

Fatores Imunológicos e Ambientais em um Modelo de Transmissão da Esquistossomose

S. BARROZO¹, Dep. Matemática, Fac. Ciências, Bauru e Departamento de Matemática Aplicada, IMECC, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

H.M. YANG², Departamento de Matemática Aplicada, IMECC, UNICAMP.

Resumo. Neste trabalho propomos um modelo matemático que descreve a transmissão da esquistossomose, incorporando imunidade concomitante e fatores ambientais como reguladores da transmissão, e uma estratégia de vacinação como mecanismo de controle. É um modelo determinístico e seu estudo é feito em equilíbrio, através da determinação de seus estados estacionários e do estudo da estabilidade. Desta análise obtemos um valor limiar para a manutenção da doença em estado endêmico, conhecido como *razão de reprodutibilidade efetiva*, e estudamos o impacto da vacinação sobre este valor.

1. Introdução

A esquistossomose é uma doença parasitária, cujo agente causador, um trematódo do gênero *Schistosoma*, possui provavelmente o mais complexo ciclo biológico dentre todos os agentes causadores de infecções humanas. Este ciclo envolve duas espécies de hospedeiros (homem e molusco), dois estágios larvais de transmissão do parasita (cercária e miracídio). Suscintamente podemos descrevê-lo da seguinte forma: ovos eliminados através das fezes (*S. mansoni*) ou urina (*S. haematobium*) de indivíduos infectados, ao entrar em contato com água, eclodem liberando miracídios que infectam os moluscos, onde se reproduzem asexuadamente; após algumas semanas são liberados na água em forma de cercárias, as quais infectam o hospedeiro definitivo através da pele. Os esquistossômulos caem na corrente sanguínea e migram para o sistema hepático, onde amadurecem e acasalam-se, pondo ovos; parte destes ovos conseguem atingir a luz intestinal ou a bexiga, de onde são eliminados para o meio ambiente. O principal hospedeiro intermediário é um molusco aquático do gênero *Biomphalaria*, sendo que o mais importante, em termos de transmissão, é o *Biomphalaria glabrata*. São popularmente conhecidos por caramujos. Os hospedeiros definitivos são, em geral, mamíferos, sendo o ser humano o principal deles. As três principais espécies que infectam o homem são *S. mansoni*, encontrada nas Américas

¹sidineia@ime.unicamp.br

²hyunyang@ime.unicamp.br

Central e do Sul e na África; *S. japonicum*, encontrada na China, Japão e Filipinas e *S. haematobium*, encontrada na África e Oriente Médio. As duas primeiras vivem no sistema venoso hepato-intestinal, enquanto que a última, no sistema urinário do hospedeiro. No Brasil tem-se a presença de *Schistosoma mansoni*.

Embora raramente seja fatal, esta doença persiste a milhares de anos e atualmente atinge cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, estimando-se que destes, 12 milhões estejam no Brasil [9]. Sua forte estabilidade talvez se dê graças a um tipo peculiar de imunidade que os hospedeiros definitivos desenvolvem. É uma imunidade que não afeta os parasitas existentes, porém impede que parte das cercárias que vierem a infectar o indivíduo se desenvolvam. E é gradativamente enfraquecida na ausência dos parasitas. É o que se denominou de imunidade concomitante [8]. Acredita-se que este tipo de imunidade permite que a carga parasitária se mantenha baixa na maioria dos casos, fazendo com que muitos deles sejam assintomáticos e conseqüentemente, não tratados. Isso contribui para a manutenção do ciclo contagioso.

Um grande esforço, neste momento, tem sido direcionado ao desenvolvimento de uma vacina. Espera-se com isso, ao menos, manter a doença em baixos níveis de endemicidade e evitar as formas agudas e graves [2]. Porém, a direta associação da doença com o nível sócio-econômico e educacional da região onde está instalada, acrescida aos problemas de migração que ocorrem em todo o mundo, leva a crer que a vacina, por si só, não será suficiente para levar a doença à extinção.

