

DIANA ISABEL CARDOSO ROCHA

MODELOS MATEMÁTICOS APLICADOS À EPIDEMIOLOGIA



*Dissertação submetida à Faculdade de Economia da Universidade do Porto por obtenção
do grau mestre em Métodos Quantitativos em Economia e Gestão*

Orientação de:

Doutora Carla Manuela Alves Pinto

Departamento de Matemática e Informática da
Faculdade de Economia da Universidade do Porto
junho de 2012

Nota biográfica

Diana Isabel Cardoso Rocha nasceu a 17 de novembro de 1989 na freguesia de Mafamude, concelho de Vila Nova de Gaia.

Em julho de 2010, concluiu o curso de licenciatura em Matemática com formação complementar (minor) em Matemática Aplicada na Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, com a classificação de 14 valores.

Entre agosto de 2010 e julho de 2011 foi bolseira de investigação no âmbito do projeto de investigação “Locomoção Quadrúpede Flexível e Adaptativa Usando Sistemas Dinâmicos Não - lineares”(PTDC/EEA-ACR/65390/2006) subsidiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia. No mês de setembro de 2011, pelo mesmo projeto, participou na conferência “International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics 2011”, onde publicou três artigos, em co-autoria.

Entre janeiro de 2012 e agosto de 2012 foi bolseira de investigação no âmbito do projeto de investigação OPTIM - “Optimização de Sistemas de Informação em Saúde: melhorando Interfaces Gráficos do Utilizador e a Gestão de Armazenamento através de Aprendizagem Automática em dados de logs de utilizadores” (PTDC/EIA-EIA/099920/2008) também ele subsidiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia.

O interesse pela área da matemática e suas aplicações, assim como a necessidade de aprender coisas novas, levou-a a ingressar no Mestrado em Métodos Quantitativos em Economia e Gestão, do qual este texto é o seu trabalho de tese.

Profissionalmente, Diana Rocha tem sido explicadora, desde 2009, de matemática, auxiliando alunos de vários graus de ensino.

- Aos meus pais, Susana e António, e irmã, Vânia,
e ao Pedro -

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos meus pais, Susana e António, os primeiros que incentivaram os meus estudos, por acreditarem sempre em mim, pelo carinho, e por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida.

À minha irmã, Vânia, pelo orgulho e força depositados em mim e por estar sempre comigo.

Agradeço também aos professores que me acompanharam ao longo do curso, em especial à professora Carla Pinto, por todo o tempo, trabalho e paciência que dedicou na orientação e coordenação desta Tese, sem ela não seria possível.

Por último, um agradecimento especial ao Pedro, fundamental para a realização desta tese, pelo seu apoio, carinho e compreensão.

Resumo

A aplicação de modelos matemáticos à epidemiologia é uma área de investigação em pleno desenvolvimento. Os primeiros modelos que surgiram são designados de modelos SIS (suscetíveis – infetados - suscetíveis). Este tipo de modelos é apropriado para várias doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não protege contra uma reinfeção. Existem ainda os modelos SIR (suscetíveis – infetados – recuperados) e SIRS (suscetíveis – infetados – recuperados - suscetíveis) que são alternativos aos modelos SIR. Alguns autores propõem os modelos SIQS e SIQR, que introduziram o compartimento de quarentena, Q. Outros tipos de modelos abordados foram os modelos SIS-VS (suscetíveis - infetados – suscetíveis – vacinação), SEIR (suscetíveis – expostos - infetados - recuperados), MSEIRS (imunes - suscetíveis – expostos - infetados – recuperados - suscetíveis), MSEIR (imunes - suscetíveis – expostos - infetados – recuperado) e os modelos acoplados.

Neste trabalho, começa-se por resumir os modelos existentes na literatura. De seguida, propõem-se modelos mais completos para a dinâmica de transmissão da malária (Modelos 1 e 2) e para a dinâmica de transmissão da malária e da SIDA (Modelo 3).

Para os Modelos 1 e 2 analisa-se a variação dos números de reprodução com a taxa de tratamento e verifica-se que a vacinação pode retardar o desenvolvimento da malária numa comunidade, enquanto o tratamento pode aumentar o desenvolvimento da epidemia, a menos que as drogas terapêuticas impeçam que os humanos tratados infetem os mosquitos. Estuda-se a dinâmica dos parâmetros de proteção dos Modelos 1, 2 e 3 e obtêm-se resultados satisfatórios, dado que com o aumento dos parâmetros de proteção, o número de indivíduos infetados com malária diminui, tendo como consequência a diminuição do número de mosquitos infetados. Considera-se, para o Modelo 2, valores crescentes da taxa de recrutamento de mosquitos infetados por imigração, os resultados obtidos são satisfatórios, pois observa-se um aumento do número de humanos infetados, humanos tratados e mosquitos infetados. Para o Modelo 3 analisam-se valores crescentes da probabilidade de transmissão de infeção da SIDA aos seres humanos, os resultados também são aceitáveis, pois obtêm-se um aumento dos valores de humanos infetados com

SIDA e uma diminuição de humanos infetados com malária. Concluiu-se assim que os modelos apresentados neste trabalho (Modelos 1, 2 e 3) estão matematicamente e epidemiologicamente bem definidos.

Palavras-Chave: epidemiologia, modelos matemáticos, equações diferenciais ordinárias com atraso, doenças infecciosas, população, malária, SIDA.

Abstract

The application of mathematical models in epidemiology is a research area in full development. The first models that have emerged are called SIS (susceptible - infected - susceptible) models. Such models are suitable for various diseases caused by bacterial agents, in which the recovery does not protect against re-infection. There are also SIR (susceptible - infected - recovered) models. SIRS (susceptible - infected - recovered - susceptible) are alternative models to the SIR ones. Some authors propose SIQS and SIQR models, which introduced the quarantine compartment, Q. Other types of models are the SIS-VS (susceptible - infected - susceptible - vaccination), SEIR (susceptible - exposed - infected - recovered), MSEIRS (immune - susceptible - exposed - infected - recovered - susceptible), MSEIR (immune - susceptible - exposed - infected - recovered) and the coupled models.

In this work, one begins by summarizing the existing models in the literature. Then, more complete models for the dynamics of malaria transmission (Models 1 and 2) and the joint transmission dynamics of malaria and HIV (Model 3) are proposed.

