, luto e lutarei para que todos tenham a mesma oportunidade que meus pais me deram para estudar, mas lembrem que vocês são donos de suas vidas, o papai pode-lhes dizer qual é a melhor porta, segundo o que ele acha, mas vocês têm que virar a maçaneta. Meu amor por vocês é incondicional.

A Santiago e Valentina pela coragem de acompanhar a sua mãe. Posso dizer que sou testemunha do grande amor de sua mãe. Vocês têm o amor e apoio nesta vida.

Para Nana Nelly, para meus sogros Adriana e Luis, Pedro, Fernanda, Agustina, Lourdes e Felipe. Tía Elsa e Ermita. Maria Fernanda e família. A família de Pedro em Tucuman. Para Ana, Lucho e família. Enfim à grande família lá em Salta.

A exemplos de amizade incondicionais

Eugênio, Lourdes e Lamuel.

Nélson, Glória e Yanina.

El guerrero sabe que ningún hombre es una isla.

No puede luchar solo, sea cual fuere su plan depende de otras personas.

Necesita discutir su estrategia, pedir ayuda y, en los momentos de descanso tener alguien a quien contar su historia.

El hombre que preserva a sus amigos jamás es dominado por las tempestades de la existencia.

Paulo Coelho.

Manual del guerrero de la luz.

AGRADECIMENTOS ESPIRITUAIS

A Deus

Ao Senhor Jesus Cristo, obrigado Senhor, pela vida, pela saúde.

Aos padroeiros de Salta: O Senhor e Virgem do Milagre.

Aos Santos : Santo Expedito, Santo Antônio, Santa Rita, Santa Gertudres,
São Caetano, São Silvério, São Roque.

“ Durante a luta, foi ajudado pelos anjos; as forças dos céus colocaram cada coisa em seu lugar, e permitiram que ele pudesse dar o melhor de si. Por isso quando o sol se põe, ajoelha-se e agradece o manto protetor que o rodeia.

Em vez de culpar-se por haver tardado tanto tempo em chegar, se alegra por saber que terminou chegando. Sabe que será recompensado.

Chegou o momento, se entristece, há conhecido a infelicidade e as frustrações de grande parte da humanidade e considera que não merece o que está por receber. O guerreiro se ajoelha e oferece a Deus suas conquistas.”

Paulo Coelho, Manual do Guerreiro da Luz.



AGRADECIMENTOS

Ao Professor Hyun Mo Yang, pela orientação, paciência e compreensão. Pelo alto profissionalismo e capacidade com que eu vi fazer a tarefa com meu mestrado.

Ao Professor Luis Koodi Hotta e sua família, pelas orientações e ajuda no período de adaptação no Brasil.

Aos Professores do curso, em especial que deixaram para mim experiências positivas do ponto de vista de didática e pesquisa, João Frederico da Costa Azevedo Meyer, Cristina Cunha, Aurélio Figueredo Leite e Plínio Santos.

Aos professores que me deram o embasamento de Análise e Topologia: Elda Canterle e Mónica Cruz. De Álgebra, Loly Saravia, Marta Lentini e Gilda Aris. De E.D.O. Cristina Preti e Cristina Lentini. De Computação, Tomas Hibbard e Luis Cardon.

Aos colegas, do Departamento de Matemática da Faculdade de Cs. Exatas, Universidade Nacional de Salta (UNSa).

A Cidinha, Tânia e Ednaldo pela ajuda na SPG do IMECC.

A todos os amigos no Brasil Marcos, Licia, Nelson, Moises, Raphael, Luis, Anders, Anderson, Márcia e Clever e família.

Aos colegas, que têm os mesmos sonhos, que não mostraram o egoísmo, pois eles sabem que o conhecimento é livre.

A BID Japan Scholarship e UNSa pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Símbolos	ix
Lista de Figuras	xii
Introdução	xiii
1 Estudo da Dinâmica da Leishmaniose	1
1.1 Introdução:	1
1.1.1 Considerações Biológicas	2
1.1.2 Ciclo de vida	3
1.1.3 Ciclo Biológico no hospedeiro invertebrado	5
1.1.4 Distribuição geográfica	5
2 Modelagem Matemática	6
2.1 O Modelo Matemático	7
2.1.1 Pontos de Equilíbrio, análise de estabilidade e número de reprodutibilidade basal.	9
2.1.2 Ponto de equilíbrio trivial	10
2.1.3 Ponto de equilíbrio não trivial	14
2.2 Simulações Numéricas	20

2.2.1	Bifurcações	23
3	População do vetor com capacidade do meio	24
3.1	Introdução	24
3.2	Pontos de equilíbrio	25
3.2.1	Ponto de equilíbrio livre de vetor	26
3.2.2	Ponto de equilíbrio livre de doença	26
3.2.3	Ponto de equilíbrio não trivial	27
3.3	Análise de estabilidade	28
4	Análise do fator Desmatamento	32
4.1	Introdução	32
4.2	Hipóteses do modelo	33
4.2.1	Ponto de equilíbrio trivial e não trivial	34
4.3	Simulações Numéricas	36
5	Aplicações do modelo	40
5.1	Introdução	40
5.2	O modelo matemático	42
5.3	Simulações Numéricas	44
6	Análise de sensibilidade	50
6.1	Introdução	50
6.2	Idéias básicas	50
6.2.1	Função de Sensitividade	51
6.3	Estudo da sensibilidade para R_0	52
	Conclusões	59
A	Apêndice A: Desigualdades	61
B	Apêndice B: Programas	63

Referências Bibliográficas

67

RESUMO

Neste trabalho fizemos a modelagem da leishmaniose começando com o ciclo doméstico ou urbano com 2-hospedeiros para estender os resultados ao ciclo peridoméstico com n -hospedeiros. No caso urbano, consideramos a população do vetor constante e, após, com capacidade de suporte. Simplificamos o modelo para analisar um dos fatores de risco da leishmaniose, o desmatamento. Derivamos as expressões correspondentes ao *número de reprodutibilidade basal* em todos os casos por meio de análise de estabilidade. Realizamos simulações com dados de zonas endêmicas. Ao final aplicamos a análise de sensibilidade para o *número de reprodutibilidade basal* para o caso de 2-hospedeiros.

ABSTRACT

We are dealing with a modelling of leishmaniasis considering initially the urban cycle with 2-hosts aiming to extend the results to a peridomestic cycle for n-hosts. In the urban case we consider the vector population constant, also, variable. We simplify the model the assess the factor regarded to risk of leishmaniasis analysis, which is the deforestation. We derive the expression for the *basic reproduction number* from the stability analysis. The model was simulated whit respect to endemics zone. Finally we performed the sensibility analysis of the *basic reproduction number* to the case of 2-hosts.

LISTA DE SÍMBOLOS

□ Finalização da parte de uma prova.

■ Finalização de uma prova.

R_0 Número de reprodutibilidade basal.

$R_0(n)$ Número de reprodutibilidade basal caso n-hospedeiros.

R_{0+}^n n-ésimo produto cartesiano de reais não negativos.

$\sigma_j = \frac{\partial \xi(\alpha)}{\partial \alpha_j} |_{\alpha_0}$ Função de sentividade absoluta.

$\Delta \xi$ Erro induzido pelo parâmetro.

$\sigma_{R_0}^2$ Erro quadrático médio do Número de reprodutibilidade basal.

LISTA DE FIGURAS

1.1	Gambá. Extraído de Saúde Animal [20].	3
1.2	Lutzomyia. Extraído de SUCEN [21].	3
1.3	Ciclo completo da Leishmaniose. Extraído de Site TDR [24]	4
1.4	Zonas altamente endêmicas de Leishmaniose Cutânea. Extraído de TDR.	5
2.1	Diagrama de fluxo para 2-hospedeiros vertebrados.	6
2.2	Caso $R_0 = 1,9882$. À esquerda, as soluções de todos os hospedeiros. À direita, homens, cães e Lutzomyia infectados.	21
2.3	Caso $R_0 = 1,5954$. À esquerda, as soluções de todos os hospedeiros. À direita, homens, cães e Lutzomyia infectados.	22
2.4	Soluções para $R_0 = 1.3994$. À esquerda, as soluções de todos os hospedeiros. À direita, homens, cães e Lutzomyia infectados.	22
2.5	Diagrama de Bifurcação para L_2	23
4.1	Diagrama de Fluxo, para 1-hospedeiro e vetor com alto grau de antropofilia.	33
4.2	Parâmetros $I = 1, D = 0, 20$. As linhas finas correspondem ao caso sem desmatamento e as linhas grossas, ao caso com desmatamento.	37
4.3	Parâmetros $I = 1, D = 0, 30$. As linhas finas correspondem ao caso sem desmatamento e as linhas grossas, ao caso com desmatamento.	38
4.4	Parâmetros $I = 100, D = 0, 30$. As linhas finas correspondem ao caso sem desmatamento e as linhas grossas, ao caso com desmatamento.	39

5.1	Esquema do ciclo silvestre da leishmaniose.	41
5.2	Diagrama de fluxo para n-hospedeiros.	42
5.3	LTA, $R_0 = 1,5404$. À esquerda, todos os hospedeiros. À direita, detalhes para observar frações de homens e <i>Lu. infectadas</i>	48
5.4	LTA, simulação mostrando resultados próximo aos valores de incidências da região.	49
6.1	Influência de ações de controle. Simulação com o valor de parâmetro $\alpha_2 = 18,56$	57
6.2	Influência de ações de controle. Simulação com o valor de parâmetro $\alpha_2 = 9,28$	58
6.3	Efeito da redução do parâmetro α_2 , no modelo urbano simplificado de transmissão de Leishmaniose.	58

Introdução

Uma das estratégias para o entendimento de mecanismos de transmissão de muitos problemas epidemiológicos é a Modelagem Matemática. Nosso interesse pelo estudo da modelagem matemática aplicada a problemas Eco-Epidemiológicos pode ser resumido pelo seguinte parágrafo de uma carta da WHO.

“3 August 2005 Geneva, Switzerland

WHO statement

The World Health Organization (WHO) welcomes the pandemic influenza response modelling papers published in the journals Science and Nature this week. This is work done by expert scientists using two different sets of assumptions. The models provide additional information which will help WHO and public health officials in our Member States to improve pandemic influenza preparedness planning...”

Extraído de: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2005/s08/en/print.html>

A escolha da leishmaniose deve-se ao fato de que, segundo a organização não-governamental Médicos Sem Fronteira, ela é uma das doenças negligenciadas, somadas às outras que são mal de Chagas, tuberculose e a doença do sono, que associadas com Aids, fizeram ressurgir o interesse por elas. Esta Dissertação está organizada assim.

O **Capítulo 1** propõe dar um panorama da Leishmaniose, algumas considerações biológicas do ciclo da doença e dos hospedeiros envolvidos.

No **Capítulo 2** desenvolvemos o modelo matemático e estudamos a estabilidade dos pontos de equilíbrio para obter o número de reprodutibilidade. Estabelecemos alguns resultados que serão a base para o modelo dos capítulos seguintes.

No **Capítulo 3** estudamos a situação com a população do vetor variável.

No **Capítulo 4** simplificamos o modelo do capítulo 2 para analisar um fator de risco muito importante na transmissão da Leishmaniose, o desmatamento.

No **Capítulo 5** fazemos aplicação do modelo para transmissão da leishmaniose por *Leishmania peruensis*.

Por último, no **Capítulo 6**, estudamos as perturbações dos parâmetros usando a análise de sensibilidade.

O **Apêndice** traz a implementação do programa para a análise de sensibilidade.

CAPÍTULO 1

Estudo da Dinâmica da Leishmaniose

1.1 Introdução:

Entre uma das tendências de pesquisas para a melhor compreensão da propagação de uma doença encontra-se a Epidemiologia Matemática. Conhecendo-se a dinâmica pode-se desenvolver modelos matemáticos para determinadas doenças no sentido de melhorar a predição e previsão das epidemias. Nesta dissertação, nossa focalização será feita na leishmaniose, que é causada pelo parasita *Leishmania*, denominada assim em homenagem a W.B. Leishman por seus trabalhos em 1901.

A leishmaniose é uma doença amplamente espalhada em 22 países do Novo Mundo e 66 do Velho Mundo. A doença é geralmente reconhecida por sua forma cutânea, a qual não é fatal, embora produza lesões desfiguráveis. Há uma forma que é potencialmente fatal, a forma visceral. As diferentes formas clínicas constituem um problema severo de doença pública, pois a Leishmaniasis Visceral (VL) é geralmente fatal quando não é tratada. A Leishmaniasis Muco-Cutânea (MCL) é uma doença mutilante que pode chegar a metástasis ou lesões incapacitantes. A Leishmaniasis Cutânea (CL) e, também, o caso da Leishmaniasis Cutânea Difusa (DCL) são outras de suas manifestações [16].

A incidência anual desta doença é estimada em 1-1,5 milhões de casos de CL e 0,5 milhões de casos de VL, no Velho Mundo. A incidência total no mundo é de 12 milhões

de pessoas e a população total de risco ronda os 350 milhões de pessoas [24]. Por estes números a O.M.S considera esta doença entre as **seis mais importante do mundo**. Em 1993, Organização Mundial de Saúde considerou a leishmaniose como a **segunda** doença causada por protozoários de importância em saúde pública. Daí nosso interesse por estudá-la. Portanto, é importante estudar modelos matemáticos para melhorar seu controle, para realizar medidas de prevenção, para que a mesma não atinja situações de picos epidêmicos.

Os aumentos dos fatores de risco estão relacionados com as mudanças do meio-ambiente, com o fenômeno de urbanização desplanejada, com moradias e infraestruturas inadequadas, com fatores sócio-econômicos, demográficos e com os fluxos de migrações. Tudo isto faz acreditar que Leishmaniasis vai continuar aumentando como doença pública.

1.1.1 Considerações Biológicas

Apresentamos a seguir uma síntese das considerações biológicas relacionadas com a leishmaniose. Dentro das diversas formas de manifestações da doença, estaremos interessados na Leishmaniasis Tegumentar Americana (LTA), na forma MCL. Esta doença é de caráter zoonótico que acomete o homem e diversos animais domésticos e silvestres. Ela é causada por parasitas do gênero *Leishmania* Ross, um protozoário digenético que tem seu ciclo biológico em dois hospedeiros, um vertebrado e um invertebrado [16].

Hospedeiros vertebrados

Segundo a espécie do parasita, o hospedeiro vertebrado pode ser um ou vários. Em termos gerais, os hospedeiros vertebrados incluem grande variedade de mamíferos: roedores, marsupiais, canídeos e primatas incluindo o homem.

Em geral os mamíferos silvestres são considerados os hospedeiros naturais, nos quais a infecção atinge um estado de equilíbrio, pois raramente produz doença. Os cães, cavalos, burros e o homem são considerados hospedeiros acidentais.

Por exemplo, em *L. guyanensis*, o Gambá *Didelphis marsupialis* foi encontrado parasitado, constituindo assim num importante hospedeiro com uma taxa de infecção de 61,9%

[16]. Figura 1.1 mostra o gambá.



Figura 1.1: Gambá. Extraído de Saúde Animal [20].

Hospedeiros invertebrados

No caso da Leishmianasis no Novo Mundo, os hospedeiros invertebrados são pequenos insetos da ordem Díptera, família Psychodyade, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomyia* [14].

Figura 1.2 mostra o aspecto da *Lutzomyia*, conhecido também como “asa dura”, “mosquito-palha”, “birigui”, “jején ” (este último em países de fala castelhana).

A Figura 1.2 mostra um exemplar de Lutzomyia alimentando-se.



Figura 1.2: Lutzomyia. Extraído de SUCEN [21].

1.1.2 Ciclo de vida

O ciclo da vida desta doença envolve tanto os hospedeiros vertebrados quanto os invertebrados, o que implica em mudanças morfológicas e fisiológicas para que o parasita se adapte em diferentes microhabitats onde as condições são muito diferentes.

Figura 1.3 apresenta o ciclo biológico completo.

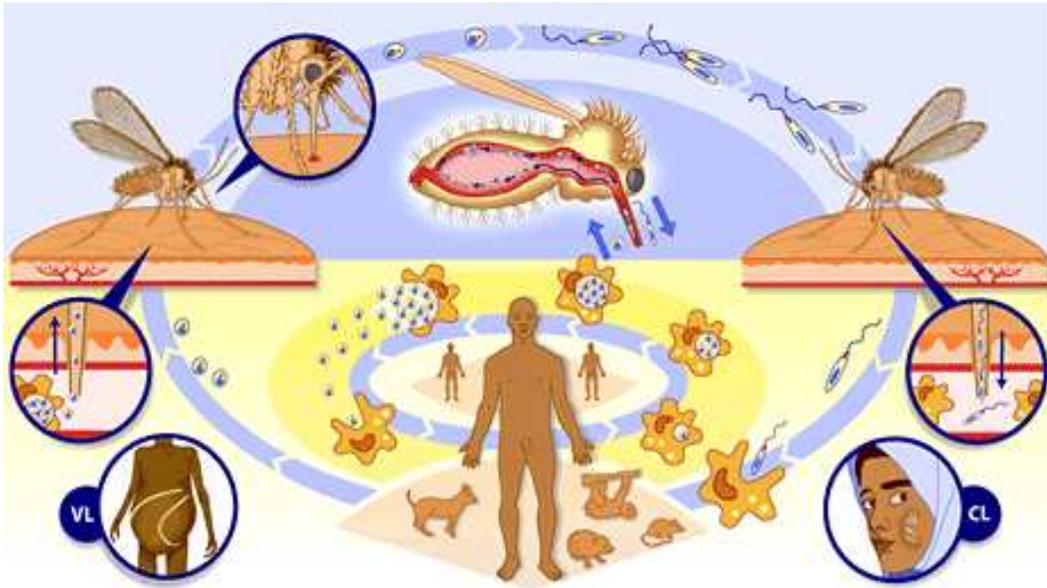


Figura 1.3: Ciclo completo da Leishmaniose. Extraído de Site TDR [24]

No caso da doença que afeta o homem, o ciclo de vida inicia-se quando um inseto vetor fêmea faz o repasto sanguíneo em um hospedeiro humano. Quando se alimenta, formas promastigotas do parasita *Leishmania* ingressam ao corpo humano, via prósbocis. Já no interior, as formas promastigotas são ingeridas por macrófagos do sistema fagocítico mononuclear, onde elas sofrem uma metamorfose para forma amastigota e começa a se reproduzir por divisão binária. Este crescimento exponencial faz com que o macrófago rompa, as formas amastigotas sejam liberadas, e infectem outras células do sistema fagocítico mononuclear, e assim por diante.