Uma das muitas dificuldades que se encontra ao tentar controlar a transmissão da esquistossomose é quantificar informações essenciais como o número médio de parasitas por indivíduo, o valor das taxas de transmissão, o período médio para o desenvolvimento e a duração da imunidade, dentre outras, bem como prever a eficácia de determinadas estratégias de controle. Os modelos matemáticos tem tentado auxiliar nesta importante tarefa (e.g. [10] [11] [12] [13]). Embora sejam relativamente simples do ponto de vista biológico, incorporando apenas informações consideradas essenciais, a fim de que sejam tratáveis matematicamente e computacionalmente, estes modelos têm sido de grande valia no esclarecimento de questões ainda não respondidas sobre esta persistente doença [3][6].

Neste trabalho propomos e estudamos analiticamente um modelo matemático que procura descrever a transmissão da esquistossomose incorporando fatores imunológicos e ambientais como reguladores da transmissão. Incorporamos também uma estratégia de vacinação ao modelo e estudamos seu efeito sobre a transmissão da doença. É um modelo determinístico que descreve o fluxo entre sete compartimentos, dos quais quatro se referem à população humana e três, à de caramujo. Além dos compartimentos humanos e de caramujos, o modelo leva em conta a carga parasitária média entre os indivíduos infectados. Consideramos que estes indivíduos infectados desenvolvem imunidade concomitante e analisamos dois casos: um onde fatores imunológicos e ambientais regulam a transmissão e outro onde apenas fatores imunológicos o fazem. Para fins de simplificação, consideramos as populações humanas e de caramujos constantes e homoganeamente distribuídas.

Estudamos o modelo em equilíbrio, determinando os estados estacionários e a análise da estabilidade. Desta análise foi possível obter um valor limiar para a

manutenção da doença em estado endêmico, conhecido como *razão de reprodutibilidade efetiva*, e estudar o impacto da vacinação sobre este valor.

2. O Modelo

Apresentamos aqui um modelo determinístico que procura descrever a transmissão da esquistossomose humana. Para tal, incorpora a imunidade concomitante da seguinte forma: supõe que os indivíduos suscetíveis, uma vez infectados, passam a desenvolver uma resposta imune contra futuras infecções, a qual é parcial e é desenvolvida ao longo de um certo período de tempo e só permanece ativa na presença de parasitas. Se perderem toda a carga parasitária, após algum tempo perdem também a imunidade, continuando apenas com memória imunológica. Considera também a carga parasitária média por categoria de indivíduos infectados na população e a dinâmica vital dos caramujos. Fatores ambientais e imunológicos são considerados relevantes no mecanismo de transmissão.

A Figura 1 representa o esquema de transmissão da doença.

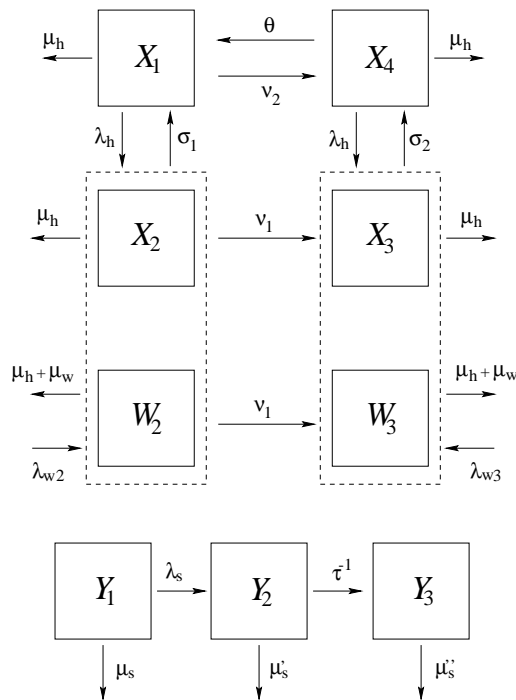


Figura 1: Estrutura compartimental da dinâmica de transmissão.