For Models 1 and 2, the variation of the reproduction number with the treatment rate is studied. By observation of the graphs, one concludes that vaccination can slow the development of malaria in a community, while the treatment may increase the development of the epidemic, unless the therapeutic drugs are those that prevent treated humans to become infectious to mosquitoes. Varying the protection parameters of Models 1, 2 and 3, satisfactory results are obtained, since their increasing translates in the decrease of the number of individuals infected with malaria and of the number of infected mosquitoes. For Model 2, increasing the values of the recruitment rate of mosquitoes infected by immigration, results in increasing number of infected humans, of treated humans and of infected mosquitoes. The results obtained for Model 3, for greater values of the probability of transmitting HIV infection to humans, are acceptable. The outcome is an increase of the values of humans infected with HIV and a decrease of humans infected with malaria. It follows that the models presented herein (Models 1, 2 and 3) are mathematically and epidemiologically well posed.

Keywords: epidemiology, mathematical models, delay differential equations, infectious diseases, population, malaria, HIV.

Conteúdo

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VII
CONTEÚDO	IX
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS	XIV
ACRÓNIMOS	XVI
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. BREVE RESUMO DA HISTÓRIA DA EPIDEMIOLOGIA	4
1.2. OBJETIVOS	6
1.3. CALENDARIZAÇÃO	6
1.4. ORGANIZAÇÃO DO RELATÓRIO	6
2. DESCRIÇÃO DE MODELOS COMPARTIMENTAIS.....	8
2.1. MODELOS SIS, SIR E SIRS	8
2.1.1. <i>Modelo SIS</i>	9
2.1.2. <i>Modelo SIR</i>	10
2.1.3. <i>Modelo SIRS</i>	12
2.2. MODELOS SIQS E SIQR	14
2.2.1. <i>Modelo SIQS</i>	15
2.2.2. <i>Modelo SIQR</i>	17
2.3. MODELO SIS-VS.....	20
2.4. MODELOS SEIR, MSEIRS E MSEIR	23
2.4.1. <i>Modelo SEIR</i>	23
2.4.2. <i>Modelo MSEIRS</i>	25
2.4.3. <i>Modelo MSEIR</i>	28
2.5. MODELOS ACOPLADOS	29
2.5.1. <i>O modelo de espécies em competição</i>	30
2.5.2. <i>O modelo SIS de espécies em competição</i>	31
3. MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS PARA A TRANSMISSÃO DA MALÁRIA.....	34
3.1. ESTUDO DO MODELO PARA UMA POPULAÇÃO	34
3.1.1. <i>Formulação do Modelo – Modelo Init</i>	37
3.2. FORMULAÇÃO DOS MODELOS PROPOSTOS	41
3.2.1. <i>Primeiro modelo proposto – Modelo 1</i>	41

3.2.2.	<i>Segundo modelo proposto – Modelo 2</i>	43
3.2.3.	<i>Modelo epidemiológico para a transmissão da Malaria e SIDA – Modelo 3</i>	45
3.3.	NÚMEROS DE REPRODUÇÃO	48
3.3.1.	<i>Número de Reprodução para os modelos 1 e 2</i>	49
3.3.2.	<i>Número de reprodução do modelo 3</i>	58
4.	SIMULAÇÕES DOS MODELOS	61
4.1.	RESULTADOS OBTIDOS PARA O MODELO 1	61
4.1.1.	<i>Variação dos parâmetros de proteção, b e z</i>	64
4.1.2.	<i>Variação dos parâmetros Λ_{hi}, Λ_{hj}, p</i>	66
4.2.	RESULTADOS OBTIDOS PARA O MODELO 2	68
4.2.1.	<i>Variação dos parâmetros de proteção, b e z</i>	70
4.2.2.	<i>Variação dos parâmetros Λ_{hi}, Λ_{hj}, p, Λ_{mi}, Λ_{mj}</i>	72
4.3.	RESULTADOS OBTIDO PARA O MODELO 3	74
4.3.1.	<i>Variação dos parâmetros de proteção, b e z</i>	77
4.3.2.	<i>Variação dos parâmetros β_{hiv}, α_{h1}, α_{h2}, ϑ e ϕ</i>	80
4.4.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS	82
5.	CONCLUSÕES	87
5.1.	PRINCIPAIS RESULTADOS	87
5.2.	CONTRIBUIÇÕES	89
5.3.	LIMITAÇÕES	89
5.4.	TRABALHO FUTURO	89
	APÊNDICE A	91
	REFERÊNCIAS	95
	ANEXOS	100

Lista de Figuras

Figura 1: Diagrama geral de transferência para o modelo SIS padrão.....	9
Figura 2: Diagrama geral de transferência para o modelo SIR padrão.	11
Figura 3: Diagrama geral de transferência para o modelo SIRS.....	13
Figura 4: Diagrama geral de transferência para o modelo SIQS.	15
Figura 5: Diagrama geral de transferência para o modelo SIQR.	18
Figura 6: Diagrama geral de transferência para o modelo SIS-VS.....	21
Figura 7: Diagrama geral de transferência para o modelo SEIR.	24
Figura 8: Diagrama geral de transferência para o modelo MSEIRS.....	26
Figura 9: Países endêmicos com malária em 2010 (http://www.map.ox.ac.uk/).....	35
Figura 10: Fluxograma do Modelo Init (adaptação da Figura 1 [15]).....	38
Figura 11: Fluxograma do Modelo 1.	42
Figura 12: Fluxograma do Modelo 2.	44
Figura 13: Fluxograma do Modelo 3.	47
Figura 14: Variação do número de reprodução RNV com a variação da taxa de tratamento κ	56
Figura 15: Variação do número de reprodução RV com a variação da taxa de tratamento κ	56
Figura 16: Variação do número de reprodução $RNVT$ com a variação da taxa de tratamento κ	56
Figura 17: Variação do número de reprodução RVT com a variação da taxa de tratamento κ	57
Figura 18: Variação do número de reprodução $R(NV, V, NVT, VT)$ com a variação da taxa de tratamento κ	57
Figura 19: Evolução das variáveis da população humana ($Vh(t)$, $Sh(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 1 e condições iniciais da Tabela 2.	63
Figura 20: Dinâmica das variáveis da população humana ($Ih(t)$, Yht , $Th(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 1 e condições iniciais da Tabela 2.	63
Figura 21: Evolução das variáveis da população dos mosquitos ($Sm(t)$, $Im(t)$), para valores dos parâmetros da Tabela 1 e condições iniciais da Tabela 2.	64
Figura 22: Dinâmica do número de humanos vacinados, $Vh(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	64
Figura 23: Evolução do número de humanos infectados, $Ih(t)$, para variação do valor do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).....	65
Figura 24: Dinâmica do número de humanos infectados vacinados, $Yh(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	65
Figura 25: Evolução do número de humanos tratados, $Th(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).....	65