A infecção da fêmea pode acontecer, também, quando ela faz o repasto sanguíneo em outro mamífero infectado, como por exemplo o cachorro ou algum animal silvestre. Pelo fato de distintos tipos de *Lutzomyia* ter uma etiologia diversificada, pode acontecer que em alguns casos elas não piquem o homem, pois tem uma certa especialização.

CAPÍTULO 2

Modelagem Matemática

Estudamos a transmissão urbana de leishmania, onde o cachorro é o hospedeiro definitivo, enquanto que o homem é ocasional. O trabalho baseia-se nos artigos de H. Yang e M. Ferreira [25] [26]. O estudo da dinâmica, neste caso, inclui os hospedeiros vertebrados: o homem e o cachorro, e invertebrado, o flebotomíneo.

A importância de incluir o cão como hospedeiro na dinâmica da leishmaniose é mostrar, com a modelagem, a relação da doença com a densidade populacional de cães, em que a prevalência canina superior a 2% é um fator de risco aos homens.

O esquema de fluxos é dado pela Figura 2.1.

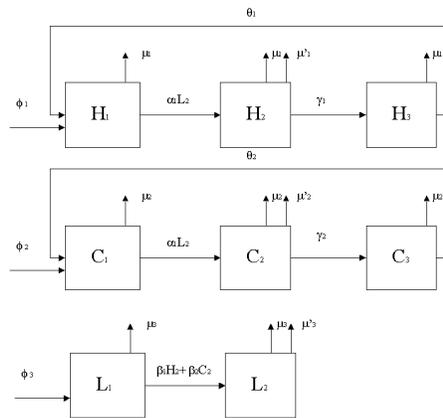


Figura 2.1: Diagrama de fluxo para 2-hospedeiros vertebrados.

As densidades de populações totais, tanto do homem, como do cachorro, são divididas nos compartimentos epidemiológicos suscetível, infectado e recuperado. Porém a população total do flebotomíneos é dividida em apenas compartimentos suscetível e infectado.

2.1 O Modelo Matemático

O modelo estuda a epidemia de leishmaniose no homem, considerando cães como reservatório e o flebotomíneos como vetores, envolvidos no ciclo da transmissão da Leishmaniasis Tegumentar Americana (LTA). Por simplicidade, como temos descrito acima, neste modelo, para os homens, temos três compartimentos, que representam as frações de indivíduos no tempo t , de suscetível $H_1(t)$, infectado $H_2(t)$ e imune ou recuperado $H_3(t)$. Para os cães, similarmente, suscetível $C_1(t)$, infectado $C_2(t)$ e imune e recuperados $C_3(t)$. A população do vetor flebotomíneos é dividida só em suscetível $L_1(t)$ e infectado $L_2(t)$.

A interação entre os vertebrados e os vetores flebotomíneos podem ser descritos por um sistema de equações diferenciais, segundo o diagrama de fluxo da Figura 1. Para as frações correspondentes aos homens, a população de cães e para a população do vetor, temos o seguinte sistema de equações diferenciais,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_1(t)}{dt} = \phi_1 + \theta_1 H_3(t) - (\alpha_1 L_2(t) + \mu_1) H_1(t) \\ \frac{dH_2(t)}{dt} = \alpha_1 L_2(t) H_1(t) - (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) H_2(t) \\ \frac{dH_3(t)}{dt} = \gamma_1 H_2(t) - (\mu_1 + \theta_1) H_3(t) \\ \frac{dC_1(t)}{dt} = \phi_2 + \theta_2 C_3(t) - (\alpha_2 L_2(t) + \mu_2) C_1(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = \alpha_2 L_2(t) C_1(t) - (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) C_2(t) \\ \frac{dC_3(t)}{dt} = \gamma_2 C_2(t) - (\mu_2 + \theta_2) C_3(t) \\ \frac{dL_1(t)}{dt} = \phi_3 - (\beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t) + \mu_3) L_1(t) \\ \frac{dL_2(t)}{dt} = (\beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)) L_1(t) - (\mu_3 + \mu'_3) L_2(t), \end{array} \right. \quad (2.1)$$

onde μ_i e μ'_i são, respectivamente, as taxas de mortalidade natural e induzida pela doença, α_i e β_i são as taxas de contato, θ_i é a taxa de perda de imunidade, e γ_i^{-1} o período de recuperação ou infeccioso. Todos os parâmetros são positivos.

Considerando as populações normalizadas, ou seja,

$$\sum_{i=1}^3 H_i = 1; \sum_{i=1}^3 C_i = 1; \sum_{i=1}^2 L_i = 1, \quad (2.2)$$

e que as populações são constantes, não considerando migrações nem imigrações, tem-se

$$\sum_{i=1}^3 \frac{dH_i(t)}{dt} = 0; \sum_{i=1}^3 \frac{dC_i(t)}{dt} = 0; \sum_{i=1}^2 \frac{dL_i(t)}{dt} = 0. \quad (2.3)$$

Para determinar as funções $\phi_i, i = 1, 2, 3$, as quais representam os nascimentos que compensam as mortes por causas naturais e ocasionadas pela doença, fazemos uso de (2.3) no sistema (2.1). Para o caso do homem temos

$$\phi_1 - \mu_1 H_1(t) - \mu_1 H_2(t) - \mu'_1 H_2(t) - \mu_1 H_3(t) = 0,$$

resultando em

$$\phi_1 = \mu'_1 H_2(t) + \mu_1 \sum_{i=1}^3 H_i.$$

Logo por (2.2) a função ϕ_1 toma-se

$$\phi_1 = \mu_1 + \mu'_1 H_2(t). \quad (2.4)$$

Analogamente, para as funções ϕ_2 e ϕ_3 temos as seguintes expressões

$$\phi_2 = \mu_2 + \mu'_2 C_2(t) \quad (2.5)$$

e

$$\phi_3 = \mu_3 + \mu'_3 L_2(t) . \quad (2.6)$$

Portanto o sistema de equações diferenciais (2.1) toma-se

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_1(t)}{dt} = \mu_1 + \mu'_1 H_2(t) + \theta_1 H_3(t) - [\alpha_1 L_2(t) + \mu_1] H_1(t) \\ \frac{dH_2(t)}{dt} = \alpha_1 L_2(t) H_1(t) - (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) H_2(t) \\ \frac{dH_3(t)}{dt} = \gamma_1 H_2(t) - (\mu_1 + \theta_1) H_3(t) \\ \frac{dC_1(t)}{dt} = \mu_2 + \mu'_2 C_2(t) + \theta_2 C_3(t) - [\alpha_2 L_2(t) + \mu_2] C_1(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = \alpha_2 L_2(t) C_1(t) - (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) C_2(t) \\ \frac{dC_3(t)}{dt} = \gamma_2 C_2(t) - (\mu_2 + \theta_2) C_3(t) \\ \frac{dL_1(t)}{dt} = \mu_3 + \mu'_3 L_2(t) - [\mu_3 + \beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) \\ \frac{dL_2(t)}{dt} = [\beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) - (\mu_3 + \mu'_3) L_2(t). \end{array} \right. \quad (2.7)$$

2.1.1 Pontos de Equilíbrio, análise de estabilidade e número de reprodutibilidade basal.

Consideremos que um **ponto de equilíbrio** existe se a taxa de variação do número de indivíduos em cada compartimento do modelo é igual a zero. No equilíbrio, o número de indivíduos de cada compartimento permanece igual ao longo do tempo.

Nestes pontos a **análise de estabilidade local** procura determinar se o ponto é estável ou não. Ou seja, para pequenas perturbações em torno do estado de equilíbrio o sistema poderá retornar, após um tempo, para o equilíbrio.

Um conceito de suma importância que o modelo matemático pode fornecer é o **número de reprodutibilidade basal**, denotado por R_0 [10]. O conceito é diferente em se tratando de infecções geradas por microparasitas ou macroparasitas. No caso de microparásita, R_0 é o número de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infectado, quando é introduzido em uma população totalmente suscetível [1], na ausência de vínculos.

Assim, a expressão que define R_0 do modelo fornece uma informação importante acerca das possíveis ações para manter a doença sob controle. Se $R_0 > 1$, então teremos níveis endêmicos da doença, em que a mesma se estabelecerá na população, enquanto que se $R_0 < 1$, a população de infectados diminuirá.

2.1.2 Ponto de equilíbrio trivial

Existência e unicidade

O modelo apresenta um ponto de equilíbrio trivial, o qual representa a situação em que a comunidade fica livre da doença leishmaniose. Este ponto é:

Para a população de hospedeiro,

$$\begin{cases} H_1 = 1 \\ H_2 = H_3 = 0 \end{cases} \quad \text{e} \quad \begin{cases} C_1 = 1 \\ C_2 = C_3 = 0, \end{cases} \quad (2.8)$$

e para a população de vetor,

$$\begin{cases} L_1 = 1 \\ L_2 = 0 \end{cases} . \quad (2.9)$$

Análise de estabilidade do ponto de equilíbrio trivial

Analisaremos a estabilidade do ponto de equilíbrio, para o caso da comunidade livre de doença. Para tal recorreremos à análise local, uma ferramenta matemática que proporciona às condições dos parâmetros que garantem a estabilidade do ponto de equilíbrio.

A estabilidade do ponto de equilíbrio pode ser determinada pelos autovalores ou raízes do polinômio característico $P(\lambda)$. O mesmo é definido pelo determinante da seguinte matriz especial,

$$P(\lambda) = \det(J - \lambda I) , \quad (2.10)$$

onde J é o Jacobiano, formado pelas derivadas parciais em relação às variáveis de estado, das funções que são o segundo membro do sistema (2.1), calculado no ponto de equilíbrio.

A matriz J , para este modelo, é dada por

$$J = \begin{pmatrix} J_1 & J_2 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix} , \quad (2.11)$$

com os blocos J_i , $i = 1, 2, 3, 4$, dados por

$$J_1 = \begin{pmatrix} -(\alpha_1 L_1 + \mu_1) & \mu'_1 & \theta_1 & 0 \\ \alpha_1 L_1 & -(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -(\mu_1 + \theta_1) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\alpha_2 L_2 + \mu_2) \end{pmatrix}, \quad (2.12)$$

$$J_2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 H_1 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_1 H_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu'_2 & \theta_2 & 0 & -\alpha_2 C_1 \end{pmatrix}, \quad (2.13)$$

$$J_3 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \alpha_2 L_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_1 L_1 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_1 L_1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

e

$$J_4 = \begin{pmatrix} -(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) & 0 & 0 & \alpha_2 C_1 \\ \gamma_2 & -(\mu_2 + \theta_2) & 0 & 0 \\ -\beta_2 L_1 & 0 & -(\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2 + \mu_3) & \mu'_3 \\ \beta_2 L_1 & 0 & 0 & -(\mu_3 + \mu'_3) \end{pmatrix}, \quad (2.15)$$

e I é a matriz identidade 8×8 .

Proposição 2.1: *O ponto de equilíbrio $\overline{P}_{e_1} = (1, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0)$ do sistema (2.1) é localmente e assintoticamente estável se o número de reprodutibilidade basal $R_0 < 1$, onde R_0 é definido como $R_0 = \frac{\beta_1}{\beta_1^0} + \frac{\beta_2}{\beta_2^0}$, com $\beta_1^0 = \frac{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_3 + \mu'_3)}{\alpha_1}$ e $\beta_2^0 = \frac{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3)}{\alpha_2}$.*

Prova: Para o ponto $\overline{P}_{e_1} = (1, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0)$, correspondente à comunidade livre de doença, a expressão para Jacobiano J é

$$\begin{pmatrix} -\mu_1 & \mu'_1 & \theta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 \\ 0 & -(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_1 \\ 0 & \gamma_1 & -(\mu_1 + \theta_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu_2 & \mu'_2 & \theta_2 & 0 & -\alpha_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) & 0 & 0 & \alpha_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_2 & -(\mu_2 + \theta_2) & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_1 & 0 & 0 & -\beta_2 & 0 & -\mu_3 & \mu'_3 \\ 0 & \beta_1 & 0 & 0 & \beta_2 & 0 & 0 & -(\mu_3 + \mu'_3) \end{pmatrix}$$

de onde o polinômio caraterístico resultante $P(\lambda)$ é igual a

$$P(\lambda) = (-\mu_1 - \lambda) \times (-\mu_2 - \lambda) \times (-\mu_3 - \lambda) \times (-(\mu_1 + \theta_1) - \lambda) \times (-(\mu_2 + \theta_2) - \lambda) \times \\ \times \{(-(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) - \lambda) \times [(-(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) - \lambda) \times (-(\mu_3 + \mu'_3) - \lambda) - \alpha_2 \times \beta_2] + \\ + \alpha_1 \times \beta_1 \times (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2 + \lambda)\}.$$

Temos que estudar as condições para que todos os autovalores tenham parte real negativa.

Primeiro, tem-se autovalores

$$\begin{cases} \lambda_1 = -\mu_1 \\ \lambda_2 = -\mu_2 \\ \lambda_3 = -\mu_3 \\ \lambda_4 = -(\mu_1 + \theta_1) \\ \lambda_5 = -(\mu_2 + \theta_2) \end{cases},$$

que são negativos, pois os parâmetros são positivos. Só falta saber o que acontecerá com os três autovalores restantes, λ_6, λ_7 e λ_8 .

Seja o polinômio $P_3(\lambda)$, definido pelo seguinte fator de $P(\lambda)$:

$$P_3(\lambda) = \{(-(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) - \lambda) \times [(-(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) - \lambda) \times (-(\mu_3 + \mu'_3) - \lambda) - \alpha_2 \times \beta_2] + \\ \alpha_1 \times \beta_1 \times (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2 + \lambda)\}.$$

Para determinar o sinal dos autovalores λ_6, λ_7 e λ_8 , raízes de $P_3(\lambda)$, vamos usar o critério de Routh-Hurtwitz [3], neste caso um polinômio de terceiro grau, escrito como

$$P_3(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 \quad , \quad (2.16)$$

com os coeficientes dados por

$$\begin{aligned} a_1 &= (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3 \\ a_2 &= (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)[(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3)] + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) - (\alpha_1\beta_1 + \alpha_2\beta_2) \\ a_3 &= (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) - \alpha_1\beta_1(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) - \alpha_2\beta_2(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1). \end{aligned}$$

O critério de Routh-Hurtwitz [15] estabelece que se

$$a_1 > 0, a_3 > 0 \text{ e } a_1a_2 > a_3 \Rightarrow \overline{P_{e_1}} \text{ é localmente e assintoticamente estável.}$$

De uma das hipóteses, nós precisamos que a_3 seja positivo, o que acontece para

$$(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) > \alpha_1\beta_1(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \alpha_2\beta_2(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1).$$

Re-escrevendo, tem-se

$$1 > \frac{\alpha_1\beta_1(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3)} + \frac{\alpha_2\beta_2(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3)},$$

do qual dá para definir o **número de reprodutibilidade basal** R_0 como

$$R_0 = \frac{\beta_1}{\beta_1^0} + \frac{\beta_2}{\beta_2^0}, \quad (2.17)$$

onde

$$\beta_1^0 = \frac{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_3 + \mu'_3)}{\alpha_1} \text{ e } \beta_2^0 = \frac{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3)}{\alpha_2}. \quad \square \quad (2.18)$$

Afirmção 2.1: *O coeficiente a_3 é positivo se $R_0 < 1$.*

De fato, nós temos que o coeficiente a_3 pode se escrito como.

$$a_3 = (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) \times (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) \times (\mu_3 + \mu'_3) \times (1 - R_0).$$

Portanto se $R_0 < 1$, então $a_3 > 0$. \square

Vejam, agora, se satisfaz $a_1a_2 > a_3$. Como $R_0 < 1$, tem-se, $1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0} - \frac{\beta_2}{\beta_2^0} > 0$, implicando que

$$1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0} > 0 \wedge 1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0} > 0.$$

Sejam $\overline{\mu}_1 = \mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1$, $\overline{\mu}_2 = \mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2$ e $\overline{\mu}_L = \mu_L + \mu'_L = \mu_3 + \mu'_3$. Após alguns arranjos algébricos, a seguinte desigualdade é verdadeira (ver Apêndice A para detalhes).

$$\frac{\overline{\mu}_1 + \overline{\mu}_2}{\overline{\mu}_L} + (\overline{\mu}_1 + \overline{\mu}_2 + \overline{\mu}_L) \left[\frac{1}{\overline{\mu}_2} \left(1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0}\right) + \frac{1}{\overline{\mu}_1} \left(1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0}\right) \right] + R_0 > 0,$$

somando 1 em ambos membros da desigualdade anterior, temos outra equivalente

$$\frac{\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2}{\bar{\mu}_L} + 1 + (\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2 + \bar{\mu}_L) \left[\frac{1}{\bar{\mu}_2} \left(1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0}\right) + \frac{1}{\bar{\mu}_1} \left(1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0}\right) \right] + R_0 > 1,$$

a qual é equivalente a

$$\frac{\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2 + \bar{\mu}_L}{\bar{\mu}_L} + (\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2 + \bar{\mu}_L) \left[\frac{1}{\bar{\mu}_2} \left(1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0}\right) + \frac{1}{\bar{\mu}_1} \left(1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0}\right) \right] > 1 - R_0,$$

colocando em evidência $(\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2 + \bar{\mu}_L)$ tem-se

$$(\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2 + \bar{\mu}_L) \left[\frac{1}{\bar{\mu}_L} + \frac{1}{\bar{\mu}_2} \left(1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0}\right) + \frac{1}{\bar{\mu}_1} \left(1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0}\right) \right] > 1 - R_0.$$

Multiplicando por $\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_2 \bar{\mu}_L > 0$, tem-se a hipótese $a_1 a_2 > a_3$. ■

Logo, o ponto de equilíbrio trivial \bar{P}_{e_1} , na qual a comunidade se encontra livre da doença, é localmente e assintoticamente estável se $R_0 < 1$.

2.1.3 Ponto de equilíbrio não trivial

Existência e unicidade

A seguir temos que analisar o caso para os níveis endêmicos de leishmaniose. Nós vamos usar um sistema equivalente ¹ para o cálculo dos pontos de equilíbrio:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \mu_1 + \theta_1 H_3(t) - \mu_1 H_1(t) - (\mu_1 + \gamma_1) H_2(t) & = 0 \quad (1') \\ \alpha_1 L_2(t) H_1(t) - (\gamma_1 + \mu_1 + \mu'_1) H_2(t) & = 0 \quad (2) \\ \gamma_1 H_2(t) - (\mu_1 + \theta_1) H_3(t) & = 0 \quad (3) \\ \mu_2 + \theta_2 C_3(t) - \mu_2 C_1(t) - (\mu_2 + \gamma_2) C_2(t) & = 0 \quad (4') \\ \alpha_2 L_2(t) C_1(t) - (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) C_2(t) & = 0 \quad (5) \\ \gamma_2 C_2(t) - (\mu_2 + \theta_2) C_3(t) & = 0 \quad (6) \\ \mu_3 + \mu'_3 L_2(t) - (\mu_3 + \beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)) L_1(t) & = 0 \quad (7) \\ (\beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)) L_1(t) - (\mu_3 + \mu'_3) L_2(t) & = 0 \quad (8) \end{array} \right. \quad (2.19)$$

¹No sistema (2.7) substituímos, para cada hospedeiro vertebrado, as equações dos compartimentos suscetível pela soma das equações dos compartimento suscetível, infectado e recuperado.