Os compartimentos x_i , $1 \leq i \leq 4$ representam a população humana, a qual é dividida em quatro grupos de indivíduos: suscetíveis, desenvolvendo imunidade,

parcialmente imunes e com memória imunológica, respectivamente. A carga parasitária média dos indivíduos infectados, ou seja, daqueles representados pelos compartimentos x_2 e x_3 , está representada pelos compartimentos w_2 e w_3 , respectivamente. Finalmente, os compartimentos y_1 , y_2 e y_3 representam, respectivamente, as frações de caramujos suscetíveis, latentes e infecciosos. λ_h é a força de infecção nos indivíduos suscetíveis e com memória imunológica, $\lambda_{\omega 2}$ é taxa de aquisição de parasitas pelos indivíduos nos compartimentos x_1 , x_2 e x_4 ; $\lambda_{\omega 3}$ é a taxa de aquisição de parasitas pelos indivíduos no compartimento x_3 , sendo $\lambda_{\omega 3} < \lambda_{\omega 2}$, σ_1 é a taxa com que os indivíduos infectados não imunes perdem seus parasitas e se tornam novamente suscetíveis, ν_1 é a taxa com que os infectados se tornam imunes, σ_2 é a taxa com que os parcialmente imunes, ao perderem seus parasitas, perdem a imunidade e passam a ter memória imunológica e ν_2 é a taxa com que os indivíduos com memória imunológica se tornam suscetíveis; θ é a taxa de vacinação, a qual é aplicada sobre todos os indivíduos suscetíveis, protegendo-os parcialmente (fazendo com que passem a ter memória imunológica), μ_h e μ_ω são as taxas de mortalidade dos indivíduos e dos parasitas, respectivamente, λ_s é a força de infecção nos caramujos, τ é o período de latência dos caramujos infectados, e μ_s , μ'_s e μ''_s são as taxas de mortalidade dos caramujos suscetíveis, latentes e infecciosos, respectivamente. Consideramos a população total humana N_h e de caramujos N_c homogeneamente distribuídas e constantes e não consideramos estrutura etária.

Aplicando a clássica lei de ação das massas numa população homogeneamente distribuída, a dinâmica de transmissão proposta pelo esquema acima pode ser descrita pelo sistema de equações diferenciais:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt}x_1(t) = \mu_h + \sigma_1 x_2(t) + \nu_2 x_4(t) - [\lambda_h(t) + \mu_h + \theta] x_1(t) \\ \frac{d}{dt}x_2(t) = \lambda_h(t) x_1(t) - (\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h) x_2(t) \\ \frac{d}{dt}x_3(t) = \nu_1 x_2(t) + \lambda_h(t) x_4(t) - (\sigma_2 + \mu_h) x_3(t) \\ \frac{d}{dt}x_4(t) = \theta x_1(t) + \sigma_2 x_3(t) - [\lambda_h(t) + \nu_2 + \mu_h] x_4(t) \\ \frac{d}{dt}w_2(t) = \lambda_{\omega 2}(t) [x_1(t) + x_2(t)] - (\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) w_2(t) \\ \frac{d}{dt}w_3(t) = \lambda_{\omega 3} x_3(t) + \lambda_{\omega 2}(t) x_4(t) + \nu_1 w_2(t) - (\mu_\omega + \mu_h) w_3(t) \\ \frac{d}{dt}y_2(t) = \lambda_s(t) [1 - y_2(t) - y_3(t)] - (\tau^{-1} + \mu'_s) y_2(t) \\ \frac{d}{dt}y_3(t) = \tau^{-1} y_2(t) - \mu''_s y_3(t) , \end{array} \right. \quad (2.1)$$

onde $\lambda_h(t) = \lambda_0 y_3(t)$, $\lambda_{\omega 2}(t) = \bar{b} \lambda_0 y_3(t)$, $\lambda_{\omega 3} = \bar{b} \lambda_1$, $\lambda_s(t) = \eta [w_2(t) + w_3(t)]$, sendo que λ_0 é a força de infecção nos indivíduos sem imunidade parcial, λ_1 é a força de infecção nos indivíduos parcialmente imunes, \bar{b} é o número médio de parasitas

que consegue penetrar por evento infeccioso e η é a taxa com que os caramujos se infectam. Todos os parâmetros do modelo são estritamente positivos, com exceção de θ que é não negativo. As variáveis dinâmicas estão todas normalizadas e portanto, para efeito de cálculos, consideramos $y_1(t) = 1 - y_2(t) - y_3(t)$.