Figura 26: Dinâmica do número de mosquitos infectados, $Im(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3, b=0.85, b=0.95$).	66
Figura 27: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hj} ($\Lambda_{hj}=0.028, \Lambda_{hj}=0.05$).	67
Figura 28: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hi} ($\Lambda_{hi}=0.005, \Lambda_{hi}=0.01$).	67
Figura 29: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro p	67
Figura 30: Evolução das variáveis da população humana ($Sh(t), Vh(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 3 e condições iniciais da Tabela 4.	69
Figura 31: Dinâmica das variáveis da população humana ($Ih(t), Yht, Th(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 3 e condições iniciais da Tabela 4.	69
Figura 32: Evolução das variáveis da população dos mosquitos ($Sm(t), Im(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 3 e condições iniciais da Tabela 4.	70
Figura 33: Dinâmica do número de humanos vacinados, $Vh(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3, b=0.85, b=0.95$).	70
Figura 34: Evolução do número de humanos infectados, $Ih(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3, b=0.85, b=0.95$).	71
Figura 35: Dinâmica do número de humanos infectados vacinados, $Yh(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3, b=0.85, b=0.95$).	71
Figura 36: Evolução do número de humanos tratados, $Th(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3, b=0.85, b=0.95$).	71
Figura 37: Dinâmica do número de mosquitos infectados, $Im(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3, b=0.85, b=0.95$).	72
Figura 38: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hj} ($\Lambda_{hj}=0.028, \Lambda_{hj}=0.05$).	73
Figura 39: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hi} ($\Lambda_{hi}=0.005, \Lambda_{hi}=0.01$).	73
Figura 40: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro p	73
Figura 41: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro Λ_{mj} ($\Lambda_{mj}=4, \Lambda_{mj}=6$).	74
Figura 42: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro Λ_{mi} ($\Lambda_{mi}=0.5, \Lambda_{mi}=2$).	74
Figura 43: Evolução das variáveis da população humana ($Vh(t), Sh(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 5 e condições iniciais da Tabela 6.	76
Figura 44: Dinâmica das variáveis da população humana ($Ih(t), Imhiv(t), Ihiv(t), Yht, Th(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 5 e condições iniciais da Tabela 6.	76
Figura 45: Evolução das variáveis da população dos mosquitos ($Sm(t), Im(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 5 e condições iniciais da Tabela 6.	77
Figura 46: Dinâmica do número de humanos vacinados, $Vh(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3, b=0.85, b=0.95$).	77

Figura 47: Evolução do número de humanos infectados com malária, $Ih(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	78
Figura 48: Dinâmica do número de humanos infectados com malária e com SIDA, $Imhiv(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	78
Figura 49: Evolução do número de humanos infectados com SIDA, $Ihiv(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	78
Figura 50: Dinâmica do número de humanos infectados vacinados, $Yh(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	79
Figura 51: Evolução do número de humanos tratados, $Th(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	79
Figura 52: Dinâmica do número de mosquitos infectados, $Im(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).	79
Figura 53: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro β_{hiv} ($\beta_{hiv} = 0.0005$, $\beta_{hiv} = 0.002$).	80
Figura 54: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro α_{h1} ($\alpha_{h1} = 0.004$, $\alpha_{h1} = 0.01$).	81
Figura 55: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro α_{h2} ($\alpha_{h2} = 0.0004$, $\alpha_{h2} = 0.002$).	81
Figura 56: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro ϑ ($\vartheta = 1.002$, $\vartheta = 3$).	82
Figura 57: Evolução do número de humanos suscetíveis, $Sh(t)$, para variação do parâmetro ϕ ($\phi = 0.002$, $\phi = 0.01$).	82

Lista de Tabelas

Tabela 1: Parâmetros do Modelo 1 utilizados nas simulações numéricas e suas interpretações.	62
Tabela 2: Condições iniciais utilizadas nas simulações numéricas do Modelo 1.	63
Tabela 3: Parâmetros utilizados nas simulações numéricas do Modelo 2 e suas interpretações.	68
Tabela 4: Condições iniciais utilizadas nas simulações numéricas do Modelo 2.	69
Tabela 5: Parâmetros do Modelo 3 utilizados nas simulações numéricas e suas interpretações.	75
Tabela 6: Condições iniciais utilizadas nas simulações numéricas do Modelo 3.	76

Acrónimos

ODE	–	Equação Diferencial Ordinária
SIS	–	Modelo do tipo suscetíveis - infetados – suscetíveis
SIR	–	Modelo do tipo suscetíveis - infetados – recuperados
SIRS	–	Modelo do tipo suscetíveis - infetados – recuperados – suscetíveis
SIQS	–	Modelo do tipo suscetíveis - infetados – quarentena – suscetíveis
SIQR	–	Modelo do tipo suscetíveis - infetados – quarentena – recuperados
SEIS	–	Modelo do tipo suscetíveis – expostos – infetados – suscetíveis
SEIR	–	Modelo do tipo suscetíveis – expostos - infetados – recuperados
MSEIR	–	Modelo do tipo imunes - suscetíveis – expostos - infetados – recuperados
SEIRS	–	Modelo do tipo suscetíveis – expostos - infetados – recuperados – suscetíveis
MSEIRS	–	Modelo do tipo imunes - suscetíveis – expostos - infetados – recuperados – suscetíveis
MSIR	–	Modelo do tipo imunes - suscetíveis- infetados – recuperados
MSIRS	–	Modelo do tipo imunes - suscetíveis- infetados – recuperados – suscetíveis
SIS-VS	–	Modelo do tipo suscetíveis - infetados – suscetíveis – vacinação
Modelo Modelo	Init, 1 e	– Modelo do tipo humanos suscetíveis – humanos vacinados – humanos infetados – humanos infetados vacinados – humanos

Modelo 2

tratados – mosquitos suscetíveis – mosquitos infetados

Modelo 3

– Modelo do tipo humanos suscetíveis – humanos vacinados – humanos infetados com malária – humanos infetados com malária e com SIDA – humanos infetados com SIDA – humanos infetados vacinados – humanos tratados – mosquitos suscetíveis – mosquitos infetados

1. INTRODUÇÃO

A Epidemiologia é a ciência que estuda, quantitativamente, os padrões da ocorrência de doenças em populações humanas e os fatores condicionantes e determinantes destes padrões.