Então de (3) do sistema (2.19), temos que os homens recuperados são

$$H_3 = \frac{\gamma_1}{\mu_1 + \theta_1} H_2 . \quad (2.20)$$

Já que $\mu_1 \neq 0$ e substituindo o resultado acima, em (1') de (2.19) temos

$$H_1 = 1 - \frac{(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)}{\mu_1 + \theta_1} H_2 . \quad (2.21)$$

Logo em (2) de (2.19) temos uma expressão para os homens infectados

$$H_2 = \frac{\alpha_1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} L_2 H_1 , \quad (2.22)$$

que, com (2.21), fica

$$H_2 = \frac{(\mu_1 + \theta_1)\alpha_1 L_2}{(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\alpha_1 L_2 + (\mu_1 + \theta_1)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} . \quad (2.23)$$

Temos, assim, uma expressão para os homens infectados em função de L_2 . Analogamente temos para o caso dos cães infectados.

De (6) de (2.19),

$$C_3 = \frac{\gamma_2}{\mu_2 + \theta_2} C_2 . \quad (2.24)$$

Com isto, em (4') de (2.19), temos

$$C_1 = 1 - \frac{(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)}{\mu_2 + \theta_2} C_2 \quad (2.25)$$

e

$$C_2 = \frac{(\mu_2 + \theta_2)\alpha_2 L_2}{(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\alpha_2 L_2 + (\mu_2 + \theta_2)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} . \quad (2.26)$$

Resumindo temos todos os compartimentos em função de L_2 .

Finalmente temos as seguintes expressões, obtidas de (7) e (8) de (2.19),

$$L_1 = \frac{\mu_3 + \mu'_3 L_2}{\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2} \quad (2.27)$$

e

$$L_2 = \frac{(\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2)}{\mu_3 + \mu'_3} L_1. \quad (2.28)$$

Temos, então, substituindo (2.27) em (2.28),

$$L_2 = \frac{(\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2)}{\mu_3 + \mu'_3} \frac{(\mu_3 + \mu'_3 L_2)}{\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2}, \quad (2.29)$$

de onde resulta

$$\mu_3(\mu_3 + \mu'_3)L_2 + \mu_3(\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2)L_2 - \mu_3(\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2) = 0.$$

Com (2.23) e (2.26) na equação anterior, é possível obter um polinômio de terceiro grau para L_2 ,

$$P(L_2) = (b_2 L_2^2 + b_1 L_2 + b_0) L_2, \quad (2.30)$$

com os seguintes coeficientes

$$b_2 = \mu_3 \alpha_1 \alpha_2 [(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2) + (\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\beta_1 + (\mu_2 + \theta_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\beta_2]$$

$$b_1 = \mu_3(\mu_3 + \mu'_3)[(\mu_2 + \theta_2)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\alpha_1 + (\mu_1 + \theta_1)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\alpha_2] + \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2)[(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)\alpha_1\beta_1 + (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)\alpha_2\beta_2] - \mu_3\alpha_1\alpha_2[(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\beta_1 + (\mu_2 + \theta_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\beta_2]$$

$$b_0 = \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2)[(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) - (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)\alpha_1\beta_1 - (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)\alpha_2\beta_2].$$

Vamos aplicar a regra de Descartes [15], analisando os sinais dos coeficientes. Tem-se que $b_2 > 0$ sempre, só resta fazer a análise de b_0 e b_1 .

Afirmação 2.2: *Se o número de reprodutividade basal $R_0 < 1$, então os coeficientes b_0 e b_1 são positivos.*

Para o caso de b_0 , escrevemos do seguinte modo,

$$b_0 = \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) \left[1 - \frac{\alpha_1 \beta_1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_3 + \mu'_3)} - \frac{\alpha_2 \beta_2}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3)} \right],$$

ou seja, em função do número de reprodutibilidade basal, R_0 , tem-se

$$b_0 = \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)[1 - R_0]. \quad (2.31)$$

Enquanto para b_1 aplicamos a propriedade distributiva do produto com respeito a soma no primeiro e terceiro termo, agrupamos convenientemente. Assim,

$$\begin{aligned} & \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\alpha_2 - \mu_3\alpha_1\alpha_2(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\beta_1 = \\ & = \mu_3(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \theta_1)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\alpha_2 \left[1 - \frac{\alpha_1 \beta_1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_3 + \mu'_3)} \right], \end{aligned}$$

também agrupamos,

$$\begin{aligned} & \mu_3(\mu_2 + \theta_2)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\alpha_1 - \mu_3\alpha_1\alpha_2(\mu_2 + \theta_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\beta_2 = \\ & = \mu_3(\mu_2 + \theta_2)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\alpha_1 \left[1 - \frac{\alpha_2 \beta_2}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3)} \right], \end{aligned}$$

escrevemos o segundo termo original de b_1 , assim

$$\begin{aligned} & \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2)[(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)\alpha_1\beta_1 + (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)\alpha_2\beta_2] = \\ & = \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) \left[\frac{\alpha_1 \beta_1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_3 + \mu'_3)} + \frac{\alpha_2 \beta_2}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3)} \right]. \end{aligned}$$

Então juntando tudo o coeficiente b_1 , em função do número de reprodutibilidade basal, lembrando (2.17), ou $R_0 = \frac{\beta_1}{\beta_1^0} + \frac{\beta_2}{\beta_2^0}$, fica

$$\begin{aligned} b_1 & = \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)\alpha_2 \left[1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0} \right] + \\ & + \mu_3(\mu_2 + \theta_2)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)\alpha_1 \left[1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0} \right] + \\ & + \mu_3(\mu_1 + \theta_1)(\mu_2 + \theta_2)(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)R_0. \end{aligned}$$

Portanto se $R_0 \leq 1$ então a expressão (2.31) para b_0 , e da última para b_1 , resulta que $b_0 > 0$ e $b_1 > 0$. ■

Uma consequência desta última afirmação, e fazendo uso da regra de Descartes [15], temos que

1. Se $R_0 \leq 1$, então $b_0 > 0$ e $b_1 > 0$, o que implica que não existe solução real positiva.
2. Se $R_0 > 1$, então $b_0 < 0$, de onde tem-se que existe uma única solução real positiva.

Resumindo, as conclusões que se pode derivar até o momento são as seguintes: $L_2 = 0$ sempre é solução, do caso trivial e de (2.29), e é estável se $R_0 < 1$, se não, é instável. Ainda falta analisar a estabilidade da solução positiva.

Análise da estabilidade local

Para o caso da solução não trivial temos

Lema 2.1: *Seja $P(\lambda) = \det(J - \lambda I) = \sum_{i=0}^7 c_{7-i} \lambda^i$, onde J é o jacobiano formado pelas derivadas parciais em relação às variáveis de estados do segundo membro do sistema (2.7). Então o número de reprodutibilidade basal R_0 , segundo ele seja maior ou menor que um, determina mudança de sinal em \bar{c}_7 , onde \bar{c}_7 é a parte do coeficiente c_7 do polinômio $P(\lambda)$ que não depende explicitamente da fração de *Lutzomyia infectada* L_2 .*

Prova: Uma expressão para $\det J$, no ponto não trivial em função das variáveis, resulta

$$P(0) = \det J = \mu_1 \mu_2 \mu_3 [A_1 L_2^2 + A_2 L_2 + A_3], \quad (2.32)$$

com os coeficientes A_1, A_2 e A_3 dados por

$$A_1 = -(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2)(\bar{\mu}_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2) \alpha_1 \alpha_2$$

$$A_2 = (\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2) [(\mu_1 + \theta_1)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\bar{\mu}_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2) - (\mu_1 + \theta_1) \alpha_1 \beta_1 H_1 L_1] \alpha_2 +$$

$$+ (\mu_2 + \theta_2)(\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)(\bar{\mu}_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2) \alpha_1$$

$$A_3 = (\mu_2 + \theta_2)(\mu_1 + \theta_1) [-\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_2 (\bar{\mu}_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2) + \alpha_2 \beta_2 \bar{\mu}_1 C_1 L_1 + \alpha_1 \beta_1 \bar{\mu}_1 H_1 L_1].$$

Aqui, $\bar{\mu}_1 = (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)$; $\bar{\mu}_2 = (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)$ e $\bar{\mu}_3 = \mu_3 + \mu'_3$.

A expressão para $\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2$ resulta, com as equações (2.23) e (2.26),

$$\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2 = \frac{B_1 L_2^2 + B_2 L_2}{D}, \quad (2.33)$$

onde B_1, B_2 e D são

$$B_1 = \alpha_1 \alpha_2 [\beta_1 (\mu_1 + \theta_1) (\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2) + \beta_2 (\mu_2 + \theta_2) (\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1)]$$

$$B_2 = (\mu_1 + \theta_1) (\mu_2 + \theta_2) [\alpha_1 \beta_1 (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \alpha_2 \beta_2 (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)]$$

$$D = D_1 L_2^2 + D_2 L_2 + D_3,$$

com D_1, D_2 e D_3 dados por

$$D_1 = (\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1) (\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2) \alpha_1 \alpha_2$$

$$D_2 = (\mu_1 + \theta_1) (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) (\mu_2 + \theta_2 + \gamma_2) \alpha_2 + (\mu_2 + \theta_2) (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) (\mu_1 + \theta_1 + \gamma_1) \alpha_1$$

$$D_3 = (\mu_1 + \theta_1) (\mu_2 + \theta_2) (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2).$$

Portanto o termo que não depende de L_2 explicitamente, olhando A_3 e D_3 , resulta

$$\bar{c}_7 = -(\mu_1 + \theta_1)^2 (\mu_2 + \theta_2)^2 \frac{\bar{\mu}_1^{-2}}{\bar{\mu}_1^{-2}} \frac{\bar{\mu}_2^2}{\bar{\mu}_2^2} \frac{\bar{\mu}_3}{\bar{\mu}_3} \left[1 - \frac{\alpha_1 \beta_1}{\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_3} H_1 L_1 - \frac{\alpha_2 \beta_2}{\bar{\mu}_2 \bar{\mu}_3} C_1 L_1 \right]. \quad (2.34)$$

Agora, sem perder generalidade, seja $R_0 > 1$. Temos que $L_2 > 0$, então $0 < L_1 < 1$. Além disso, $L_2 > 0$ também implica que $C_2 > 0$ e, portanto, $0 < C_1 < 1$. Analogamente $H_2 > 0$ e $0 < H_1 < 1$. \square

Vemos que

$$\bar{c}_7 > -(\mu_1 + \theta_1)^2 (\mu_2 + \theta_2)^2 \frac{\bar{\mu}_1^{-2}}{\bar{\mu}_1^{-2}} \frac{\bar{\mu}_2^2}{\bar{\mu}_2^2} \frac{\bar{\mu}_3}{\bar{\mu}_3} \left[1 - \frac{\alpha_1 \beta_1}{\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_3} - \frac{\alpha_2 \beta_2}{\bar{\mu}_2 \bar{\mu}_3} \right] > 0,$$

pois $[1 - R_0] < 0$. Se $R_0 < 1$ então $\bar{c}_7 < 0$. \blacksquare

Observações:

a) Se na expressão do determinante (2.32), colocarmos os valores do ponto de equilíbrio trivial, ou seja, $\bar{P}_{e_1} = (1, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0)$, recupera-se a expressão

$$-\mu_1 \mu_2 \mu_3 (\mu_1 + \theta_1) (\mu_2 + \theta_2) a_3.$$

Assim, a estabilidade depende do sinal de a_3 como mostrou-se na **Afirmção 2.1**.

b) O fato de que ocorra uma mudança de sinal, conforme o número de reprodutibilidade basal seja maior ou menor que um, dá para conjecturar que a estabilidade também muda, para o caso não trivial. O Lema 2.1 permite esta conclusão do ponto de vista teórico, porém verificaremos o resultado numericamente.

2.2 Simulações Numéricas

Nesta seção apresentaremos as simulações obtidas ao implementar o modelo matemático. O “software” utilizado é o pacote MATLAB®, no qual se implementou o modelo. Vide o anexo para os detalhes da função definida na utilização da rotina `odeset`, o qual permite alterar parâmetros dos resolvidores de ODE, neste caso, `ode45`, para o PVI do tipo não “stiff”.

Na tabela abaixo temos os valores dos parâmetros, utilizados para obter o desenvolvimento no tempo dos homens, cachorros e mosquitos infectados. Quase todos os valores são dados obtidos do trabalho de Yang e Ferreira [25][26] e do Llanos-Cuentas *et al* [13], e as referências por eles citadas. Os dados indicados com (*) são valores adotados por nós.

Parâmetros	Média
$\mu_1^{-1}(a)$	52,5
$(\mu'_1)^{-1}(a)$	2,707
$\gamma_1^{-1}(a)$	$\frac{12}{7}$
$\mu_2^{-1}(a)$	2,3
$(\mu'_2)^{-1}(a)$	0,437
$\gamma_2^{-1}(a)$	5
$\mu_3^{-1}(a)$	0,141
$(\mu'_3)^{-1}(a)$	0,019
$\alpha_1(a)$	2,2*
$\alpha_2(a)$	4,4*
$\beta_1(a)$	5*
$\beta_2(a)$	10*
$\theta_1(a)$	0,1*
$\theta_2(a)$	0,1*

Na Figura 2.2 temos a modelagem para o caso em que o valor do *número de reprodutibilidade basal* é $R_0 = 1,9882$ com $R_C = 1,5747$ para o cão e $R_H = 0,4135$ para o homem.

Observe que temos valores endêmicos da doença, pois, R_0 é maior do que um. A doença

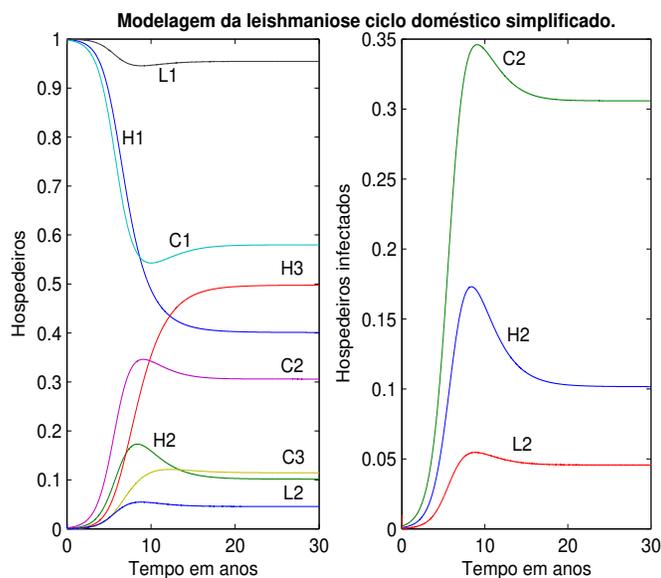


Figura 2.2: Caso $R_0 = 1,9882$. À esquerda, as soluções de todos os hospedeiros. À direita, homens, cães e *Lutzomyia* infectados.

atinge valores endêmicos embora a contribuição pelo homem ao *número de reprodutibilidade basal* seja menor que um. Do ponto de vista da modelagem matemática confirma-se a importância do cão no ciclo da transmissão da doença.

A Figura 2.3 apresenta a evolução de todas as variáveis de estados do sistema (2.7), para o caso $R_0 = 1,5954$ com condições iniciais $(1, 0, 0, 1, 0, 0, 0.9, 0.1)$.

Outra simulação com os valores $R_0 = 1,3994$, com $R_H = 0,0931$ e $R_C = 1,3063$, é apresentada na Figura 2.4.

Neste caso a estimativa dos parâmetros levam a uma situação realista. Observe que a fração de homem suscetível é $H_1 = 0,9441$ e do homem infectado é $H_2 = 0,0287$, ou seja, quase 3%, o que está bastante perto dos dados de zonas endêmicas. Neste caso a fração do cão infectado é $C_2 = 0,2008$, ou seja, praticamente 20%.

Não daremos mais detalhes aqui das simulações numéricas. Estas serão feitas nas aplicações do modelo para casos específicos de Leishmianoses, e no estudo da sensibilidade dos parâmetros incluídos em R_0 .

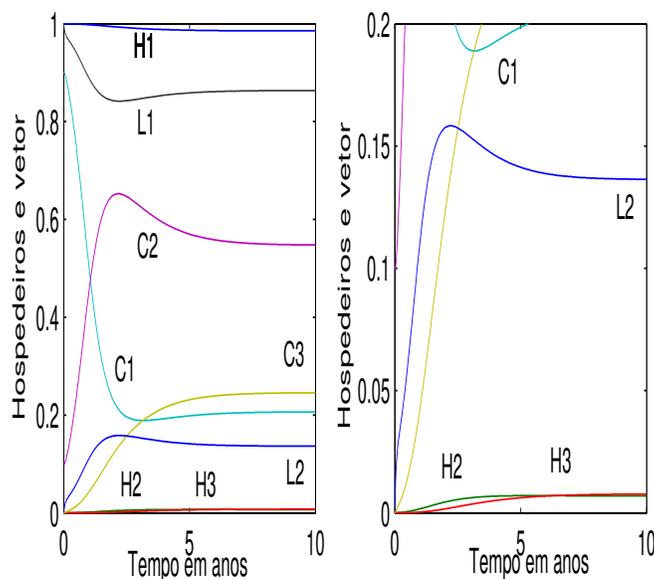


Figura 2.3: Caso $R_0 = 1,5954$. À esquerda, as soluções de todos os hospedeiros. À direita, homens, cães e *Lutzomyia* infectados.