Analisamos duas situações: uma onde a taxa de infecção dos indivíduos imunes depende tanto da imunidade quanto de fatores ambientais, ou seja, tomamos $\lambda_1(t) = \xi \lambda_0 y_3(t)$, onde $0 < \xi < 1$ é o parâmetro relativo à imunidade onde $\lambda_0 y_3(t)$ representa os fatores ambientais envolvidos no processo de transmissão. Chamaremos este caso de Modelo 1. Na segunda situação supomos que a taxa de infecção dos indivíduos imunes não depende de fatores ambientais, ou seja, consideramos que a imunidade é o único fator que regula a transmissão da doença. Neste caso tomamos $\lambda_1(t) = \lambda_1$, sendo $\lambda_1 < \lambda_h(t) = \lambda_0 y_3(t)$ e nos referimos a este modelo como Modelo 2.

Estudamos os modelos em equilíbrio com o objetivo de obter o valor limiar para o estabelecimento da doença em termos de seus parâmetros, a partir da análise de viabilidade e estabilidade dos pontos de equilíbrio.

2.1. Modelo 1

Os pontos de equilíbrio do Modelo 1 e o estudo da estabilidade do equilíbrio trivial são apresentados a seguir.

2.1.1. Pontos de Equilíbrio

Os pontos de equilíbrio estacionários do sistema (2.1), considerando $\lambda(t) = \xi \lambda_0 y_3(t)$ e $\theta \geq 0$, são

$$P_0 = \left(\frac{a}{a + \theta}, 0, 0, \frac{\theta}{a + \theta}, 0, 0, 0, 0 \right), \quad (2.2)$$

o equilíbrio trivial (ausência de infecção na população) e

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

o equilíbrio não trivial (situação endêmica). As coordenadas de P^* são dadas por :

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

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

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

onde A , B , C e D são dados por:

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

com as variáveis auxiliares a e k dadas por

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

e R_θ , dita *razão de reprodutibilidade efetiva*, dada por

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

que é o valor limiar para o estabelecimento da doença.

Como podemos observar na equação (2.8), R_θ não depende da taxa de vacinação θ , ou seja, R_θ coincide com a *razão de reprodutibilidade basal* (R_0), a qual, no caso de macro-parasitas, é definida como sendo o *número de parasitas fêmeas viáveis que uma parasita fêmea consegue reproduzir durante toda a sua vida reprodutiva, independente da densidade populacional* [1].

Teorema 1 : *Sejam R_B , R_C e R_D os valores de R_θ que anulam B, C e D , respectivamente, onde B, C e D são os coeficientes da equação (2.5). Se $R_\theta > 1$, e $R_B > R_C$, então a equação (2.5) possui uma única solução real positiva.*

Demonstração. Seja $P(x) = Ax^3 + Bx^2 + Cx + D$, onde A, B, C e D são os coeficientes da equação (2.5). Queremos mostrar que $P(x)$ possui uma única raiz real positiva quando as hipóteses do Teorema são observadas. Para isso, basta mostrarmos que $R_B > 1$ e $R_C > 1$, pois, como B, C e D decrescem linearmente com R_θ e $R_\theta > 1$, se isso ocorre, então verificamos a possibilidade de uma única mudança de sinal nos coeficientes de $P(x)$, já que $A > 0$. Logo, pela regra de sinal de Descartes [7], existe uma única raiz real positiva para $P(x)$ e conseqüentemente, uma única solução real positiva para a equação (2.5). Mostremos, portanto, que $R_B > 1$ e $R_C > 1$.

Fazendo $B = C = 0$, obtemos:

$$R_B = \frac{\mu_h + \nu_1}{\mu_h + \xi\nu_1} + \frac{\bar{b}\eta(\mu_s''\tau + 1)[\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + \xi(a\nu_1 + k\theta)]}{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\xi\nu_1 + \mu_h)} \quad e$$

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

Temos $R_B > 1 \Leftrightarrow$

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

o que sempre ocorre, já que $\xi < 1$.