A prática clínica aborda a doença a nível individual, enquanto a epidemiologia analisa a ocorrência de doenças em massa, ou seja, em sociedades, coletividades, classes sociais, grupos específicos, entre outros [42].

Uma das funções da epidemiologia é descrever a distribuição da doença, ou seja, descobrir de que padecem os indivíduos, onde e quando. Outra função é identificar as causas ou fatores de risco para as doenças, com o objetivo de descobrir porque é que nem todos têm a mesma doença de maneira uniforme. A terceira função da epidemiologia é construir e testar teorias. A quarta função é planejar, implementar e avaliar o controlo, deteção e programas de prevenção [11]. A modelação epidemiológica desempenha um papel importante nestas duas últimas funções.

A compreensão do mecanismo de funcionamento das doenças não basta. É necessário considerar o problema da doença do ponto de vista quantitativo, com o intuito de decidir sobre vacinações ou outras medidas imprescindíveis para a sua contenção. Os modelos matemáticos e as simulações numéricas desses modelos são ferramentas úteis para construir e testar teorias e conjecturas de avaliação quantitativa. Permitem responder a perguntas específicas, estimando parâmetros e avaliando a sensibilidade dos modelos a variações dos valores desses parâmetros. Compreender as características de transmissão de doenças infecciosas em comunidades, regiões e países pode levar a melhores abordagens

para diminuir a propagação das mesmas. Os modelos matemáticos são utilizados na comparação, planeamento, implementação, avaliação e otimização de diversos programas de deteção, prevenção, terapia e controlo [26][33].

Nesta tese, começa-se por resumir o trabalho desenvolvido por vários autores, ao longo das últimas décadas, na área da epidemiologia. De seguida, propõem-se dois modelos atualizados para a dinâmica da transmissão da malária (Modelos 1 e 2) e um para a dinâmica da transmissão conjunta da malária e da SIDA (Modelo 3).

Os Modelos 1 e 2 são adaptações do modelo proposto por C. Chiyaka, J.M. Tchuente, W. Garira, S. Dube em [15]. No Modelo 1 inclui-se a proporção de humanos infetados que entram na população humana por imigração, no Modelo 2 acrescenta-se a proporção de mosquitos infetados recrutados para a população de mosquitos. Acredita-se que estas duas alterações do modelo inicial proporcionam uma melhor aproximação da dinâmica real de transmissão da malária entre populações heterogêneas, dado que os seres humanos infetados e mosquitos infetados também podem imigrar. Foram calculados os equilíbrios livres de doença e os números de reprodução dos Modelos 1 e 2. De seguida, estudou-se a variação desses números de reprodução com a taxa de tratamento κ . Pela observação dos gráficos, conclui-se que a vacinação pode retardar o desenvolvimento da malária numa comunidade, enquanto o tratamento pode aumentar o desenvolvimento da epidemia, a menos que as drogas terapêuticas impeçam que os humanos tratados infetem os mosquitos. Estes resultados estão de acordo com os obtidos em [15]. Estuda-se ainda a dinâmica dos Modelos 1 e 2 para a variação dos parâmetros de proteção pessoal, b e z . Para valores crescentes de b , há uma diminuição no número de humanos infetados, humanos tratados e dos mosquitos infetados. Obtêm-se resultados semelhantes para a variação do parâmetro z . Varia-se, por fim, as taxas de imigração de humanos e mosquitos infetados. Conclui-se que, para o Modelo 1, valores crescentes da taxa de imigração de humanos infetados, Λ_{hi} , estão associados a um aumento dos valores de humanos infetados, humanos tratados e mosquitos infetados. Para o Modelo 2, constata-se que, para valores crescentes da taxa de imigração de mosquitos infetados, Λ_{mi} , obtêm-se um aumento nos números de humanos infetados, humanos infetados vacinados, humanos tratados e de mosquitos infetados. Por outro lado, um aumento na taxa de imigração de humanos infetados, Λ_{hi} , implica um aumento dos números de humanos suscetíveis, humanos infetados e humanos tratados.

Neste trabalho, também foi proposto um novo modelo de coinfecção da malária e da SIDA (Modelo 3). Para a transmissão da malária, considera-se o modelo de Chiyaka *et al* [15]. A este acrescenta-se a dinâmica de transmissão da SIDA. Calcula-se o equilíbrio livre de doença e o número reprodução deste novo modelo. De seguida estuda-se a dinâmica do modelo para variação dos parâmetros de proteção pessoal, b e z . Para valores crescentes de b , há uma diminuição no número de humanos infetados com malária e dos humanos infetados com malária e com SIDA. Por outro lado, o número de humanos infetados apenas com SIDA aumenta. Obtêm-se resultados semelhantes para a variação do parâmetro z . Para valores crescentes da taxa a que os humanos suscetíveis são infetados com SIDA, β_{hiv} , obtêm-se um aumento dos números de humanos infetados com malária e com SIDA e de humanos infetados com SIDA. O aumento do valor da taxa de recuperação da infeção da malária por indivíduos duplamente infetados com malária e com SIDA, ϕ , é equivalente a uma diminuição do número de humanos infetados com malária, humanos infetados com malária e com SIDA e a um aumento do número de humanos infetados com SIDA. Estes resultados sugerem que estes modelos (Modelos 1, 2 e 3) estão matematicamente e epidemiologicamente bem definidos.

1.1. BREVE RESUMO DA HISTÓRIA DA EPIDEMIOLOGIA

A história da epidemiologia por vezes é confundida com a história da medicina. Em 2500 A.C., Hipócrates analisou as doenças em bases racionais, como produto da relação do indivíduo com o ambiente. O clima, a forma de vida e os hábitos alimentares deveriam ser tidos em conta ao analisar as doenças. Os seus ensinamentos foram preservados pelos Galenos na Roma antiga, pelos Árabes na Idade Média e pelos clínicos da Europa Ocidental na Renascença.

Durante a Idade Média, prevaleceu a Teoria Miasmática, a qual considerava que a doença era causada por certos odores venenosos, gases ou resíduos nocivos que se originavam na atmosfera ou a partir do solo. Essas substâncias seriam posteriormente arrastadas pelo vento acabando por adoecer o ser humano.