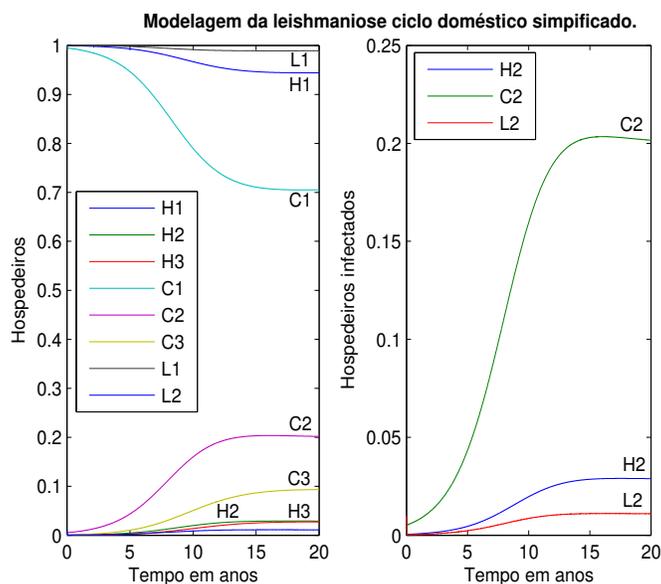


Figura 2.4: Soluções para $R_0 = 1.3994$. À esquerda, as soluções de todos os hospedeiros. À direita, homens, cães e *Lutzomyia* infectados.

2.2.1 Bifurcações

O parâmetro chave em uma doença transmitida por microparasita é o número de reprodução basal R_0 . Ele permite estimar quando a doença prevalecerá em uma comunidade. A Figura 2.5 mostra o diagrama de bifurcação para a população de *Lutzomyia* infectados. A expressão que permite obter o seguinte diagrama de bifurcação é dada pelo polinômio (2.30). As hipóteses neste caso são que a taxa de contato β_2 seja o dobro de β_1 , o mesmo com α_2 com respeito a α_1 . Só que no caso do parâmetro α_1 faz-se a escolha de um intervalo $[0, r]$ para a variação de α_1 , onde r é uma estimativa para a taxa α_1 , assim tomamos $\alpha_2 \geq 2\alpha_1$.

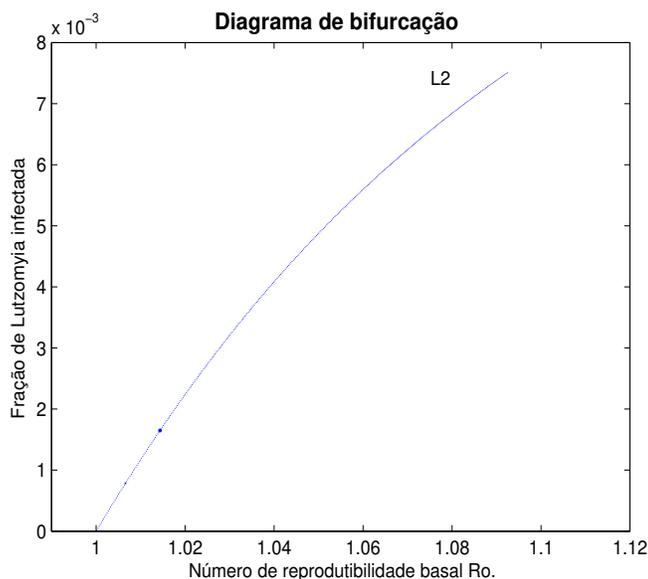


Figura 2.5: Diagrama de Bifurcação para L_2 .

Na figura 2.5 pode-se observar que a bifurcação acontece justamente no valor $R_0 = 1$, para valores maiores que um temos soluções positivas no compartimento correspondente a L_2 , ou seja, a fração de *Lutzomyia* infectadas. A relação dos parâmetros utilizada foi $\alpha_1 \in [0, 2]$ com amplitude de passo 0,01, enquanto que $\alpha_2 = 6$, $\beta_1 = 5$ e $\beta_2 = 2\beta_1$.

Observa-se que, se $R_0 \leq 1$, tem-se $b_0 = -0.1394$, negativo, o que concorda com a **Afirmção 2.2**.

CAPÍTULO 3

População do vetor com capacidade do meio

3.1 Introdução

Pelo fato de Leishmaniose ser uma doença transmitida por vetor, tem importância a dinâmica da população do vetor. A população do vetor é afetada por mudanças sazonais, pois temos maior densidade de população do vetor nas épocas de chuvas. Em geral o que acontece com a maioria das doenças transmitidas por vetor, como por exemplo a dengue, a malária, o mal de chagas e a febre amarela.

No capítulo anterior estudou-se população constante de vetor. Esta abordagem resulta em uma população não nula, exceto quando a taxa de natalidade for nula.

Os hospedeiros envolvidos, homem e cachorro, vivem muito mais tempo que qualquer espécie de *Lutzomyia*. Basicamente temos duas escalas de tempo de vida, para hospedeiros vertebrados e para o hospedeiro invertebrado, as quais são muito diferentes.

Quando se considera tempo muito curto, pode-se dizer que a população do vetor está em equilíbrio, ou seja, que $L_N = L_1 + L_2 = cte$, que, justamente constitui o tratamento feito no Capítulo 2. Se olharmos um período de tempo mais longo, provavelmente a consideração de que populações do vetor têm oscilações sazonais é muito mais realista. Isto pode ser estudado considerando taxa de oviposição dependente do tempo. Aqui supõe-se que a taxa de oviposição dependente da densidade no crescimento da *Lutzomyia*. Mais precisamente a

mesma será descrita por crescimento Verhultziano,

$$\varphi L_N \left[1 - \frac{L_N}{K} \right] ,$$

onde φ é a taxa intrínseca de ovoposição, K é a capacidade de suporte do meio e L_N , a população total de fêmeas adultas da população do vetor *Lutzomyia*. Portanto, o sistema de equações diferenciais que descreve a dinâmica da transmissão da doença, agora, fica do seguinte jeito,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_1(t)}{dt} = \mu_1 + \mu'_1 H_2(t) + \theta_1 H_3(t) - [\alpha_1 L_2(t) + \mu_1] H_1(t) \\ \frac{dH_2(t)}{dt} = \alpha_1 L_2(t) H_1(t) - (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) H_2(t) \\ \frac{dH_3(t)}{dt} = \gamma_1 H_2(t) - (\mu_1 + \theta_1) H_3(t) \\ \frac{dC_1(t)}{dt} = \mu_2 + \mu'_2 C_2(t) + \theta_2 C_3(t) - [\alpha_2 L_2(t) + \mu_2] C_1(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = \alpha_2 L_2(t) C_1(t) - (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) C_2(t) \\ \frac{dC_3(t)}{dt} = \gamma_2 C_2(t) - (\mu_2 + \theta_2) C_3(t) \\ \frac{dL_1(t)}{dt} = \varphi L_N(t) \left[1 - \frac{L_N(t)}{K} \right] - [\mu_3 + \beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) \\ \frac{dL_2(t)}{dt} = [\beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) - (\mu_3 + \mu'_3) L_2(t) . \end{array} \right. \quad (3.1)$$

É importante observar que neste caso temos populações de vertebrados dadas por homem e cachorro, que são normalizadas. Assim,

$$\sum_{i=1}^3 H_i = 1; \sum_{i=1}^3 C_i = 1; \quad (3.2)$$

onde tem-se que $H_i, C_i, i = 1, 2, 3$, são frações. Enquanto na população do vetor, $L_N = L_1 + L_2$ dá a densidade total das fêmeas da espécie *Lutzomyia* nos compartimentos suscetível e infectado. A variação sazonal pode ser incorporada no parâmetro φ .

3.2 Pontos de equilíbrio

Igualando a zero os membros direitos do sistema (3.1) temos

$$\left\{ \begin{array}{l}
\mu_1 + \mu'_1 H_2(t) + \theta_1 H_3(t) - (\alpha_1 L_2(t) + \mu_1) H_1(t) = 0 \quad (1) \\
\alpha_1 L_2(t) H_1(t) - (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) H_2(t) = 0 \quad (2) \\
\gamma_1 H_2(t) - (\mu_1 + \theta_1) H_3(t) = 0 \quad (3) \\
\mu_2 + \mu'_2 C_2(t) + \theta_2 C_3(t) - (\alpha_2 L_2(t) + \mu_2) C_1(t) = 0 \quad (4) \\
\alpha_2 L_2(t) C_1(t) - (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) C_2(t) = 0 \quad (5) \\
\gamma_2 C_2(t) - (\mu_2 + \theta_2) C_3(t) = 0 \quad (6) \\
\varphi L_N(t) \left(1 - \frac{L_N(t)}{K}\right) - [\mu_3 + \beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) = 0 \quad (7) \\
[\beta_1 H_2(t) + \beta_2 C_2(t)] L_1(t) - (\mu_3 + \mu'_3) L_2(t) = 0 \quad (8) ,
\end{array} \right. \quad (3.3)$$

de onde, se $L_2 = 0$, então pode acontecer $L_1 = 0$ ou não.

3.2.1 Ponto de equilíbrio livre de vetor

Se $L_2 = 0$ e $L_1 = 0$, o ponto de equilíbrio é

$$\overline{P}_{e_1} = (1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0) . \quad (3.4)$$

3.2.2 Ponto de equilíbrio livre de doença

Se $L_2 = 0$ e $L_1 \neq 0$, da equação (7) de (3.3), temos

$$\left\{ \varphi \left(1 - \frac{L_1}{K}\right) - [\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2] \right\} L_1 = 0 ,$$

mas, de (8), para $L_2 = 0$, temos $\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2 = 0$, de onde resulta

$$L_1 = \frac{K}{\varphi} (\varphi - \mu_3) , \text{ com } \varphi \geq \mu_3 ,$$

para se ter ponto de equilíbrio trivial

$$\overline{P}_{e_2} = (1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, \frac{K}{\varphi} (\varphi - \mu_3), 0) . \quad (3.5)$$

3.2.3 Ponto de equilíbrio não trivial

Agora para o caso em que todas as variáveis são não nulas, da equação (8) de (3.3), temos

$$L_2 = \frac{[\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2] L_1}{(\mu_3 + \mu'_3)}, \quad (3.6)$$

ou seja, $aL_2 = L_1$, onde definimos

$$a = \frac{(\mu_3 + \mu'_3)}{\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2}. \quad (3.7)$$

Então, da equação (3.7),

$$\varphi(1+a)L_2 - \frac{\varphi(1+a)^2}{K} L_2^2 - [\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2] a L_2 = 0.$$

Temos uma equação quadrática na variável L_2 dada por

$$\frac{\varphi(1+a)^2}{K} L_2^2 \{ [\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2] a - \varphi(1+a) \} L_2 = 0,$$

que pode ser escrita como

$$\left\{ \frac{\varphi(1+a)^2}{K} L_2 + [\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2] a - \varphi(1+a) \right\} L_2 = 0 \quad (3.8)$$

e

$$L_2 = \frac{\varphi(1+a) - [\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2] a}{\frac{\varphi(1+a)^2}{K}}. \quad (3.9)$$

Agora com (3.7), a solução não trivial de (3.9) fica

$$L_2 = \frac{K}{\varphi} \left\{ \frac{\varphi[\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]}{[\mu_3 + \mu'_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]} - \frac{(\mu_3 + \mu'_3)[\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2][\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]}{[\mu_3 + \mu'_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]^2} \right\},$$

que é o mesmo de

$$L_2 = \frac{K}{\varphi} \frac{[\beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]}{[\mu_3 + \mu'_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]} \left\{ \varphi - \frac{(\mu_3 + \mu'_3)[\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]}{[\mu_3 + \mu'_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]} \right\}. \quad (3.10)$$

A condição para que a solução seja de interesse biológico é

$$\varphi > \frac{(\mu_3 + \mu'_3)[\mu_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]}{[\mu_3 + \mu'_3 + \beta_1 H_2 + \beta_2 C_2]}. \quad (3.11)$$

Contudo temos as mesmas expressões que no modelo anterior para H_1, H_2, H_3 , C_1, C_2 e C_3 . (Vide as equações (2.19) – (2.25) na secção 2.2, em capítulo 2.)

3.3 Análise de estabilidade

Estabilidade do ponto livre de vetor

Afirmção 1: *O ponto de equilíbrio $\overline{P}_{e_1} = (1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0)$ do sistema (3.1) é localmente e assintoticamente estável se a taxa de oviposição é menor que a taxa de mortalidade da espécie lutzomyia envolvida.*

De fato, o Jacobiano J calculado no ponto \overline{P}_{e_1} resulta

$$\begin{pmatrix} -\mu_1 & \mu'_1 & \theta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 \\ 0 & -(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_1 \\ 0 & \gamma_1 & -(\mu_1 + \theta_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu_2 & \mu'_2 & \theta_2 & 0 & 0 & -\alpha_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) & 0 & 0 & 0 & \alpha_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_2 & -(\mu_2 + \theta_2) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \varphi - \mu_3 & \varphi \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu_3 + \mu'_3) \end{pmatrix},$$

o que permite obter o polinômio característico $P(\lambda) = \det(J - \lambda I)$, cuja expressão é

$$P(\lambda) = (\lambda + \mu_1)(\lambda + \mu_2)(\lambda + \mu_1 + \theta_1)(\lambda + \mu_2 + \theta_2)(\lambda + \mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\lambda + \mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\lambda + \mu_3 - \varphi). \quad (3.12)$$

Lembre-se que todos os parâmetros são positivos. Então, se $\varphi < \mu_3$, todos os autovalores são negativos. Portanto \overline{P}_{e_1} resulta localmente e assintoticamente estável. ■

Estabilidade do ponto de equilíbrio trivial

Proposição 3.1: *O ponto de equilíbrio $\overline{P_{e2}} = (1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3), 0)$ do sistema (3.1) é localmente e assintoticamente estável se a taxa de oviposição é maior que a taxa de mortalidade da espécie lutzomyia envolvida e $R_0 < 1$, onde R_0 é definido como $R_0 = \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3)(\frac{\beta_1}{\beta_1^0} + \frac{\beta_2}{\beta_2^0})$, com β_1^0 e β_2^0 dadas pela equação (2.17).*

Prova:

Neste caso o jacobiano J do sistema (3.1) calculado no ponto $\overline{P_{e2}}$ resulta

$$\begin{pmatrix} -\mu_1 & \mu'_1 & \theta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 \\ 0 & -(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_1 \\ 0 & \gamma_1 & -(\mu_1 + \theta_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu_2 & \mu'_2 & \theta_2 & 0 & -\alpha_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) & 0 & 0 & \alpha_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_2 & -(\mu_2 + \theta_2) & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_1 \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3) & 0 & 0 & -\beta_2 \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3) & 0 & \varphi - \mu_3 & 2\mu_3 - \varphi \\ 0 & \beta_1 \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3) & 0 & 0 & \beta_2 \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3) & 0 & 0 & -(\mu_3 + \mu'_3) \end{pmatrix},$$

o polinômio característico obtido ao resolver $\det(J - \lambda I)$ é

$$P(\lambda) = (-\mu_1 - \lambda)(-\mu_2 - \lambda)(-\mu_1 - \theta_1 - \lambda)(-\mu_2 - \theta_2 - \lambda)(\mu_3 - \varphi - \lambda)P_3(\lambda), \quad (3.13)$$

onde o polinômio $P_3(\lambda)$, fator do $P(\lambda)$, é

$$P_3(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3, \quad (3.14)$$

com os coeficientes dados por

$$a_1 = (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3), \quad (3.15)$$

$$a_2 = (\mu_3 + \mu'_3)[(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)] + (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) - \frac{\alpha_1\beta_1(\varphi - \mu_3)}{\varphi} - \frac{\alpha_2\beta_2(\varphi - \mu_3)}{\varphi} \quad (3.16)$$

e

$$a_3 = (\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) - \frac{\alpha_1 \beta_1 K(\varphi - \mu_3)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)}{\varphi} - \frac{\alpha_2 \beta_2 K(\varphi - \mu_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)}{\varphi}. \quad (3.17)$$

De (3.13) tem-se

$$\begin{cases} \lambda_1 = -\mu_1 \\ \lambda_2 = -\mu_2 \\ \lambda_3 = -\mu_1 - \theta_1 \\ \lambda_4 = -\mu_2 - \theta_2 \end{cases}$$

e

$$\lambda_5 = \mu_3 - \varphi < 0 \Rightarrow \mu_3 < \varphi. \quad \square \quad (3.18)$$

Para determinar o sinal dos autovalores λ_6, λ_7 e λ_8 , raízes de $P_3(\lambda)$, aplicamos o critério de Routh-Hurwitz [15], neste caso um polinômio de terceiro grau. Vide de (3.15) que $a_1 > 0$.

Agora vejamos se $a_3 > 0$. De fato, segundo (3.17), a_3 pode ser reescrito por

$$a_3 = (\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)[1 - R_0],$$

como por hipótese $R_0 < 1$, então $a_3 > 0$. \square

Além disso como $R_0 < 1$ e $R_0 = \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3)\left(\frac{\beta_1}{\beta_1^0} + \frac{\beta_2}{\beta_2^0}\right)$, temos que $1 - R_0 > 0$ o que implica que

$$1 - \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3)\frac{\beta_1}{\beta_1^0} > 0 \wedge 1 - \frac{K}{\varphi}(\varphi - \mu_3)\frac{\beta_2}{\beta_2^0} > 0, \quad (3.19)$$

o que equivale a

$$1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_1\beta_1}{\varphi(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} > 0 \wedge 1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_2\beta_2}{\varphi(\mu_2 + \mu'_2)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} > 0.$$

Então vemos que

$$\frac{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)}{(\mu_3 + \mu'_3)} + [(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3)] \left\{ \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_1\beta_1}{\varphi(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \right] + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_2\beta_2}{\varphi(\mu_2 + \mu'_2)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right] \right\} + R_0 > 0,$$

também

$$\frac{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)}{(\mu_3 + \mu'_3)} + 1 + [(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3)] \times \\ \times \left\{ \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_1\beta_1}{\varphi(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \right] + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_2\beta_2}{\varphi(\mu_2 + \mu'_2)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right] \right\} > 1 - R_0,$$

ou

$$\frac{(\mu_3 + \mu'_3) + (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)}{(\mu_3 + \mu'_3)} + [(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3)] \times \\ \times \left\{ \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_1\beta_1}{\varphi(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \right] + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_2\beta_2}{\varphi(\mu_2 + \mu'_2)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right] \right\} > 1 - R_0.$$

Colocando em evidência $(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3)$ tem-se

$$[(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3)] \times \\ \times \left\{ \frac{1}{(\mu_3 + \mu'_3)} + \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_1\beta_1}{\varphi(\mu_3 + \mu'_3)(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \right] + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \left[1 - \frac{K(\varphi - \mu_3)\alpha_2\beta_2}{\varphi(\mu_2 + \mu'_2)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right] \right\} > 1 -$$

R_0 .