Também, $R_C > 1 \Leftrightarrow$

$$\frac{\mu_s''(\mu_s'\tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(a\nu_1 + k\theta)(1 - \xi) + \bar{b}\eta k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1)}{b\eta k(a + \theta)(\sigma_2 + \mu_h)(\mu_s''\tau + 1)} > 0 ,$$

o que também sempre ocorre, pelo mesmo motivo do caso anterior, o que conclui a demonstração do Teorema. \square

O Teorema 1 nos garante a existência de um único ponto de equilíbrio não trivial para o modelo em estudo e conseqüentemente, a possibilidade de uma única situação endêmica na população, quando verificadas as suas hipóteses.

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

Demonstração. De fato, se $R_\theta < 1$, então utilizando a mesma idéia da demonstração do Teorema 1, observamos que não ocorre nenhuma mudança de sinal nos coeficientes de $P(x)$. Logo, pela regra de sinal de Descartes, não existe nenhuma solução real positiva para (2.5), ou seja, não existe nenhum ponto de equilíbrio não trivial. Logo, existe apenas o ponto trivial.

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

Logo, o Modelo 1 possui apenas o ponto de equilíbrio trivial. \square

2.1.2. Estabilidade

O estudo da estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial do sistema (2.1) foi feito através da análise dos autovalores de sua matriz jacobiana J . Os autovalores são

$$\begin{cases} \varphi_1 = -(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1), \\ \varphi_2 = -(\sigma_1 + \nu_1 + \mu_h), \\ \varphi_3 = -(\sigma_2 + \mu_h), \\ \varphi_4 = -(\nu_2 + \mu_h + \theta), \\ \varphi_5 = -\mu_h, \end{cases} \quad (2.10)$$

mais as raízes do polinômio característico

$$P(\varphi) = \varphi^3 + a_2 \varphi^2 + a_1 \varphi + a_0, \quad (2.11)$$

onde

$$\begin{aligned} a_2 &= \mu_\omega + \mu_h + \tau^{-1} + \mu_s' + \mu_s'' \\ a_1 &= (\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu_s' + \mu_s'') + (\tau^{-1} + \mu_s')\mu_s'' \\ a_0 &= \mu_s''(\mu_\omega + \mu_h)(\tau^{-1} + \mu_s')(1 - R_\theta) . \end{aligned} \quad (2.12)$$

Teorema 2: *O ponto de equilíbrio trivial P_0 é localmente assintoticamente estável se $R_\theta < 1$.*

Demonstração. Da equação (2.12) podemos observar que :

$$(i) a_2 > 0 ;$$

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

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

Logo, de (2.10) e pelo critério de Routh-Hurwitz [4], [5], concluímos que todos os autovalores da matriz $J(P_0)$ são negativos ou possuem parte real negativa se $R_\theta < 1$, o que implica que P_0 é localmente assintoticamente estável. \square

Corolário 2: *Se $R_\theta > 1$, então P_0 é instável.*

Demonstração. De fato, se $R_\theta > 1$, então $a_0 < 0$ e, pelo critério de Routh-Hurwitz [5], P_0 é instável. \square

$R_\theta = 1$ é o ponto de bifurcação, ou seja, temos uma bifurcação de uma situação livre de doença para o caso endêmico da doença em uma comunidade.

2.2. Modelo 2

Como já mencionamos, este modelo considera que a taxa de infecção dos indivíduos imunes não depende do meio ambiente, e é dada por $\lambda(t) = \lambda_1$. A análise é totalmente análoga à que foi feita no Modelo 1 e as demonstrações seguem o mesmo raciocínio, motivo pelo qual serão omitidas aqui.

Este caso possui também apenas dois pontos de equilíbrio, o trivial e o não trivial, sendo que as coordenadas do ponto não trivial também são dadas implicitamente em função da variável y_3^* . Os pontos de equilíbrio, bem como o valor limiar para o estabelecimento da doença, considerando $\theta \geq 0$, são apresentados a seguir.