John Graunt (1620-1674) começou a usar o Tratado sobre as Tabelas Mortuárias em Londres onde se contabilizava mortalidade por sexo e região e calculava-se a probabilidade de os óbitos ocorrerem. Graunt publicou, em 1662, o artigo *Natural and Political Observations upon the Bills of Mortality*, que lança as bases para a demografia e torna-se uma das obras pioneiras no estudo da ciência atuarial de mortalidade.

No século XIX, a revolução industrial e o consequente deslocamento das populações para as cidades estimularam a ocorrência das epidemias de cólera, febre tifóide e febre-amarela. A Europa era então o centro das ciências e os estudiosos dividiam-se entre a teoria dos miasmas e a teoria dos germes, como explicação para estes fenómenos. Pierre Louis (1870-1925) introduziu o método estatístico na contagem dos eventos e revelou a letalidade da pneumonia. Louis Villermé (1782-1863) investigou a pobreza, as condições de trabalho e as suas repercussões sobre a saúde e a estreita relação entre a situação socioeconómica e mortalidade [55]. William Farr (1807-1883) trabalhou 40 anos no General Register Office for England and Wales onde classificou doenças, descreveu leis das epidemias e possibilitou o acesso dos estudiosos a um número considerável e importante de informações [20] [23]. John Snow (1813-1858) investigou a epidemia de cólera onde o consumo de água poluída era responsável pelos episódios da doença e com isso traçou os princípios de prevenção e controlo de novos surtos, válidos ainda hoje [54].

No fim do século XIX, Louis Pasteur (1822-1895) identificou e isolou numerosas bactérias, estudou a fermentação da cerveja e do leite, investigou as bactérias patogénicas e os meios de destruí-las ou impedir a sua multiplicação e os princípios da “pasteurização”

[27]. Seguiram-se inúmeras pesquisas (Robert Koch) e abandonou-se a teoria dos miasmas com a descoberta dos agentes causais das doenças [47].

Na primeira metade do século XX há o predomínio da microbiologia, os estudos são concentrados no laboratório e os demais ramos da medicina são subordinados a este conhecimento. Oswaldo Cruz (1872-1917) fundou, em 1900, o Instituto Federal de Seroterapia, mais tarde designado de Instituto Oswaldo Cruz. Este instituto promoveu uma larga gama de pesquisas e investimentos na área da microbiologia, além do combate à febre tifóide, peste e varíola [30].

Ainda no século XX dá-se uma separação da teoria dos germes, iniciando-se a recolha de dados para a moderna epidemiologia como estatísticas vitais, informações sobre nascimentos, óbitos e informações sobre morbidade, a partir dos dados oficiais. Sem estes dados não seriam possíveis as investigações etiológicas. Surge ainda a epidemiologia nutricional, que permite chegar à conclusão de que algumas doenças tidas como infecciosas têm, na verdade, natureza nutricional [41].

Na segunda metade do século XX as doenças que até então estavam denominadas por doenças infecciosas passaram a designar-se por doenças crônicas e degenerativas como causa de mortalidade e morbidade, devido à determinação das condições de saúde da população por inquéritos de morbidade e de mortalidade. Há uma busca sistemática de fatores antecedentes ao aparecimento das doenças, que possam ser rotulados como agentes ou fatores de risco e também há uma avaliação da utilidade e da segurança das intervenções propostas para alterar a incidência ou a evolução da doença, através de estudos controlados [41].

Atualmente, os problemas de saúde são abordados usando estudos epidemiológicos. Foi desenvolvida a teoria de multi-causalidade (necessidade de epidemiologia analítica) e tornou-se claro que os agentes microbianos e físicos não são capazes de explicar todas as questões de etiologia e prognóstico das doenças, tendo-se incorporado princípios da psicologia e sociologia [41].

1.2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é o estudo de modelos matemáticos da dinâmica da transmissão da malária. Considera-se dois tipos de modelos: o primeiro descreve a transmissão da malária em que a população é vacinada e tem proteção. O segundo modelo acrescenta a este último a dinâmica da transmissão da SIDA. Os resultados obtidos mostram que os modelos apresentados neste trabalho (Modelos 1, 2 e 3) estão matematicamente e epidemiologicamente bem definidos.

1.3. CALENDARIZAÇÃO

No início do trabalho, outubro e novembro de 2011, procedeu-se à recolha e estudo de literatura existente sobre epidemiologia e áreas envolventes.

Nos meses seguintes procedeu-se à implementação e simulação de dois modelos epidemiológicos para a transmissão da Malária, e um modelo para a transmissão da SIDA e da Malária em XPPAUT™ [22].

A partir de fevereiro de 2012 e até à data de entrega, foi elaborado este relatório do trabalho desenvolvido.

1.4. ORGANIZAÇÃO DO RELATÓRIO

No primeiro capítulo é feita uma introdução ao tema da modelação de doenças epidemiológicas. Faz-se também um breve resumo histórico do tema e uma descrição dos objetivos propostos para este trabalho, bem como a sua calendarização e organização. No Capítulo 2, descrevem-se alguns modelos compartimentais usados no estudo da epidemiologia atualmente. Na Seção 2.1 descrevem-se os modelos SIS, SIR e SIRS. Na Seção 2.2 descrevem-se os modelos SIQS e SIQR. Na Seção 2.3 descrevem-se os modelos SIS-VS. Na Seção 2.4 descrevem-se os modelos SEIR, MSEIRS e MSEIR. Por último, na Seção 2.5 descrevem-se os modelos acoplados de duas populações. No Capítulo 3 são apresentados dois modelos epidemiológicos para a transmissão da Malária, e um modelo para a transmissão conjunta da Malária e da SIDA. No Capítulo 4 apresentam-se e discutem-se os resultados das simulações numéricas dos modelos apresentados no Capítulo 3. Por último, no Capítulo 5 descrevem-se as principais conclusões do trabalho desenvolvido e delineiam-se novas direções de investigação para trabalho futuro.