Agora como $(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) > 0$, se multiplicarmos em ambos membros da desigualdade tem-se

$$a_1 a_2 > a_3 . \quad (3.20)$$

Portanto, temos as hipóteses do critério de Routh-Hurtwitz [15] satisfeitas e assim λ_6, λ_7 e λ_8 são negativos se $R_0 < 1$. Por (3.18) o autovalor λ_5 é negativo se $\mu_3 < \varphi$. Logo todos os autovalores são negativos, portanto o ponto de equilíbrio $\overline{P_{e_2}}$ do sistema (3.1) é localmente e assintoticamente estável. ■

CAPÍTULO 4

Análise do fator Desmatamento

4.1 Introdução

A Leishmaniose persiste ainda como doença pública severa. Hoje ela está expandindo-se em regiões que antes não tinham casos reportados. A doença está relacionada ao comportamento humano, que com suas atividades pessoais e de organização social, modificam o meio-ambiente.

São muitos os fatores que acrescentam o risco, como por exemplo, os fenômenos de urbanização, socio-econômicos, a migração, o desmatamento e o efeito estufa. Todos eles, de um jeito complexo, têm influência na dinâmica da transmissão da doença.

Neste caso aplicaremos o estudo feito para um caso particular que permita avaliar o que acontece quando fatores de risco são o desmatamento e/ou a urbanização desplanejado.

No Brasil, diversas investigações têm apontado algumas espécies envolvidas com a transmissão de leishmaniose tegumentar americana. Dentre elas estão: *Lutzomyia intermedia sensu lato* (s.l.), *L. whitmani*, *L. pessoai*, *L. migonei*, *L. fischeri*, *L. flaviscutellata*, *L. umbratilis* e *L. wellcomei*. Estas espécies, com exceção da *L. fischeri*, já foram encontradas naturalmente infectadas e todas elas estavam relacionadas a áreas onde ocorreram a transmissão de LTA [21]. Delas nós focalizaremos nesta modelagem o caso do gênero *Lu.* mais antropofílico, um hospedeiro vertebrado e um hospedeiro invertebrado. Então tem-se as

seguintes hipóteses.

4.2 Hipóteses do modelo

Por simplicidade, as seguintes suposições serão feitas:

1. A transmissão da doença é intraflorestal, ou seja, as moradias ficam localizadas dentro do raio de dispersão do agente transmissor.
2. A espécie *Lu.*, agente transmissor, tem alto grau de antropofilia, ou seja se alimenta preferentemente do homem.
3. O hospedeiro vertebrado tem período latente nulo e não atinge imunidade permanente.
4. O hospedeiro invertebrado tem período latente nulo.
5. As taxas de contato são determinadas pela expressão $\alpha_i(I, D) = ID + \bar{\alpha}_i$, onde $\bar{\alpha}_i$ são as taxas de contato sem desmatamento, I é o risco médio de casos da doença na comunidade e D é o índice de desmatamento da área em estudo, dado pelo percentual da área verde desmatada anualmente.

O diagrama do fluxo correspondente é apresentado na Figura 4.1

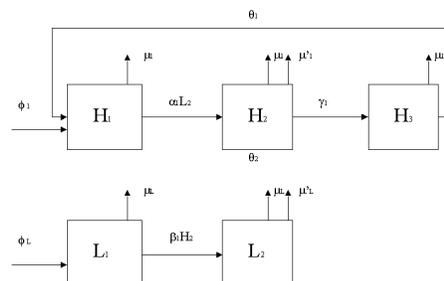


Figura 4.1: Diagrama de Fluxo, para 1-hospedeiro e vetor com alto grau de antropofilia.

O sistema que descreve a interação entre os homens e os flebotomíneos resulta

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_1(t)}{dt} = \mu_1 + \mu'_1 H_2(t) + \theta_1 H_3(t) - [\alpha_1 L_2(t) + \mu_1] H_1(t) \\ \frac{dH_2(t)}{dt} = \alpha_1 L_2(t) H_1(t) - (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) H_2(t) \\ \frac{dH_3(t)}{dt} = \gamma_1 H_2(t) - (\mu_1 + \theta_1) H_3(t) \\ \frac{dL_1(t)}{dt} = \mu_L + \mu'_L L_2(t) - [\beta_1 H_2(t) + \mu_L] L_1(t) \\ \frac{dL_2(t)}{dt} = \beta_1 H_2(t) L_1(t) - (\mu_L + \mu'_L) L_2 . \end{array} \right. \quad (4.1)$$

4.2.1 Ponto de equilíbrio trivial e não trivial

O modelo apresenta um ponto de equilíbrio trivial. Este ponto é $\overline{P_{e_1}} = (1, 0, 0, 1, 0)$.

O ponto de equilíbrio não trivial do sistema (4.1) no estado de equilíbrio resulta

$$L_1 = \frac{\mu_L + \mu'_L L_2}{\mu_L + \beta_1 H_2} \quad (4.2)$$

e

$$L_2 = \frac{\beta_1 H_2}{\mu_L + \mu'_L + \beta_1 H_2}. \quad (4.3)$$

Nós temos que $L_2 \neq 0$, então $H_2 \neq 0$, logo da segunda equação de (4.1) tem-se a expressão para H_1 , que com (4.3) fica

$$H_1 = \frac{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_L + \mu'_L + \beta_1 H_2)}{\alpha_1 \beta_1}. \quad (4.4)$$

Assim de (4.3) e (4.4) tem-se para (4.2)

$$L_1 = \frac{\mu_L + \mu'_L}{\mu_L + \mu'_L + \beta_1 H_2}. \quad (4.5)$$

Da terceira equação do sistema (4.1) tem-se $H_3 = \frac{\gamma_1 H_2}{\mu_1 + \theta_1}$. A expressão para H_2 pode ser deduzida da relação $\sum_{i=1}^3 H_i = 1$; . Nós indicamos esta solução como $\overline{P_{e_2}} = (H_1, H_2, H_3, L_1, L_2)$.

Proposição 4.1: *Sejam $\overline{P_{e_2}}$ o ponto de equilíbrio não trivial do sistema (4.1) e*

$P_{e_2}(\lambda) = \det(J|_{\overline{P_{e_2}}} - \lambda I)$. Se $R_0 > 1$, então $P_{e_2}(0) > 0$. R_0 é definido como

$$R_0 = \frac{\alpha_1 \beta_1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_L + \mu'_L)}.$$

Prova:

No caso do ponto de equilíbrio $\overline{P_{e_2}}$ tem-se que

$$P(\lambda) = \begin{vmatrix} -(\mu_1 + \alpha_1 L_2) - \lambda & \mu'_1 & \theta_1 & 0 & -\alpha_1 H_1 \\ \alpha_1 L_2 & -\overline{\mu_1} - \lambda & 0 & 0 & \alpha_1 H_1 \\ 0 & \gamma_1 & -(\mu_1 + \theta_1) - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_1 L_1 & 0 & -(\mu_2 + \beta_1 H_2) - \lambda & \mu'_2 \\ & \beta_1 L_1 & 0 & \beta_1 H_2 & -(\mu_2 + \mu'_2) - \lambda \end{vmatrix}$$

que resulta em

$$P_{e_2}(\lambda) = (-\mu_1 - \lambda)(-\mu_L - \lambda)P_3(\lambda), \quad (4.6)$$

onde o polinômio $P_3(\lambda)$ é

$$P_3(\lambda) = \alpha_1 \gamma_1 L_2 (\overline{\mu_L} + \beta_1 H_2) + (\mu_1 + \theta_1 + \lambda) [(\overline{\mu_1} + \lambda + \alpha_1 L_2)(\overline{\mu_L} + \beta_1 H_2) - \alpha_1 \beta_1 H_1 L_1], \quad (4.7)$$

onde $\overline{\mu_L} = \mu_L + \mu'_L$ e $\overline{\mu_1} = \mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1$.

Seja $\overline{a_0} = P_3(0)$. Então tem-se

$$\overline{a_0} = \alpha_1 \gamma_1 L_2 (\overline{\mu_L} + \beta_1 H_2) + (\mu_1 + \theta_1) [(\overline{\mu_1} + \alpha_1 L_2)(\overline{\mu_L} + \beta_1 H_2) - \alpha_1 \beta_1 H_1 L_1]. \quad (4.8)$$

Portanto

$$P_{e_2}(0) = \mu_1 \mu_L P_3(0) = \mu_1 \mu_L \overline{a_0}. \quad (4.9)$$

Tudo isto permite escrever a expressão (4.9) em função de H_2 como

$$P_{e_2}(0) = \mu_1 \mu_L \{ \alpha_1 \gamma_1 + (\mu_1 + \theta_1) [\mu_1 + \mu'_1 + \alpha_1 + \gamma_1] \} \beta_1 H_2. \quad (4.10)$$

Como $R_0 > 1$ implica que $H_2 > 0$, tem-se que $P_{e_2}(0) > 0$. ■

Corolário 4.1 *Sejam $\overline{P_{e_1}}$ o ponto de equilíbrio trivial do sistema (4.1) e*

$P_{e_1}(\lambda) = \det(J_{|\overline{P_{e_1}}} - \lambda I)$. Se $R_0 < 1$, então $\overline{P_{e_1}}$ é localmente e assintoticamente estável.

Prova: Da expressão (4.3) tem-se

$$P_{e_1}(\lambda) = (-\mu_1 - \lambda)(-\mu_L - \lambda)(\mu_1 + \theta_1 + \lambda) [(-\bar{\mu}_1 - \lambda)(-\bar{\mu}_L - \lambda) - \alpha_1\beta_1]. \quad (4.11)$$

Seja $P_2(\lambda)$ o último fator na equação acima, então

$$P_2(\lambda) = \lambda^2 + (\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_L)\lambda + (\alpha_1\beta_1 - \bar{\mu}_1 \bar{\mu}_L).$$

Como $\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_L > 0$ e $R_0 = \frac{\alpha_1\beta_1}{\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_L} < 1$, tem-se

$$0 < 1 - \frac{\alpha_1\beta_1}{\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_L} = \frac{\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_L - \alpha_1\beta_1}{\bar{\mu}_1 \bar{\mu}_L} \Rightarrow \bar{\mu}_1 \bar{\mu}_L - \alpha_1\beta_1 > 0.$$

Aplicando Routh-Hurwitz [15], o ponto \bar{P}_{e_1} resulta em localmente e assintoticamente estável. ■

Agora pode-se utilizar a Conjectura 1 proposta no artigo Leite M.B., Bassanezi R.C. e Yang H.M. [12]. Temos uma mudança do sinal de $P_{e_2}(0)$ com H_2 , e temos demonstrado que $P_{e_2}(0)$ é estritamente positivo quando o número de reprodutibilidade basal é maior que um, portanto o ponto de equilíbrio não trivial \bar{P}_{e_2} resulta em localmente e assintoticamente estável.

4.3 Simulações Numéricas

O desmatamento implica que o mosquito tenha modificado seu habitat, pelo qual ocorre a possibilidade de maior interação com a população em risco, que é aumentada consideravelmente.

Apresentamos uma análise para uma forma de variação da taxa de contato, quando ela é afetada por atividades de desmatamento ou urbanização desplanejada. Pela hipótese 5. a taxa de contato acrescenta-se com o desmatamento de um jeito linear,

$$\alpha_1(I, D) = ID + \bar{\alpha}_1,$$

onde ID resulta uma fração que tem relação com o aumento dos casos da doença na comunidade sob risco, pela atividade de desmatamento, e $\bar{\alpha}_1$ é taxa de contato da doença quando não se considera atividade de desmatamento. Então nós fazemos a modelagem para diferentes comunidades que tem logicamente um impactos ambientais diferente devido o desmatamento.

No início temos um índice de desmatamento $D = 0,20$, ou seja 20% de perda da mata original. Na Figura 4.2 temos as frações das populações dos compartimentos $H_1(t)$, $H_2(t)$, $H_3(t)$, $L_1(t)$ e $L_2(t)$, juntas para o caso com desmatamento e sem desmatamento. Usou-se $I = 1$. É claramente observado diminuição das frações dos suscetíveis, para estes valores de parâmetros. Observe que, neste caso os compartimentos H_2 , L_1 e $L2$ são quase coincidentes.

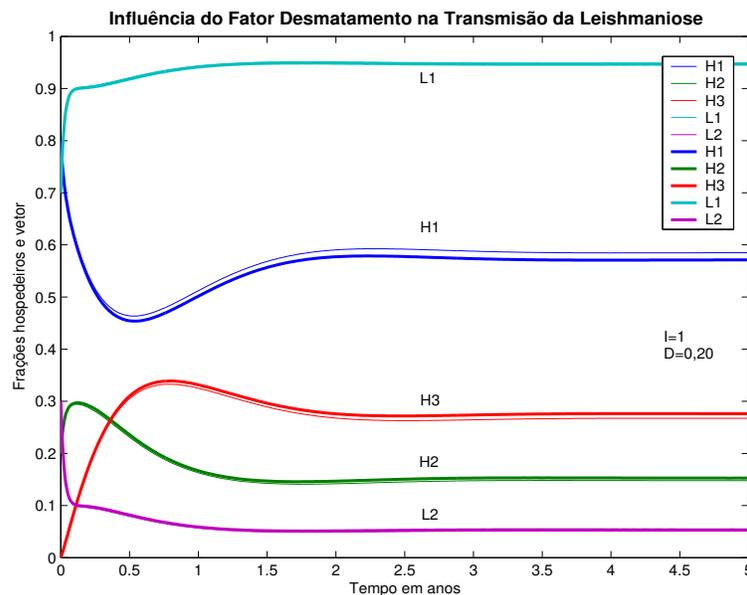


Figura 4.2: Parâmetros $I = 1, D = 0,20$. As linhas finas correspondem ao caso sem desmatamento e as linhas grossas, ao caso com desmatamento.

Na figura 4.3 temos o caso para $I=1$ e $D=0,30$. Aqui as diferenças são mais evidentes. De novo fazemos uso de linhas finas para o caso sem desmatamento e linhas grossas para desmatamento.

Por fim, na Figura 4.4, temos a modelagem para o caso $I=100$ e $D=0,30$. Aqui resulta

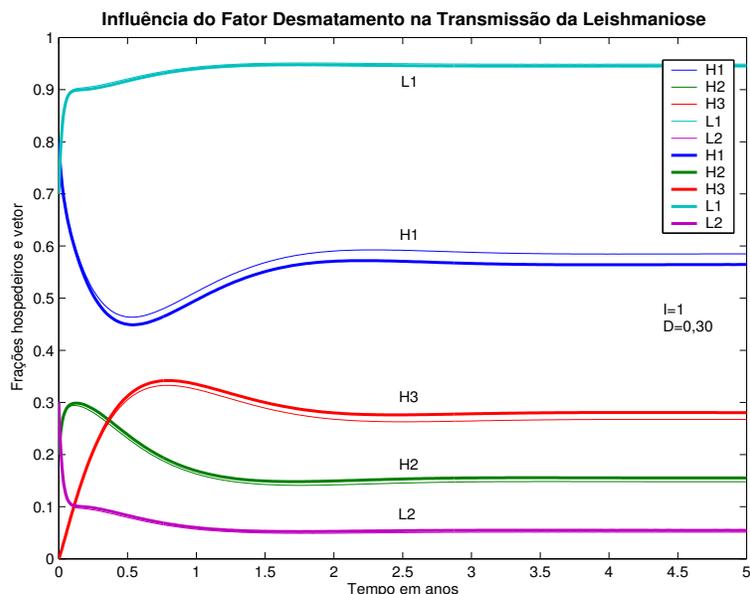


Figura 4.3: Parâmetros $I = 1$, $D = 0,30$. As linhas finas correspondem ao caso sem desmatamento e as linhas grossas, ao caso com desmatamento.

notáveis as mudanças que acontecem pelo índice que representa as atividades de desmatamento.

As soluções do sistema (4.1) revelam o que acontece com a dinâmica da transmissão da doença leishmaniose para o caso onde o vetor é altamente antropofílico e seu habitat é destruído pelo homem além de construir suas moradias perto das matas. As simulações mostram como a destruição da mata influi no aumento da transmissão da leishmaniose, pois os níveis dos compartimentos de infectados aumentam se consideramos atividades de desmatamento. No caso de regiões com altas taxas de incidências este aumento é considerável.

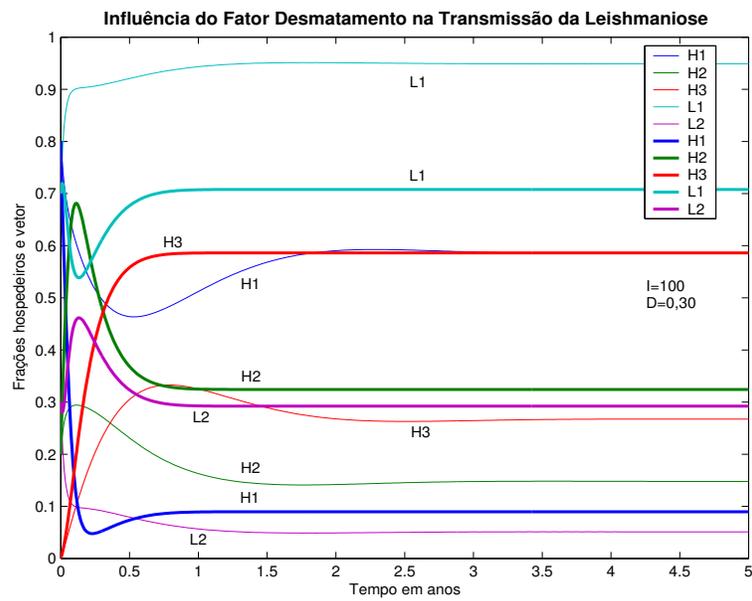


Figura 4.4: Parâmetros $I = 100$, $D = 0,30$. As linhas finas correspondem ao caso sem desmatamento e as linhas grossas, ao caso com desmatamento.

CAPÍTULO 5

Aplicações do modelo

5.1 Introdução

O propósito deste capítulo é aplicar o modelo desenvolvido no capítulo 2 para modelagem da transmissão da Leishmaniose pela espécie *Leishmania peruensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

Um dos motivos é que, no caso da *L. amazonensis*, ela tem ampla distribuição geográfica no Brasil. Ocorre nos Estados do Pará, Ceará, Bahia, Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso, Espírito Santo, Paraíba, Amapá, Paraná, Rio de Janeiro e São Paulo. É possível que sua distribuição seja maior [16]. Outro, é que tem um amplo espectro de reservatórios. Os reservatórios são essencialmente terrestres ou semiterrestres. Os principais são *Proechimys guyannensis* (rato-sóia) *Oryzomys capito* e secundários *Neacomys*, *Dasyprocta*, *Marmosa*, *Metachirus* e *Cerdocyon thous* (Odair Genaro *et al.*, Capítulo 8) [16].