Os pontos de equilíbrio estacionários são dados por:

$$\bar{P}_0 = \left(\frac{a}{a + \theta}, 0, 0, \frac{\theta}{a + \theta}, 0, 0, 0, 0 \right) \quad (2.13)$$

e

$$\bar{P}^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, w_2^*, w_3^*, y_2^*, y_3^*), \quad (2.14)$$

cujas coordenadas são iguais às do Modelo 1, com exceção de w_3^* , que é dada por

$$w_3^*(y_3^*) = \frac{\bar{b}}{\mu_\omega + \mu_h} \left[\lambda_1 + \frac{\zeta}{(\mu_\omega + \mu_h + \nu_1) [k\theta + \nu_1 \lambda_0 y_3^* + a\nu_1]} \right] x_3^*(y_3^*), \quad (2.15)$$

onde

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

A coordenada y_3^* é obtida através da equação

$$A y_3^{*3} + B y_3^{*2} + C y_3^* + D = 0, \quad (2.16)$$

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

$$\begin{aligned} A &= \bar{b}\eta(\lambda_0)^3 \mu_h (\mu_s'' \tau + 1) \\ B &= \bar{b}\eta(\lambda_0)^2 (\mu_s'' \tau + 1) [\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + \lambda_1\nu_1] + \mu_s''(\lambda_0)^2 (\mu_s' \tau + 1) \times \\ &\quad (\mu_\omega + \mu_h)(\nu_1 + \mu_h) [1 - R_\theta^* \frac{\mu_h}{(\nu_1 + \mu_h)(1 + \Psi)}] \\ C &= \bar{b}\eta\lambda_0 (\mu_s'' \tau + 1) [k(a+\theta)(\sigma_2 + \mu_h) + \lambda_1(k\theta + a\nu_1)] + \mu_s''\lambda_0 (\mu_s' \tau + 1) \times \\ &\quad (\mu_\omega + \mu_h) [\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + a\nu_1 + k\theta] \times \\ &\quad [1 - R_\theta^* \frac{[\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + \lambda_1\nu_1]}{[\mu_h(a+k) + \sigma_2(a+\nu_1) + a\nu_1 + k\theta](1 + \Psi)}] \\ D &= \mu_s'' k(a+\theta)(\mu_s' \tau + 1)(\mu_\omega + \mu_h)(\sigma_2 + \mu_h)(1 - R_\theta^*), \end{aligned} \quad (2.17)$$

onde

$$R_\theta^* = R_\theta(1 + \Psi), \quad (2.18)$$

e

$$\Psi = \frac{\lambda_1(k\theta + a\nu_1)}{k(a+\theta)(\sigma_2 + \mu_h)}. \quad (2.19)$$

R_θ^* é o valor limiar para o estabelecimento da endemia neste caso, ou seja, a razão de reprodutibilidade efetiva, sendo que R_θ é dado pela equação (2.8) e Ψ dá a contribuição da imunidade.

Analogamente ao que foi feito no Modelo 1, é possível mostrarmos que se $R_\theta^* > 1$ e $R_B^* > R_C^*$, então a equação (2.16) possui uma única solução real positiva, ou seja, o Modelo 2 possui um único ponto de equilíbrio biologicamente viável. Se $R_\theta^* \leq 1$, então o único ponto de equilíbrio é o trivial. Com relação à estabilidade do ponto trivial, ele é estável se $R_\theta^* < 1$ e instável caso contrário. $R_\theta^* = 1$ também é ponto de bifurcação.

3. Conclusões

Neste trabalho propomos e estudamos um modelo, sub-dividido em dois casos, que procura descrever a transmissão da esquistossomose com o objetivo de compreender melhor a dinâmica de transmissão e encontrar possíveis mecanismos de controle. Neste sentido, as expressões analíticas de R_θ e R_θ^* são de fundamental importância, uma vez que fornecem subsídios para que possamos identificar os fatores preponderantes na transmissão e, conseqüentemente, estudar as melhores estratégias para contê-la.