2. DESCRIÇÃO DE MODELOS COMPARTIMENTAIS

2.1. MODELOS SIS, SIR E SIRS

A modelação matemática de epidemias apresenta grande relevância para a área de epidemiologia. Possibilita uma melhor compreensão do desenvolvimento da doença na população e permitir analisar o impacto de medidas de controlo e erradicação. Nos modelos matemáticos epidemiológicos, a população é dividida em compartimentos que refletem o estado em que os indivíduos se encontram no desenvolvimento da doença, como por exemplo, suscetíveis, S , infetados, I , e recuperados, R . As características da doença determinam o tipo de modelo a ser escolhido. Nos modelos SI, não há recuperação dos indivíduos. Os suscetíveis passam à classe dos infetados pelo contacto com indivíduos já infetados. Nos modelos SIS, os indivíduos infetados recuperam mas não adquirem imunidade e, portanto, voltam à classe dos suscetíveis. Já nos modelos SIR, os infetados recuperam e adquirem imunidade à doença, ou morrem, passando, para a categoria dos recuperados [11].

2.1.1. MODELO SIS

Os modelos SIS são apropriados para várias doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não protege contra uma reinfeção. Exemplos de doenças que encaixam nesta descrição são: a meningite meningocócica, muitas doenças sexuais, tais como SIDA, Sífilis e Gonorreia, e doenças causadas por protozoários, como a malária e a doença do sono [11].

A classe dos suscetíveis, S , inclui todos os indivíduos que podem contrair a infeção. Quando o indivíduo suscetível é infetado entra na classe dos infetados, I , e torna-se capaz de transmitir a doença a outros indivíduos. Como estes indivíduos não adquirem imunidade, neste tipo de modelos, voltam à classe S .

Este modelo descreve a dinâmica da população dividida em três classes, como ilustra o esquema da Figura 1. É chamado modelo SIS uma vez que o caminho típico da transmissão da doença é de S , passando por I , até S , novamente.

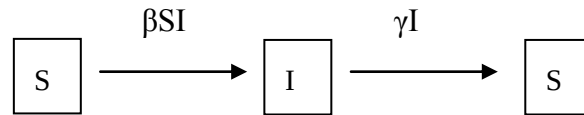


Figura 1: Diagrama geral de transferência para o modelo SIS padrão.

O modelo SIS padrão é dado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I\end{aligned}$$

(2.1)

onde β é o coeficiente de transmissão que determina a taxa a que novas infeções surgem, como consequência do contato entre suscetíveis e infetados, γ é a taxa dos indivíduos que retornam à classe S , e $N = S(\tau) + I(\tau)$ é o número total de indivíduos da população.

Definem-se agora as variáveis não dimensionais como em [11]:

$$u = \frac{S}{N}, v = \frac{I}{N}, t = \gamma\tau$$

Reescrevendo a equação (2.1) usando esta mudança de variáveis obtém-se:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= -(R_0 u - 1)v \\ \frac{dv}{dt} &= (R_0 u - 1)v\end{aligned}\tag{2.2}$$

onde:

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}\tag{2.3}$$

é o número de reprodução básico. βN é a taxa de infecção provocada pela introdução de um indivíduo infetado numa população de suscetíveis de tamanho N , $\frac{1}{\gamma}$ é o intervalo de tempo que um infetado permanece infetado. R_0 é, desta forma, o número médio de novos infetados provocados pelo aparecimento de um indivíduo doente numa população sem imunidade à doença e na ausência de qualquer controlo. As soluções devem ser consideradas na região $S1 = \{ (u, v) \mid 0 \leq u \leq 1, 0 \leq v \leq 1, u + v = 1 \}$.

Teorema 1 [11]: Se $R_0 < 1$ o contágio diminui, se $R_0 > 1$ a epidemia alastra-se pela população.

2.1.2. MODELO SIR

O modelo de compartimentos do tipo SIR (suscetível-infetado-recuperado) foi proposto por Kermack e McKendrick, em 1927. Este modelo é muito utilizado na modelação da transmissão de doenças infecciosas, como por exemplo, rubéola, varicela e sarampo, mais frequentes na infância. A suposição básica deste tipo de modelo é que um indivíduo pode passar sucessivamente por estágios de suscetibilidade, infecção e recuperação e a imunidade é permanente, isto é, dura toda a vida [10][11].

O modelo SIR (Figura 2) é um modelo que também divide a população em 3 classes de indivíduos: os suscetíveis, S , são os que podem contrair a doença, os infetados, I , que são os que estão doentes e podem propagar a doença e os recuperados, R , que são os que já contraíram a doença e adquiriram imunidade. O fluxo é da classe S para a classe I , e depois, diretamente, para a classe R .

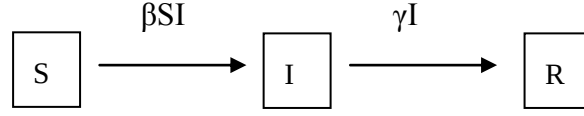


Figura 2: Diagrama geral de transferência para o modelo SIR padrão.

O modelo SIR padrão é dado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I
 \end{aligned}
 \tag{2.4}$$

onde β é o coeficiente de transmissão que determina a taxa a que novas infecções surgem, como consequência do contato entre suscetíveis e infetados, γ é a taxa de recuperação, e $N = S(\tau) + I(\tau) + R(\tau)$ é o número total de indivíduos da população.

Definem-se agora variáveis não dimensionais como em [11]. Vem:

$$u = \frac{S}{N}, v = \frac{I}{N}, w = \frac{R}{N} \quad t = \gamma \tau$$

O sistema (2.4), após esta mudança, é equivalente a:

$$\begin{aligned}
 \frac{du}{dt} &= -R_0 uv \\
 \frac{dv}{dt} &= (R_0 u - 1)v \\
 \frac{dw}{dt} &= v
 \end{aligned}
 \tag{2.5}$$

onde:

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma} \tag{2.6}$$

é o número de reprodução básico. βN é a taxa de propagação da doença numa população de suscetíveis de tamanho N , $\frac{1}{\gamma}$ é o intervalo de tempo que um infetado permanece infetado. R_0 é o número médio de novos infetados resultantes da inserção de um indivíduo doente sobre uma população sem imunidade à doença e na ausência de qualquer controlo. As soluções devem ser consideradas na região $S_2 = \{(u, v, w) | 0 \leq u \leq 1, 0 \leq v \leq 1, 0 \leq w \leq 1, u + v + w = 1\}$.

Teorema 2 [11]: *O ponto de equilíbrio correspondente ao estado livre de doença é estável (mas não assintoticamente estável) se $R_0 < 1$, de modo que a doença desaparece, instável se $R_0 > 1$, de modo que uma epidemia pode ocorrer.*

2.1.3. MODELO SIRS

Os modelos de epidemia do tipo SIRS foram introduzidos em 1933 por Kermack e McKendrick [40] para descrever infeções endémicas. Estes tipos de modelos são habitualmente usados para estudar a dinâmica da infeção da gripe.