Os vetores envolvidos no ciclo epidemiológico são *Lu. flaviscutellata* e *Lu. olmeca nociva* como vetor primário e secundário, respectivamente. Estes têm hábitos noturnos, vôo baixo e são pouco antropofílicos [8].

No caso da *L. peruensis* tem-se registro muito antigo dela. Já no primeiro século d.C. há representações em potes, com faces humanas mutiladas no nariz e nos lábios, de artesanatos correspondentes ao período pré-Inca no Peru e Equador. As primeiras descrições clínicas

datam do século XVI e foram feitas por Oviedo e Pizarro em 1535 e 1571, de uma doença que afetava os índios da cordilheira dos Andes, principalmente nos Andes Peruanos (Odair Genaro *et al.* , Capítulo 8) [16].

Leishmania (Viannia) peruviana, o principal agente da leishmaniose cutânea, é transmitida pelo mosquito do gênero *Lutzomyia peruensis*. Esta espécie é o principal vetor de *L. peruviana* aos humanos [3] [4], dentro e ao redor de suas moradias [13]. *Lutzomyia verrucarum* é o mosquito mais abundante nas zonas endêmicas e é o responsável também pela transmissão ao homem [17]. Os cães domésticos são hospedeiros da *L. peruviana* [23] e os mamíferos selvagens, os que moram no peridoméstico, e nas casas como *Akodom*, *Mus Oryzomys*, *Phyllotis* e *Rattus*; *Didelphis* e *Marmosa* e *Conepatus*, poderiam ser reservatórios da *L. peruviana* [16].

Na Figura (5.1) tem-se um esquema do ciclo silvestre da leishmaniose.

Esquema Simplificado do Ciclo Silvestre da Leishmaniose.

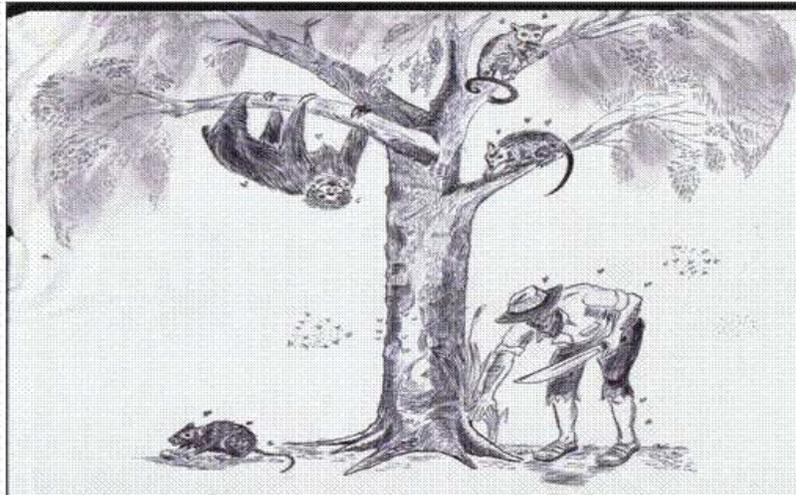


Figura 5.1: Esquema do ciclo silvestre da leishmaniose.

5.2 O modelo matemático

O diagrama de fluxo para o modelo com n -hospedeiros vertebrados e um hospedeiro invertebrado se mostra na Figura 5.2. Tem-se assim uma generalização do modelo apresentado no Capítulo 2, para o caso de 2-hospedeiros vertebrados e um invertebrado, o vetor *Lutzomyia*, envolvido na transmissão da doença.

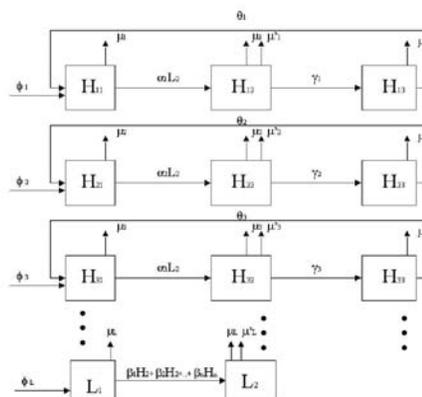


Figura 5.2: Diagrama de fluxo para n -hospedeiros.

Temos para os hospedeiros vertebrados três compartimentos, que representam as frações de indivíduos no tempo t , de suscetível $H_{i1}(t)$, infectado $H_{i2}(t)$ e imune ou recuperado $H_{i3}(t)$, com $i = 1, 2, \dots, n$. A população do vetor flebotomíneo é dividida só em suscetível $L_1(t)$ e infectado $L_2(t)$.

A interação entre os n -hospedeiros vertebrados e os vetores flebotomíneos podem ser descritos por um sistema de equações diferenciais, segundo o diagrama de fluxo da Figura 5.2. Para as frações correspondentes aos n -hospedeiros e a população do vetor, temos o

Consideremos como hipótese indutiva que a expressão

$$R_0(k) = \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \sum_{i=1}^k \frac{\alpha_i \beta_i}{(\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)}, \quad (5.3)$$

seja verdade. Então devemos mostrar que a expressão é válida para $k + 1$ hospedeiros vertebrados .

Nós mostramos que a expressão é verdade para o caso $n = 2$, pela proposição (2.1) do capítulo 2, ou seja que

$$R_0(2) = \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \left[\frac{\alpha_1 \beta_1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} + \frac{\alpha_2 \beta_2}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right] .$$

Então se nós consideramos um hospedeiro a mais temos

$$\begin{aligned} R_0(k) + \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \frac{\alpha_{k+1} \beta_{k+1}}{(\mu_{k+1} + \mu'_{k+1} + \gamma_{k+1})} &= \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \sum_{i=1}^k \frac{\alpha_i \beta_i}{(\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)} + \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \frac{\alpha_{k+1} \beta_{k+1}}{(\mu_{k+1} + \mu'_{k+1} + \gamma_{k+1})} = \\ &= \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \sum_{i=1}^{k+1} \frac{\alpha_i \beta_i}{(\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)} \end{aligned}$$

Pois temos a hipótese indutiva (5.3) e que o caso $R_0(2)$ é verdade. Tem-se então

$$R_0(k + 1) = \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \sum_{i=1}^{k+1} \frac{\alpha_i \beta_i}{(\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)} ,$$

ou seja, que

$$R_0(n) = \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i \beta_i}{(\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)} , \quad \forall n \in \mathbf{N} . \quad \blacksquare$$

Agora temos esta ferramenta a qual deve-se adaptar para o caso de sistemas biológicos da realidade. No caso da Leishmianose, a quantidade de hospedeiros vertebrados nos quais foi feito o isolamento do protozoário, tanto doméstico como selvagem, é muito menor que a cardinalidade de \mathbf{N} .

5.3 Simulações Numéricas

Nós vamos simular diversas situações utilizando o modelo (5.1).

As simulações são feitas baseadas nos dados obtidos por [13] em seis vales de zonas endêmicas de LTA por *L. peruensis*, no Estado de Lima, Peru. Além disso utilizaremos os dados referenciados pelos autores nesse trabalho e também os dados citados no trabalho de Yang H. M. e Ferreira M.U. [25]. Também utilizaremos dados dos trabalhos [3] [4] [5] [17].

Nossas hipóteses são que os dados são representativos das populações envolvidas no modelo, que elas constituem condições iniciais de nosso sistema e que não temos ainda população de hospedeiros imunes. Os resultados obtidos da detecção do parasita por isolamento, assim como também as detecções de antígenos por métodos por eles usados, servirão para estimar a população infectada.

Para estimar alguns parâmetros e frações das populações, vamos fazer suposições.

Supomos que a população de homens são todos suscetíveis, no princípio. Que a população de *Lu. peruensis* tem 29% de infectados e a de *Lu. verrucarum*, 36% (soma de total das detecções DBI Dog Blood Index e HBI Human Blood Index). Então, como nosso modelo só supõe um hospedeiro invertebrado, temos uma média 32,5%, determinando as frações $L_1 = 0,68$ e $L_2 = 0,32$. Temos uma variação da incidência em homens de $[0,006 - 0,111]$, a incidência total de nosso modelo, que permite estimar uma variação para o parâmetro α_1 de $[0,001 - 0,0034]$ para cada 10000 ou 100000 habitantes.

O percentual de cachorros infectados varia no intervalo $[0 - 11,9]$, então $H_{21} = 0,88$ e $H_{22} = 0,12$, o que determina o intervalo para α_2 de $[0,00 - 42,00]$. Do trabalho [13], a taxa de mortalidade dos cães é $\mu_2 = 0,42$. Também, encontramos, a fim da modelagem, que a mortalidade devido à doença aumenta em torno de 20% a mortalidade por causas naturais.

Na tabela 5.1 tem-se os valores dos parâmetros para o homem e o cachorro, respectivamente. A unidade de todos os parâmetros é anos⁻¹.

Parâmetros	intervalo	média	Parâmetros	intervalo	média
$\mu_1^{-1}(a)$	[50 – 55]	52,5	$\mu_2^{-1}(a)$	[1 – 3, 76]	2,38
$(\mu'_1)^{-1}(a)$	[2, 45 – 2, 96]	2,71	$(\mu'_2)^{-1}(a)$	[1, 2 – 2, 14]	1,67
$\theta_1^{-1}(a)$	[1-21]	10	$\theta_2^{-1}(a)$	[2-12]	10
$\gamma_1^{-1}(a)$	[2, 5 – 5, 0]	2,5	$\gamma_2^{-1}(a)$	[2, 8 – 5, 4]	4,1
$\alpha_1^{-1}(a)$	[1 – 34]	16,5	$\alpha_2^{-1}(a)$	[00 – 42]	21
$\beta_1^{-1}(a)$	[2, 2 – 41, 2]	21,7	$\beta_2^{-1}(a)$	[7, 0 – 7, 5]	7,25

Tabela 5.1 Valores dos parâmetros do homem e cão.

Para o *D. aliventris*, dos estudos de isolamento nos anos 1988-90 [13] e 1992-94 [13], temos uma média de 2,6% de infectados. Na detecção do parasita por reação em cadeia de polímeros PCR (Polymerase Chain Reaction) nos anos 1992 – 94 [13], temos 2,8% de infectados, tomando a média como estimativa para frações das populações para este hospedeiro, ficam $H_{31} = 0,73$ e $H_{32} = 0,27$. Tem-se um intervalo do parâmetro α_3 de [1, 11 – 1, 20]. O tempo de vida da *D. aliventris* é em torno de 2 anos.

No caso do hospedeiro *Phyllotis andinum*, dos estudos nos anos 1988-90 [13] e 1992-94 [13] obteve média de 1,2% de infectados, o que produz uma estimativa de $H_{41} = 0,99$ e $H_{42} = 0,01$. As infecções de leishmaniose são identificadas por isolamento do parasita ou por reação em cadeia de polímeros PCR. Agora se considerar os dados por isolamento e detecção por PCR, a média seria de 0,7%, então o intervalo de variação de $\alpha_4 = [2, 2-3, 8]$.

Na tabela 5.2 tem-se os valores dos parâmetros para o *D. aliventris*, *P. andinum* e o vetor, respectivamente. Nós consideramos nula a taxa de recuperação da *Lu*. Não temos informação para aqueles indicados com [-]. A unidade dos parâmetros é anos⁻¹ para os vertebrados e dias⁻¹ para a *Lu*.

Parâmetros	intervalo	média
$\mu_3^{-1}(a)$	[0, 24 – 1, 42]	0, 83
$(\mu'_3)^{-1}(a)$	[0, 04 – 0, 12]	0, 08
$\theta_3(a)$	[-]	-
$\gamma_3(a)$	[-]	-
$\alpha_3(a)$	[1, 11 – 1, 20]	- 1, 15
$\beta_3(a)$	[-]	-

Parâmetros	intervalo	média
$\mu_4^{-1}(a)$	[0, 12 – 0, 54]	0, 33
$(\mu'_4)^{-1}(a)$	[0, 02 – 0, 04]	0, 03
$\theta_4(a)$	[-]	-
$\gamma_4(a)$	[-]	-
$\alpha_4(a)$	[2, 2 – 3, 8]	3, 0
$\beta_4(a)$	[-]	-

Parâmetros	intervalo	média
$\mu_L^{-1}(d)$	[10 – 14]	12
$(\mu'_L)^{-1}(d)$	[98 – 191, 8]	144, 9
$\alpha_L(d)$	[0 – 0, 42]	0, 21

Tabela 5.2 Valores dos parâmetros para hospedeiros silvestre.

A Figura 5.3 apresenta a modelagem ao longo do tempo usando a estimação dos parâmetros feita acima. Neste caso o número de reprodutibilidade basal é $R_0 = 1,5404$. Lembre que os dados correspondem a regiões altamente endêmicas de Huarochiri, Ancash, Piura e Canta, nos vales andinos em Peru. A modelagem mostra que a fração de densidade dos homens infectados é alta, ainda que as densidades dos hospedeiros infectados mantêm em níveis muito baixos o ciclo silvestre da Leishmaniose.

Neste caso as contribuições para *número de reprodutibilidade basal* R_0 pelo homem, cão, *D. aliventris*, *P. andinum* e *Lu.* são, $R_h = 0,0345$; $R_c = 1,1538$; $R_g = 0,3375$; $R_r = 0,0147$, respectivamente.

A análise mostra que há diferentes contribuições ao *número de reprodutibilidade*, alguns maiores e outros menores que um, mas a soma delas é maior que um, mantendo a doença na comunidade.

A Figura 5.4 mostra outra simulação onde os valores dos parâmetros estão estabelecidos

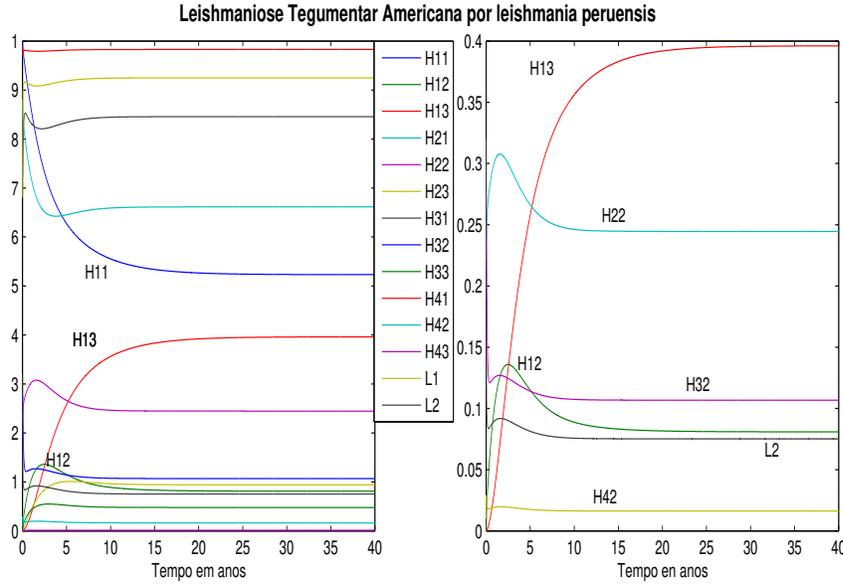


Figura 5.3: LTA, $R_0 = 1,5404$. À esquerda, todos os hospedeiros. À direita, detalhes para observar frações de homens e *Lu. infectadas*.

para ter uma melhor aproximação com as incidências de outros lugares endêmicos da região, cuja incidência é quase 3%. Os valores são os seguintes para homem e cão:

$$\mu_1=1/52,5; \mu'_1=1/2,71; \gamma_1=7/12; \theta_1=0,1 \text{ e } \alpha_1=2,$$

$$\mu_2=1/2,38; \mu'_2=1/1,67; \gamma_2=0,2; \theta_2=0,1; e\alpha_2=1.$$

Para os mamíferos selvagens,

$$\mu_3=1/0,83; \mu'_{31}=1/0,08; \gamma_3=7/12; \theta_3=0,1 \text{ e } \alpha_3=2,$$

$$\mu_4=1/0,33; \mu'_4=1/0,03; \gamma_4=0,2; \theta_4=0,1 \text{ e } \alpha_4=0,5.$$

Finalmente para o hospedeiro invertebrado,

$$u_L=1/0,141 \text{ e } u'_L=1/0,019.$$

As outras taxas foram tomadas como $\beta_1=1$; $\beta_2=3$; $\beta_3=3$ e $\beta_4=1$.

As contribuições para *número de reprodutibilidade basal* R_0 pelo homem, cão, gambá e rato são $R_h = 0,0465$; $R_c = 1,3063$; $R_g = 0,0040$ e $R_r = 0,00013738$, respectivamente.

A situação simulada fica mais próxima da realidade, pois a fração de homens suscetíveis é $H_{11} = 0,9551$, ou seja, 95,5%, e dos infectados é $H_{12} = 0,0231$, ou seja, 2,3%. A fração de *Lu. infectada* é $L_2 = 0,00087$, ou seja, quase 0,001, que também é um valor bastante

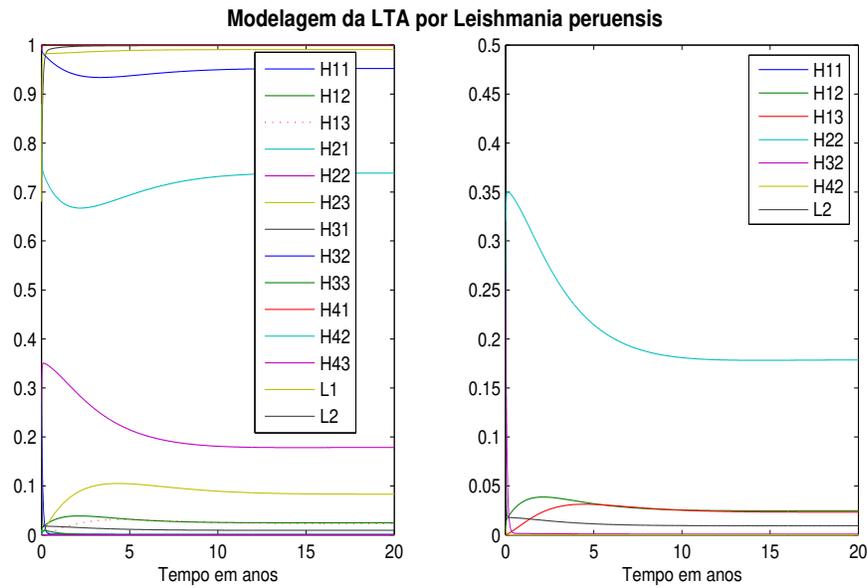


Figura 5.4: LTA, simulação mostrando resultados próximo aos valores de incidências da região.

razoável.