Observando as expressões (2.8), (2.18) e (2.19), podemos notar que R_θ e R_θ^* diminui quando diminuimos as taxas de infecção (η , λ_0 ou λ_1), ou aumentamos as taxas de mortalidade dos parasitas adultos (tratamento com quimeoterapia) e/ou a taxa de mortalidade dos caramujos (moluscidas). Todavia, no Modelo 1 a estratégia de vacinação adotada não interfere em R_θ e, no Modelo 2 é fácil vermos que $\lim_{\theta \rightarrow \infty} R_\theta^* = R_\theta \left(1 + \frac{\lambda_1}{\sigma_2 + \mu_h}\right)$, o que significa que a vacinação, por mais intensa e eficaz que seja, não reduz estes limiares e, conseqüentemente, não erradica a doença. Isto se dá pelo fato de que o modelo incorpora uma estratégia de vacinação que não afeta diretamente a força de infecção e a aquisição de parasitas pelos indivíduos vacinados. Apenas influencia a dinâmica total do sistema, agindo no sentido de impedir a hiper-infecção através da redução da fração de indivíduos totalmente desprotegidos. Entretanto, é de se esperar que uma vacinação eficaz reduza a força de infecção e a aquisição de parasitas e, conseqüentemente, os valores de R_θ e R_θ^* . Para que isso seja reproduzido pelo modelo, a melhor alternativa talvez seja a introdução de um compartimento específico para os indivíduos vacinados, diferenciando-se assim, a proteção natural daquela induzida pela vacina. Isso, porém, resultaria na inviabilidade de seu estudo analítico. Assim, uma alternativa viável seria a introdução de um redutor na força de infecção dos indivíduos vacinados, assim como na taxa de aquisição de parasitas por estes indivíduos, o que contornaria esta limitação do modelo, sem prejuízo de seu estudo analítico.

Comparando a expressão de R_θ com a de R_θ^* , observamos que R_θ^* é maior que R_θ independente dos parâmetros. Isso nos sugere que o Modelo 2 explica melhor a forte estabilidade da doença que o Modelo 1, o que coincide com a hipótese de que a imunidade concomitante contribui fortemente para a manutenção da endemia, mesmo que em baixos níveis.

Referências

- [1] R.M. Anderson and R.M May, "Infectious Diseases of Human. Dynamics and Control", Oxford University Press, New York, Tokio, 1991.
- [2] A. Capron, Shistosomiasis: Forty Years ' War on the Worm, *Parasitology Today*, **14** No.10 (1998), 379-384.
- [3] B. Gryseels, Uncertainties in the Epidemiology and Control of Schistosomiasis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **55** No.5 (1996), 103-108.

- [4] L. Edelstein-Keshet, "Mathematical Models in Biology", Randon House, Inc., N.Y. 1988.
- [5] R. May, "Stability and Complexity in Model Ecosystems", Princeton University Press, N.J, 1973.
- [6] J. Modha, C.A. Redman, J.A. Thornhill and J.R. Kusel, Schistosomes: Unanswered Questions on the Basic Biology of the Host-Parasit Rerlationship, *Parasitology Today*, **14** No.10 (1998), 396-401.
- [7] M.A.G. Ruggiero e V.L.R Lopes, "Cálculo Numérico-Aspectos Teóricos e Computacionais", Makron books.
- [8] R.J. Terry, Human Immunity to Schistosomes: Comcomitant Immunity?, *Parasitology Today*, **10** No.10 (1994), 377-378.
- [9] World Health Organization, *WHO Fact Sheet 115*, May 1996.
- [10] M.E.J. Woolhouse, On the application of mathematical models of shistosome transmission dynamics. I. Natural transmission, *Acta Tropica*, **49** (1991), 241-270.
- [11] M.E.J. Woolhouse, On the application of mathematical models of shistosome transmission dynamics. II. Control, *Acta Tropica*, **50** (1992), 189-204.
- [12] H.M. Yang, F.A.B. Coutinho and E. Massad, Acquired Immunity on a Schistosomiasis Transmission Model - Fitting the Data, *J. Theor. Biol.*, **188** (1997), 495-506.
- [13] H.M. Yang and F.A.B Coutinho, Acquired Immunity of a Schistosomiasis Transmission Model - Analysis of a Stabilizing Effects, *J. Theor. Biol.*, **196** (1999), 473-482.