Os modelos de compartimentos do tipo SIRS (suscetível-infetado-recuperado-suscetível) são alternativos aos modelos SIR, usando-se quando os indivíduos recuperados perdem a imunidade, após certo período de tempo, voltando a ser suscetíveis. A hipótese básica deste modelo é que um indivíduo pode passar sucessivamente por estágios de suscetibilidade, infeção e recuperação, e a imunidade não é permanente, de modo que o indivíduo imune se torne suscetível novamente, podendo vir a reinfectar-se [4][32].

O modelo SIRS é um modelo que divide a população em 3 classes de indivíduos, os suscetíveis, S , são os que podem contrair a doença, os infetados, I , que são os que estão doentes e podem propagar a doença, os recuperados, R , que são os que já contraíram a doença e adquiriram imunidade.

O fluxo (Figura 3) de transmissão é da classe S à classe I , depois para a classe R e, por fim, devido à não imunidade do indivíduo, de volta à classe S .

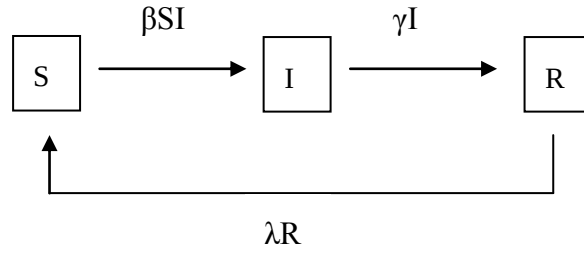


Figura 3: Diagrama geral de transferência para o modelo SIRS.

As equações diferenciais ordinárias para este modelo SIRS são dadas por [32]:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS + \lambda R \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \lambda R\end{aligned}\quad (2.7)$$

onde βI é a taxa de infecção, λ é a taxa per capita em que as pessoas na classe removidos perderam imunidade e γ denota a proporção de pessoas que deixaram a classe dos infetados, I , para a classe de removidos, R . O número total da população é dado por $N = S + I + R$, que é um valor constante.

Podem-se encontrar os estados estacionários, isto é, os equilíbrios, do sistema de equações diferenciais ordinárias (2.7), derivando as equações do modelo e igualando a zero. Obtém-se assim [1][32]:

$$\begin{aligned}R &= \frac{\beta IS}{\lambda} \\ \gamma I &= \beta IS \\ R &= \frac{\gamma I}{\lambda}\end{aligned}\quad (2.8)$$

A segunda equação dá $I = 0$ ou $S = \frac{\gamma}{\beta}$. Uma vez que precisamos de $S + I + R = 0$, encontramos assim o equilíbrio estável com $I = 0$: $P_0 = (S^0, I^0, R^0) = (N, 0, 0)$.

Se consideramos $S = \frac{\gamma}{\beta}$ e $R = \frac{\gamma I}{\lambda}$ obtém-se:

$$N = S + I + R = \frac{\gamma}{\beta} + I + \frac{\gamma I}{\lambda}$$

$$N = \frac{\gamma}{\beta} + I + \frac{\gamma I}{\lambda} (=)$$

$$(\Rightarrow) I = \frac{\lambda(\beta N - \gamma)}{\beta(\lambda + \gamma)}$$

obtem-se então o equilíbrio: $P^* = (S^*, I^*, R^*)$, onde $S^* = \frac{\gamma}{\beta}$, $I^* = \frac{\lambda(\beta N - \gamma)}{\beta(\lambda + \gamma)}$, $R^* = \frac{\gamma I}{\lambda}$.

Para este modelo tem-se $R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$. Para $R_0 < 1$, o sistema tem um único ponto de equilíbrio $P_0(N, 0, 0)$, que é estável. No caso de $R_0 > 1$, além de P_0 há um equilíbrio positivo $P^*(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\lambda(\beta N - \gamma)}{\beta(\lambda + \gamma)}, \frac{\gamma I}{\lambda})$, e, neste caso, P_0 é instável, P^* é estável e a endemia aparece. Então, $R_0 = 1$ é um limiar para distinguir a extinção ou a persistência da doença.

2.2. MODELOS SIQS E SIQR

A quarentena para os indivíduos infetados é uma medida eficaz para prevenir e controlar a propagação da infeção. Os primeiros estudos sobre os efeitos da quarentena na transmissão da infeção foram efetuados por Feng e Thieme [24] [25] e Wu e Feng [56]. Nestes artigos, os autores introduziram o compartimento de quarentena, Q , e assumiram que todos os indivíduos infetados, I , devem passar pelo compartimento de quarentena, Q , antes de ir para o compartimento recuperados, R , ou voltar para o compartimento de suscetíveis, S [56]. Para algumas doenças menos graves, as pessoas em quarentena podem ser pessoas que optam por ficar em casa, porque estão doentes. Para outras doenças mais graves, as pessoas em quarentena podem ser aqueles que são forçados ao isolamento. Supõe-se que estes indivíduos em quarentena não se misturam com os outros indivíduos, para que não infetem os suscetíveis.

Os autores analisaram dois tipos de modelos, SIQS e SIQR, com três tipos de incidências: ação de incidência simples em massa, incidência padrão e incidência de quarentena ajustada [39]. Os autores concluíram que os modelos SIQR com incidência simples e incidência padrão têm um equilíbrio endêmico assintoticamente estável. E que o modelo SIQR com incidência de quarentena ajustada tem equilíbrios endêmicos que são espirais instáveis para alguns valores de parâmetros. Estes dados sugerem que só há soluções periódicas, nos modelos endêmicos com quarentena, quando há uma classe R imunológica e é usada a incidência de quarentena ajustada.

Neste trabalho apenas são apresentadas a ação de incidência simples em massa e a incidência padrão.

2.2.1. MODELO SIQS

O modelo SIQS é um modelo que divide a população em 3 classes de indivíduos: os suscetíveis, S , que são os que podem contrair a doença, os infetados, I , que são os que estão doentes e podem propagar a doença, e os que estão isolados em quarentena, Q .

Este modelo (Figura 4) é chamado de modelo SIQS, uma vez que o caminho típico de transmissão da doença tem início em S , depois vai para I , de seguida Q , e depois volta para S .