As simulações permitem observar que a doença permanece na comunidade mesmo que as taxas de infectividade dos hospedeiros silvestres do peridomicílio e nas *Lu.* são pequenas, que poderia explicar os resultados negativos de muitas pesquisas ao procurar o protozoário no estômago dissecado de exemplares de *Lu.* e em mamíferos capturados.

CAPÍTULO 6

Análise de sensibilidade

6.1 Introdução

A análise de sensibilidade é um método para estudar a sensibilidade de um sistema por variações de seus parâmetros, isto é, estudar o efeito das mudanças dos parâmetros no sistema dinâmico [7]. Com o propósito de aplicar esta teoria a nosso modelo, desenvolvido no Capítulo 2, nós daremos aqui um breve resumo de algumas idéias básicas, já que o número de reprodutibilidade basal R_0 fornecido pelo modelo depende de vários parâmetros, os quais não são exatos. Os programas utilizados para a análise encontram-se no Apêndice B.

6.2 Idéias básicas

Suponhamos que o modelo matemático seja dado pela equação diferencial vetorial

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \alpha, t, \mathbf{u}) \quad , \quad (6.1)$$

onde \mathbf{x} representa o vetor das variáveis de estado com o estado inicial $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$ e \mathbf{u} representa o vetor entrada do sistema. Os parâmetros do sistema estão representados pelo vetor parâmetro $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_r)^T$. A equação (6.1) relaciona o vetor das variáveis de estado \mathbf{x} com o vetor parâmetro α . Esta relação pode ser interpretada como uma função U :

$S_\alpha \xrightarrow[\mathbf{x}]{\alpha} S_\mathbf{x}$ onde S_α é o subespaço das variações do parâmetro ou $\Delta\alpha$ em torno de α_0 que é o parâmetro nominal ou valor inicial de α , e $S_\mathbf{x}$ é o subespaço correspondente às variações do vetor das variáveis de estado $\Delta\mathbf{x}$ em torno de \mathbf{x}_0 .

6.2.1 Função de Sensitividade

Sob certas condições de continuidade como $\|\Delta\alpha\| \ll \|\alpha_0\|$ relaciona-se elementos do subespaço das variações do parâmetro S_α , $\Delta\alpha$, com os erros induzidos nas variações do vetor das variáveis de estado $\Delta\mathbf{x}$ no subespaço $S_\mathbf{x}$ pela seguinte equação linear

$$\Delta\mathbf{x} \cong \sigma(\alpha_0)\Delta\alpha. \quad (6.2)$$

Com esta aproximação, a análise de sensibilidade se reduz à determinação da função $\sigma(\alpha_0)$ ou, equivalentemente, medir a sensibilidade do subespaço S_α . Como estamos restritos a pequenas variações, ou $\delta\mathbf{x} \cong \Delta\mathbf{x}$, e nós consideramos que as variações são infinitamente pequenas, tem-se $\delta\mathbf{x} = \Delta\mathbf{x}$. Esta aproximação é a base do tratamento da teoria de sensibilidade. Assim

$$\Delta\mathbf{x} = \sigma(\alpha_0)\Delta\alpha + \rho(\Delta\alpha),$$

onde $\rho(\Delta\alpha)$ representa os termos de ordem mais elevada de $\Delta\alpha$. Logo define-se

$$\delta\mathbf{x} = \sigma(\alpha_0)\Delta\alpha.$$

Definição: *Seja $\xi(\alpha)$ uma caracterização do comportamento de um sistema dinâmico, chamada função do sistema, que depende, entre outras, do vetor parâmetro $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_r)^T$, com vetor nominal do parâmetro $\alpha_0 = (\alpha_{10}, \alpha_{20}, \dots, \alpha_{r0})^T$ e $\xi_0(\alpha) = \xi(\alpha_0)$ o valor nominal de $\xi(\alpha)$. Então sob certas condições de continuidade define-se a função de sensibilidade absoluta como*

$$\sigma_j = \left. \frac{\partial \xi(\alpha)}{\partial \alpha_j} \right|_{\alpha_0} = \sigma_j(\alpha_0), \quad \forall j = 1, 2, \dots, r.$$

Definição: *O erro induzido pelo parâmetro na função do sistema é*

$$\Delta\xi = \sum_{j=1}^r \sigma_j \Delta\alpha \quad . \quad (6.3)$$

6.3 Estudo da sensibilidade para R_0

No Capítulo 2 fizemos a modelagem da transmissão urbana da Leishmaniose, em que o ciclo de vida tem como principal hospedeiro os cachorros. Estudos indicam que, com uma incidência superior a 2% na leishmaniasis canina, deve-se esperar que a doença possa afetar as pessoas. Nesse capítulo consideramos o sistema (2.7) como nosso modelo matemático.

Agora, seja $\mathbf{h} = (H_1, H_2, H_3, C_1, C_2, C_3, L_1, L_2)^T \in \mathbf{R}_{0+}^8$ o vetor que representa as frações de hospedeiros.

Seja $\Omega = \{\alpha : \alpha = (\mu_1, \mu'_1, \alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \theta_1, \mu_2, \mu'_2, \alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \theta_2, \mu_L, \mu'_L)^T \in \mathbf{R}_{0+}^{14}\}$ o subespaço dos parâmetros envolvidos no modelo. Definimos as funções $F_i(\mathbf{h}, \alpha)$ para $i = 1, 2, \dots, 8$, que são elementos do vetor $\mathbf{F}(\mathbf{h}, \alpha)$ e são o segundo membro das equações de estado do modelo (2.7).

Mostrou-se que o número de reprodutibilidade basal é dado pela equação (2.17), isto é,

$$R_0 = \frac{1}{\mu_L + \mu'_L} \left(\frac{\alpha_1 \beta_1}{\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1} + \frac{\alpha_2 \beta_2}{\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2} \right).$$

Observe que o número de reprodutibilidade basal não depende das taxas de perda de imunidade θ_i , para $i = 1, 2$, dos hospedeiros vertebrados. Portanto consideremos o subespaço Ω' onde $\Omega' = \{\alpha : \alpha = (\mu_1, \mu'_1, \alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \mu_2, \mu'_2, \alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \mu_L, \mu'_L)^T \in \mathbf{R}_{0+}^{12}\}$. Os vetores de Ω' tem como componentes os parâmetros que contribuem ao número de reprodutibilidade basal R_0 .

A análise de sensibilidade determina intervalo de variações das variáveis do modelo, tais como variáveis de estados e o número de reprodutibilidade basal. Quando os valores dos parâmetros são mudados, como eles não são exatos, espera-se que as variáveis do modelo sejam influenciadas pelas variações daqueles valores. Além disso, como nas simulações nós tratamos com os parâmetros, é interessante conhecer até que ponto os parâmetros poderiam

ser mudados para obter melhores resultados. Neste caso a variação de R_0 devido a variações dos valores paramétricos, componentes dos vetores pertencentes a Ω' , pode ser calculado por (2.3). Aqui nós consideramos o erro quadrático médio dado pela expressão

$$\sigma_{R_0}^2 = \sum_{j=1}^{12} \sigma_j^2 (\Delta \alpha_j)^2, \quad (6.4)$$

com $\sigma_j^2 = \left(\frac{\partial R_0}{\partial \alpha_j}\right)^2$. Agora usando a *função de sensibilidade absoluta* para a matriz de covariância

$$V_{R_0} = H^T V_{\Omega'} H,$$

com

$$\left(\frac{\partial R_0}{\partial \mu_i}\right)^2 = \frac{\alpha_i^2 \beta_i^2}{(\mu_L + \mu'_L)^2 (\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)^4},$$

$$\left(\frac{\partial R_0}{\partial \mu_L}\right)^2 = \frac{1}{(\mu_L + \mu'_L)^4} \left(\sum_{i=1}^2 \frac{\alpha_i \beta_i}{(\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)}\right)^2,$$

$$\left(\frac{\partial R_0}{\partial \alpha_i}\right)^2 = \frac{\beta_i^2}{(\mu_L + \mu'_L)^2 (\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)^2},$$

$$\left(\frac{\partial R_0}{\partial \beta_i}\right)^2 = \frac{\alpha_i^2}{(\mu_L + \mu'_L)^2 (\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)^2},$$

e

$$\left(\frac{\partial R_0}{\partial \gamma_i}\right)^2 = \frac{\alpha_i^2 \beta_i^2}{(\mu_L + \mu'_L)^2 (\mu_i + \mu'_i + \gamma_i)^4}.$$

Por simplicidade, nós vamos considerar que a matriz de covariância $V_{\Omega'}$ é diagonal com elementos na diagonal dados por $\sigma_j^2 = \left(\frac{\partial R_0}{\partial \alpha_j}\right)^2$, onde $j = 1, 2, \dots, 12$. Então a variancia realacionada a V_{R_0} é dada por

$$V_{R_0}^2 = \sum_{j=1}^{12} \sigma_j^2 (V \alpha_j)^2.$$

Agora precisamos pesquisar na literatura os valores dos parâmetros envolvidos em R_0 . Os dados foram obtidos para o período 2000-2003 [2], também dos trabalhos [6] [13] [16] [25]. A tabela 6.1 apresenta os valores obtidos no período para os parâmetros, com a média aritmética (entre o valor máximo e mínimo), e as taxas correspondentes. Na última coluna temos os desvios padrões relacionados aos parâmetros em questão com respeito aos valores máximo e mínimo pesquisados para o parâmetro.

Parâmetro	Intervalo	Média	Taxa	Desvio Padrão
$\alpha_1(a)$	[2,7-34,7]	18,7	0,0535	0,04579
$\alpha_2(a)$	[31,7-61,1]	46,4	0,0215	0,0068
$\beta_1(a)$	[1-3,86]	2,43	0,4115	0,0051
$\beta_2(a)$	[7,2-7,4]	7,3	0,1369	0,00187
$\mu_1(a)$	[50-55]	52,5	0,019	0,0009
$\mu'_1(a)$	[2450-2964]	2707	0,0004	0,00004
$\mu_2(a)$	[2,33-18]	10,2	0,098	0,07491
$\mu'_2(a)$	[1,8-2,8]	2,3	0,42	0,0882
$\mu_L(d)$	[10-14]	12	0,083	0,01378
$\mu'_L(d)$	[98-191,8]	144,9	0,007	0,00229
$\gamma_1(a)$	[2-3]	1,5	0,6666	0,66534
$\gamma_2(a)$	[4-6]	5	0,1724	0,0178

Tabela 6.1: Valores dos parâmetros para Leishmaniose.

No caso de β_1 , taxa de infecção da *Lu.* pelo homem, fazemos as seguintes hipóteses: é menos provável que o contágio da *Lu.* seja ao picar os homens, pois no caso urbano a proteção é feita usando inseticida de efeito residual, tela mosquiteira nas janelas, e mais, o homem cuja idade está compreendida entre a faixa de [5-50] tem, em geral, melhor resposta do sistema imunológico e mais atividades de movimentação; assim as pesquisas mostram que os mais afetados pela doença são as crianças e os idosos maiores de 60 anos [6]. Entretanto o cão fica mais vulnerável, muitas vezes está recluso e, além disso, sua estrutura corpórea não permite evitar a picada de *Lu.* Tudo isto permite a suposição $\beta_1 \ll \beta_2$; e nós tomaremos

$\beta_1 = \frac{1}{3}\beta_2$. Ainda, a infecção experimental das *Lu. Longipalpis* foi conseguida com frequência três vezes maior e mais intensamente quando os insetos picavam cães do que quando sugavam homens doentes [19], o que dá para confirmar ainda mais a hipótese acima.

Nós vamos considerar três regiões (Região I, Região II e Região III). As mesmas corresponderão aos valores extremos do intervalo e ao valor médio indicados nas colunas dois e três da Tabela 6.1 das taxas α_i , $i = 1, 2$. Todos os parâmetros restantes ficarão fixos.

A tabela 6.2 possui os valores de equilíbrio calculados com as variações de α_1 e α_2 .

Variáveis de estados	Região I	Região II	Região III
H_1	0,9492	0,6332	0,4416
H_2	0,0245	0,1767	0,2690
H_3	0,0263	0,1901	0,2894
C_1	0,4461	0,2603	0,1852
C_2	0,1944	0,2594	0,2858
C_3	0,3595	0,4802	0,5290
L_1	0,9899	0,9842	0,9815
L_2	0,0101	0,0158	0,0185

Tabela 6.2: Valores de equilíbrio para hospedeiros vertebrados e invertebrado calculados com os dados da Tabela 6.1.

As correspondentes contribuições para os números de reprodutibilidade basal são $R_0 = 2,2157$, $R_H = 0,0429$ e $R_C = 2,1729$ para a Região I, $R_0 = 3,4774$, $R_H = 0,02969$ e $R_C = 3,1805$ para a Região II e $R_0 = 4,7391$, $R_H = 0,5510$ e $R_C = 4,1881$ para a Região III.

Note que existe uma forte diminuição das frações de homem suscetível ao passar da Região I para as Regiões II e III, que ocasiona um incremento nas frações de homens infectados e recuperados, sendo maior na última. Embora no caso do cão o incremento ocorra na fração de recuperados, a fração de cães infectados aumenta de 19% a 28%, mas não como no caso da fração do homem infectado que passou de 2% para 27%.

Agora analisaremos a variação no *número de reprodutibilidade basal* R_0 quando os parâmetros

Ordem	Parâmetro	Região I	Região II	Região III
1	$\mu_2(a)$	8,7917	18,8361	32,6616
2	$\gamma_2(a)$	8,7917	18,8361	32,6616
3	$\mu'_2(a)$	8,7917	18,8361	32,6616
4	$\beta_2(a)$	0,5246	1,1239	1,9489
5	$\alpha_2(a)$	0,0047	0,0047	0,0047
6	$\beta_1(a)$	0,0018	0,0882	0,3036
7	$\gamma_1(a)$	0,0017	0,0793	0,2731
8	$\mu_1(a)$	0,0017	0,0793	0,2731
9	$\mu'_1(a)$	0,0017	0,0793	0,2731
10	$\alpha_1(a)$	$2,5214 \cdot 10^{-4}$	$2,5214 \cdot 10^{-4}$	$2,5214 \cdot 10^{-4}$
11	$\mu_L(d)$	$6,0774 \cdot 10^{-6}$	$2,8122 \cdot 10^{-5}$	$8,5254 \cdot 10^{-5}$
12	$\mu'_L(d)$	$6,0774 \cdot 10^{-6}$	$2,8122 \cdot 10^{-5}$	$8,5254 \cdot 10^{-5}$
	Soma da Variância	9,3247	20,1325	35,1921

Tabela 6.3: Análise de sensibilidade do R_0 considerando valores dos parâmetros da Tabela 6.1.

variam. A análise de sensibilidade do *número de reprodutibilidade basal* no espaço Ω' é fornecido pela equação (6.4). Esta equação leva em conta as contribuições de cada parâmetro à variância do *número de reprodutibilidade basal*. Na tabela 6.3 temos a análise de sensibilidade do R_0 considerando os valores dados na Tabela 6.1 onde as unidades a e d são anos e dias respectivamente.

O desvio padrão de R_0 para as regiões I, II e III são 3,05 ; 4,49 e 5,93, respectivamente. Porém se nós restringirmos ao intervalo de variações para os parâmetros do modelo (2.7) do Capítulo 2, segundo os dados da Tabela 6.1, a **sensitividade** de R_0 mostra que a região com mais possibilidade de erradicação da doença é a Região I, embora a situação não seja fácil, já que o valor de $R_0 = 3,05$ deve ser reduzido a um valor menor que um. Então será necessário reforçar as medidas de profilaxia por parte dos municípios dessa região como desinfecção com inseticida, controle das matas perto das moradias, limpeza de quintal e de galinheiros, lugares prediletos das *Lu*. Também medidas educativas para profissionais em saúde pública,

técnicos, auxiliares de enfermagem e a população em geral devem ser intensas.

Apresentamos simulações numéricas para o caso em que ações de controle são feitas com o propósito para reduzir a taxa de contato α_2 . Nós fazemos simulações com reduções de α_2 até 50%, mantendo todos os outros parâmetros constantes.

Na figura 6.1 temos o caso urbano simplificado para o número de reprodutibilidade basal $R_0 = 3,0929$. Os valores obtidos para H_1 , H_2 e C_2 são $H_1 = 0,8909$, $H_2 = 0,0267$ e $C_2 = 0,4708$.

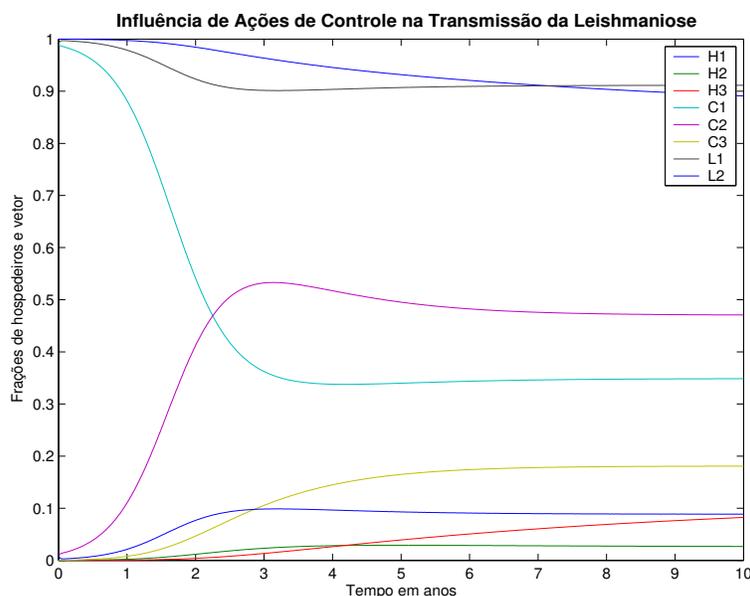


Figura 6.1: Influência de ações de controle. Simulação com o valor de parâmetro $\alpha_2 = 18,56$.

Na figura 6.2 temos o caso para uma diminuição para $\alpha_2 = 9,28$. Aqui os valores H_1 , H_2 e C_2 são $H_1 = 0,95041$, $H_2 = 0,0151$ e $C_2 = 0,2454$. Neste caso o número de reprodutibilidade basal é $R_0 = 1,5933$. É evidente a redução do compartimento dos cachorros infectados.

A Figura 6.3 apresenta o efeito da redução de α_2 no modelo do Capítulo 2.

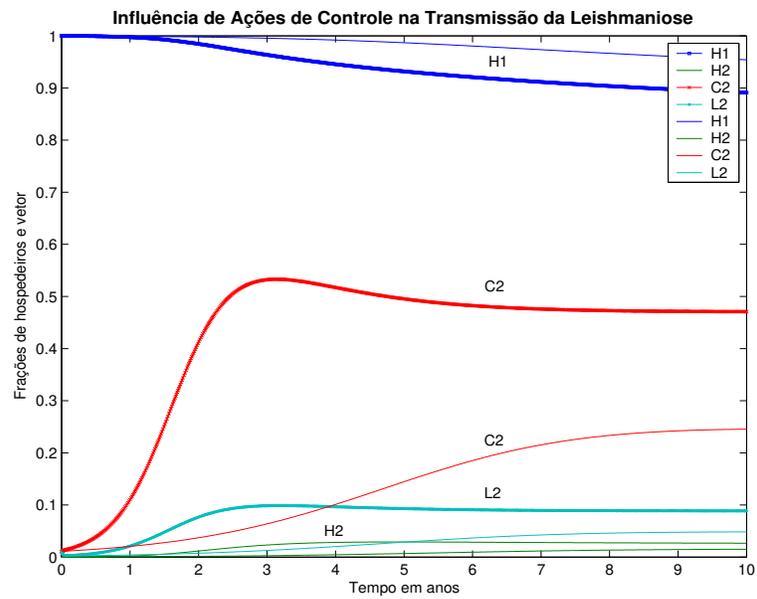


Figura 6.2: Influência de ações de controle. Simulação com o valor de parâmetro $\alpha_2 = 9,28$.

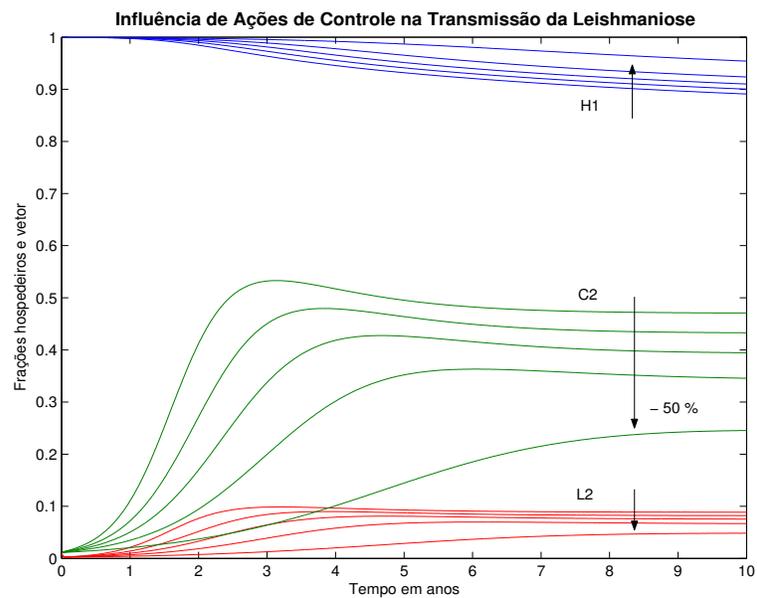


Figura 6.3: Efeito da redução do parâmetro α_2 , no modelo urbano simplificado de transmissão de Leishmaniose.

Conclusões

O estudo realizado para a leishmaniose nesta dissertação resultou de modelos matemáticos básicos para explicar o processo de transmissão da mesma tanto para o ciclo doméstico simplificado quanto para o ciclo peridoméstico. No caso do ciclo doméstico simplificado, nós fizemos a análise de estabilidade local obtendo a expressão para R_0 . Uma generalização imediata para o caso de n-hospedeiros pode ser aplicada para a compreensão do processo de transmissão completo, abarcando todos os possíveis hospedeiros envolvidos nos ciclos domésticos e peridomésticos. Neste sentido, foram modeladas a leishmaniose por *leishmania amazonensis* e *leishmania peruensis*. Também aqui, obtivemos uma expressão para o *número de reprodutibilidade basal* R_0 .

As simulações mostraram que o cão desempenha um papel de fundamental importância na prevalência da doença na comunidade, portanto as ações de profilaxia e de controle devem orientar-se com maior ênfase na população canina. A importância deste trabalho é que o mesmo fornecerá alguns aspectos na modelagem de doenças que tenham vetores envolvidos no seu processo de transmissão, por exemplo a doença de chagas, dengue e raiva.

Nós não consideramos o período latente da doença. Neste sentido, os modelos podem ser complementados com o trabalho de Leite M.C.,Bazzanezi R.C. e Yang H.M. [12], que considera estados heterogêneos para os infectados.

O fator de risco devido ao desmatamento e urbanização desplanejada desempenha um papel principal na transmissão da leishmaniose. Chegamos a uma relação preliminar entre a incidência da doença nos municípios do Estado de São Paulo com o índice de desmatamento.

Neste sentido, tem-se um problema ainda em aberto para relacionar estes índices de maneira mais realista possível na modelagem de doenças que tem suas incidências influenciadas pelos fatores mencionados.

A análise de sensibilidade mostrou que, segundo os parâmetros das regiões estudadas, será difícil erradicar a doença desses municípios. Esta dificuldade se deve principalmente a não continuidade dos procedimentos implementados pelas Prefeituras em saúde, educação, controle de insetos, limpeza de praças, lotes baldios, etc.

APÊNDICE A

Apêndice A: Desigualdades

Apresentamos aqui alguns detalhes algébricos que permitiram obter as desigualdades consideradas no Capítulo 2 na demonstração da **Proposição 2.1** .

Nós precisamos verificar $a_1 a_2 > a_3$. Tínhamos o polinômio dado pela equação (2.16)

$$P_3(\lambda) = \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 \quad , \quad (\text{A.1})$$

com os coeficientes dados por

$$a_1 = (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3$$

$$a_2 = (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)[(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_3 + \mu'_3)] + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) - (\alpha_1 \beta_1 + \alpha_2 \beta_2)$$

$$a_3 = (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) - \alpha_1 \beta_1 (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) - \alpha_2 \beta_2 (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1).$$

Escrevemos o coeficiente a_2 assim

$$\begin{aligned} a_2 &= (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_3 + \mu'_3) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) - \\ &(\alpha_1 \beta_1 + \alpha_2 \beta_2) = (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) \left[\frac{1}{(\mu_3 + \mu'_3)} + \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} - \right. \\ &\left. \frac{\beta_2}{\beta_2^0 (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} - \frac{\beta_1}{\beta_1^0 (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right], \end{aligned}$$

onde β_1^0 e β_2^0 são dados pela equação (2.18).

Estudemos agora a desigualdade $a_1 a_2 > a_3$,

$$\begin{aligned} &[(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3] \times (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) \times (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) \times (\mu_3 + \mu'_3) \times \\ &\times \left[\frac{1}{(\mu_3 + \mu'_3)} + \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} - \frac{\beta_2}{\beta_2^0 (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} - \frac{\beta_1}{\beta_1^0 (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right] > a_3 \end{aligned}$$

Cancelando o fator é não nulo, ou

$$(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)(\mu_3 + \mu'_3) > 0,$$

então tem-se que $a_1 a_2 > a_3$ resulta

$$\left[(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3 \right] \left[\frac{1}{(\mu_3 + \mu'_3)} + \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} - \frac{\beta_2}{\beta_2^0 (\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} - \frac{\beta_1}{\beta_1^0 (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \right] > 1 - R_0 .$$

Agora rearranjamos o primeiro membro, resultando

$$\frac{[(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3]}{(\mu_3 + \mu'_3)} + [(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3] \left\{ \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \left[1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0} \right] + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \left[1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0} \right] \right\} - 1 + R_0 > 0.$$

Mais ainda,

$$\frac{[(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)]}{(\mu_3 + \mu'_3)} + 1 + [(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3] \left\{ \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \left[1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0} \right] + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \left[1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0} \right] \right\} - 1 + R_0 > 0.$$

O qual dá

$$\frac{[(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)]}{(\mu_3 + \mu'_3)} + [(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1) + (\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2) + \mu_3 + \mu'_3] \left\{ \frac{1}{(\mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2)} \left[1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0} \right] + \frac{1}{(\mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1)} \left[1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0} \right] \right\} + R_0 > 0.$$

Que com a notação $\bar{\mu}_1 = \mu_1 + \mu'_1 + \gamma_1$, $\bar{\mu}_2 = \mu_2 + \mu'_2 + \gamma_2$ e $\bar{\mu}_L = \mu_L + \mu'_L = \mu_3 + \mu'_3$ é a desigualde

$$\frac{\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2}{\bar{\mu}_L} + (\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2 + \bar{\mu}_L) \left[\frac{1}{\bar{\mu}_2} \left(1 - \frac{\beta_1}{\beta_1^0} \right) + \frac{1}{\bar{\mu}_1} \left(1 - \frac{\beta_2}{\beta_2^0} \right) \right] + R_0 > 0,$$

utilizada na **Proposição 2.1**.

APÊNDICE B

Apêndice B: Programas

Apresentamos um dos programas em MATLAB para o cálculo de sensibilidade. O seguinte é Sensitividade.m que é o executável após ModSensitividade.m.

```
\tiny{
%#*****#
%#      Analise da Sensitividade          #
%#      para o modelo do Capitulo 2      #
%#      Transmissao da Leishmaniose: Caso Urbano  #
%#*****#
O seguinte programa faz o analise de sensibilidade para o modelo
do capitulo 2 desenha as curvas em funcao do tempo do modelo de
Leishmaniose do capitulo 2, segundo os valores do parâmetros sejam
da região I, II ou III, baixa, média e alta endemicidade.

options = odeset('RelTol',1e-4,'AbsTol',[1e-4 1e-4 1e-5 1e-4
1e-41e-5 1e-4 1e-4]);
[T,Y] = ode45(@ModSensitividade,[0 40],[1 0
0 1 0 0 0.99 0.01],options);
```

```
%Todos
plot(T,Y(:,1),T,Y(:,2),T,Y(:,3),T,Y(:,4),T,Y(:,5),T,Y(:,6),T,Y(:,7),T,Y(:,8))

hold on; xlabel('tempo');ylabel('Hospedeiros'); title('Modelagem
daLeishmaniose');

A seguir ModSensitividade.m

function dy = ModSensitividade(t,y)

i=1
% .....Regiao I .....
if i==1
    a1=2.7; a2=31.7;
    b1=1.; b2=3;
    u1=1/52.5; u11=1/2.707; g1=0.666; o1=0.6;
    u2=1/10.2; u21=1/2.3; g2=1/5; o2=0.01;
    u3=1/0.141; u31=1/0.019;
%..... Regiao II .....
elseif i==2
    a1=18.7; a2=46.4;
    b1=1; b2=3;
    u1=1/52.5; u11=1/2.707; g1=0.666; o1=0.6;
    u2=1/10.2; u21=1/2.3; g2=1/5; o2=0.01;
    u3=1/0.141; u31=1/0.019;
%.....Regiao III.....
else i==3
    a1=34.7; a2=61.1;
```

```

b1=1; b2=3;
u1=1/52.5; u11=1/2.707; g1=0.666; o1=0.6;
u2=1/10.2; u21=1/2.3; g2=1/5; o2=0.01;
u3=1/0.141; u31=1/0.019;
end

% .....Sistema de equações diferenciais do Capítulo 2.....
dy = zeros(8,1); dy(1) = u1+u11*y(2) +o1* y(3)-[a1*y(8)+u1]*y(1);
dy(2) = a1*y(8)*y(1)-(u1+u11+g1)*y(2); dy(3) =
g1*y(2)-(u1+o1)*y(3); dy(4) =u2+u21*y(5) +o2*
y(6)-[a2*y(8)+u2]*y(4); dy(5) =a2*y(8)*y(4)-(u2+u21+g2)*y(5);
dy(6) = g2*y(5)-(u2+o2)*y(6); dy(7) =u3+u31*y(8)
-[u3+b1*y(2)+b2*y(5)]*y(7); dy(8)
=[b1*y(2)+b2*y(5)]*y(7)-(u3+u31)*y(8);

%.....Número de reprodutibilidade basal.....
Ro=((a1*b1)/((u1+u11+g1)*(u3+u31)))+((a2*b2)/((u2+u21+g2)*(u3+u31)))
Rh=(a1*b1)/((u1+u11+g1)*(u3+u31))
Rc=(a2*b2)/((u2+u21+g2)*(u3+u31))
%.....Sensitividade.....

dRoa1=(b1^2)/((u1+u11+g1)^2*(u3+u31)^2)
dRoa2=(b2^2)/((u2+u21+g2)^2*(u3+u31)^2)

dRob1=(a1^2)/((u1+u11+g1)^2*(u3+u31)^2)
dRob2=(a2^2)/((u2+u21+g2)^2*(u3+u31)^2)

dRog1=((a1^2)*(b1^2))/((u1+u11+g1)^4*(u3+u31)^2)
dRog2=((a2^2)*(b2^2))/((u2+u21+g2)^4*(u3+u31)^2)

```

$$dRou1 = ((a1^2) * (b1^2)) / ((u1+u11+g1)^4 * (u3+u31)^2)$$

$$dRou2 = ((a2^2) * (b2^2)) / ((u2+u21+g2)^4 * (u3+u31)^2)$$

$$dRou3 = 1 / (u3+u31)^4 * (dRou1+dRou2)^2$$

$$dRou11 = ((a1^2) * (b1^2)) / ((u1+u11+g1)^4 * (u3+u31)^2)$$

$$dRou21 = ((a2^2) * (b2^2)) / ((u2+u21+g2)^4 * (u3+u31)^2)$$

$$dRou31 = 1 / (u3+u31)^4 * (dRou1+dRou2)^2$$

$$sa1=0.1;sa2=0.1;sb1=0.1;sb2=0.1; su1=0.1;su2=0.1;su3=0.1;$$

$$Va1=sa1^2;Va2=sa2^2;Vb1=sb1^2;Vb2=sb2^2;$$

$$Vu1=su1^2;Vu2=su2^2;Vu3=su3^2;$$

$$S=dRoa1+dRoa2+dRob1+dRob2+dRou1+dRou2+dRou3}$$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Anderson e May, “*Infectious Diseases de Humans: Dynámics and Control*”. Oxford University Press (1991).
- [2] Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE). <http://www.cve.saude.sp.gov.br/>
- [3] C.R. Davies, E.A. LLanos-Cuentas, S.D. Pyke and C. Dye, Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: an epidemiological study of infection an immunity, *Epidemiology and Infection*, 1995, **114** , 297-318.
- [4] C.R. Davies, E.A. LLanos-Cuentas, P. Campos, J. Monge, P. Villaseca and C. Dye, Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: risk factors identified from village cohort study, *American Journal of Tropical medicine and Hygiene*, 1997, **56**, 85-95.
- [5] C. Dye, R. Killick-Kendrick, M.M. Vitutia, R. Walton, M. Killick-Kendrick, A.E. Harith, M.W. Guy, M.C. Cañavate and G. Hasibider, Epidemiology of canine leishmaniasis: prevalence, incidence and basic reproduction number calculated from a cross-sectional serological survey on the island of Gozo, Malta, *Parasitology*, 1992, **105** , 35-41.
- [6] V.L. Fonseca de Camargo-Neves, A Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo: Situação Atual, *Boletim Epidemiologico Paulista*, 2004, **6**.
- [7] P.M.Frank. “*Introduction to System Sensitivity Theory*”. Academic Press. 1978.

- [8] “*Guia de Vigilância Epidemiologica*”. Ministério de Saúde. FUNASA, Quinta Edição, Brasília, (2002).
- [9] G. Hasibeder, C. Dye and J. Carpenter, Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis, *Parasitology*, 1992, **105** , 43-53.
- [10] Hectoché “*Three basic epidemiological models*”. Applied Mathematical Ecology, Springer-Verlag, Berlin (1989).
- [11] R. Laison, C. Dye, J. Shaw, D. Macdonald, O. Couternay, A. A. Souza and F. Silveira, Amazonian visceral leishmaniasis- Distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) in relation to fox *Cerdocyon thous* and efficiency of this reservoir host as a source of infection, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1990, **85** (1), 135-137.
- [12] M.B.F. Leite, R.C. Bassanezi e H.M. Yang, The basic reproduction ratio for model of directly transmitted infections considering the virus charge and immunological response, *IMA J Math Appl Med Biol*, 2000, **17** (3), 15-31.
- [13] E.A. Llanos-Cuentas, N. Roncal, P. Villaseca, L. Paz, E. Ogosuku, J.E. Perez, A. Cáceres and C.R. Davies. Natural infections of *Leishmania peruviana* in animals in the Peruvian Andes, *T. R. S. of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, **93**, 15-20.
- [14] D.H. Molyneux, R.W. Ashford “*The Biology of Tripanosoma and Leishmania. Parasites of Man and Domestic Animals*”, International Publications Service, (1983).
- [15] J.D. Murray “*Mathematical Biology*”, Text 19, Springer Verlag, (1990).
- [16] D. Pereyra Neves, “*Parasitologia Humana*”, 10 Ed. Atheneu, Brasil, 2000.
- [17] J.E. Perez, E. Ogosuku, R. Inga, M. López, J. Monje, L. Paz, E. Nieto, J. Arevalo and H. Guerra. Natural infections of *Leishmania* of *Leishmania spp* in Peru, *T. R. S. of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, **88**, 161-164.

- [18] R. Reinthenger, P. G. Coleman, B. Alexander, E. P. Vieira, G. Assis and C Davies , Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil?, *International J. for Parasitology*, 2004, **34** , 52-62.
- [19] L. Rey “*Bases da Parasitologia Médica*”, 2 edição, Ed. Guanabara- Koogan, Rio de janeiro,(2002).
- [20] Site Saude Animal. <http://www.saudeanimal.com.br>
- [21] Site SUCEN Supertintendência de Controle de Endemias. <http://www.sucen.sp.gov.br/>
- [22] M. Scott, G. Smith, “*Parasitics and Infectious Deseases. Epidemiology and Ecology*”, Academic Press, 2000.
- [23] B.C Walton, *American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis*, “*The Leishmaniasis in Biology and Medicine*”, Volume II, P, and R. Killick-Kendrick (editors), Academic Press, London 1987, 637-664.
- [24] Site WHO.TDR. <http://www.who.int/tdr/>.
- [25] H.M.Yang e M. Ferreira, Malaria transmission model for different levels of acquired immunity and temperature-dependente parameters (vector), *Rev. Saude Pública*, 2000, **34 (3)**, 223-31.
- [26] H.M.Yang e M. Ferreira, Assessing the efects of global warming and local social and economic conditions on the malaria transmission, *Rev. Saude Pública*, 2000, **34 (3)**, 214-222.