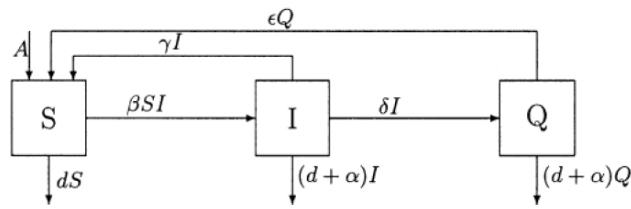


Figura 4: Diagrama geral de transferência para o modelo SIQS.

2.2.1.1. Modelos SIQS por ação de incidência simples em massa

O sistema de equações diferenciais ordinárias que modela o modelo SIQS é [39]:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= A - \beta SI - dS + \gamma I + \epsilon Q \\ \frac{dI}{dt} &= [\beta S - (\gamma + \delta + d + \alpha)]I \\ \frac{dQ}{dt} &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha)Q\end{aligned}$$

(2.9)

onde A , d e β são constantes positivas e γ , δ , ϵ e α são constantes não negativas. A constante A é a taxa de recrutamento de suscetíveis correspondentes a nascimentos e imigração, d é a taxa de mortalidade natural per capita, $\beta(S + I + R)$ é o número médio de contactos adequado (com aqueles que não são colocados em quarentena) por pessoa, por unidade de tempo, δ é a taxa constante para os indivíduos passarem para quarentena, α é taxa de mortalidade após estarem infetados ou em quarentena, γ é taxa dos indivíduos que recuperaram e retornaram do compartimento I para o compartimento S , e ϵ é a taxa de os indivíduos que recuperaram e retornaram do compartimento Q para o S .

O número total de indivíduos varia de acordo com a equação $\frac{dN}{dt} = A - dN - \alpha(I + Q)$. Na ausência de doença, o tamanho da população N aproxima-se da capacidade

de carga $\frac{A}{d}$. A equação diferencial da variável N implica que as soluções de (2.9) que começou em R_+^3 positivo, para qualquer abordagem, entram ou permanecem no subconjunto de R_+^3 definido por $D = \{(S, I, Q) | S \geq 0, I \geq 0, Q \geq 0, S + I + Q \leq \frac{A}{d}\}$. Assim, basta considerar as soluções na região D . Soluções do problema de valor inicial a partir de D e definida por (2.9) existem e são únicas num intervalo máximo [34]. Como as soluções permanecem delimitadas na região D positivamente invariante, o intervalo máximo é $[0, \infty)$. Assim, o problema de valor inicial é bem representado tanto matematicamente como epidemiologicamente.

O sistema (2.9) apresenta um equilíbrio livre de doença $P_0(\frac{A}{d}, 0, 0)$. O número de reprodução de quarentena é dado por $R_q = \frac{\beta(A/d)}{\gamma + \delta + d + \alpha}$, com β a taxa de contacto, $\frac{A}{d}$ o número de suscetíveis no equilíbrio de livre da doença, e $\frac{1}{\gamma + \delta + d + \alpha}$ o tempo de permanência média na classe infecciosa. R_q é o número médio de infeções secundárias numa população totalmente suscetível quando um infetado entra numa população, numa situação onde o período médio de infeção é diminuído pela quarentena de alguns infetados. Usa-se o nome "número de reprodução em quarentena" para a quantidade R_q , porque se considera o processo de quarentena como uma estratégia de intervenção que é usado para reduzir ou controlar a doença.

Se $R_q > 1$, então D contém um único equilíbrio positivo endémico $P^*(S^*, I^*, Q^*)$, onde $S^* = \frac{A/d}{R_q}$, $I^* = \frac{A(1-1/R_q)}{(d+\alpha)[1+\delta/(\varepsilon+d+\alpha)]}$, $Q^* = \frac{\delta I^*}{\varepsilon+d+\alpha}$. Note-se que $N^* = S^* + I^* + Q^*$.

Para $R_q \leq 1$, então D é uma região assintoticamente estável para o equilíbrio livre de doença P_0 . E para $R_q > 1$, então a região $D - \{(S, I, Q) | I = 0\}$ é assintoticamente estável para o equilíbrio endémico P^* [39].

2.2.1.2. Modelos SIQS por incidência padrão

O diagrama de transferência para este modelo SIQS com incidência padrão é semelhante ao da Figura 4, exceto na taxa de incidência βSI que é substituída por $\beta SI/(S + I + Q)$.

O sistema de equações diferenciais que modela o modelo é então [39]:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= A - \beta SI/(S + I + Q) - dS + \gamma I + \varepsilon Q \\ \frac{dI}{dt} &= [\beta S/(S + I + Q) - (\gamma + \delta + d + \alpha)]I \\ \frac{dQ}{dt} &= \delta I - (\varepsilon + d + \alpha)Q\end{aligned}\quad (2.10)$$

As variáveis e parâmetros deste modelo são descritas como no (2.9), sendo a única diferença a forma de incidência. O número total de indivíduos varia segundo a equação $\frac{dN}{dt} = A - dN - \alpha(I + Q)$. Na ausência de doença, o tamanho da população N aproxima-se da capacidade de carga $\frac{A}{d}$. Basta considerar as soluções de (2.10) a partir do conjunto D definido no subcapítulo anterior e o problema de valor inicial é bem resolvido em D .

O sistema (2.10) apresenta um equilíbrio livre de doença $P_0(\frac{A}{d}, 0, 0)$. O número de reprodução de quarentena é dado por $R_q = \frac{\beta}{\gamma + \delta + d + \alpha}$, com β a taxa de contacto diário por pessoa e $\frac{1}{\gamma + \delta + d + \alpha}$ tempo de residência médio na classe infecciosa I . Se $R_q > 1$, então D contém um único equilíbrio positivo endémico $P^*(S^*, I^*, Q^*)$, onde $S^* = \frac{I^*(\delta + \varepsilon + d + \alpha)}{(R_q - 1)(\varepsilon + d + \alpha)}$, $I^* = \frac{A(R_q - 1)(\varepsilon + d + \alpha)}{(\delta + \varepsilon + d + \alpha)[d + (R_q - 1)(d + \alpha)]}$, $Q^* = \frac{\delta I^*}{\varepsilon + d + \alpha}$ e $N^* = S^* + I^* + Q^*$. Quando a taxa de mortalidade constante α é positiva, a população total N^* no equilíbrio endémico P^* é menor que a capacidade de carga $\frac{A}{d}$.

Para $R_q \leq 1$, então D é uma região assintoticamente estável para o equilíbrio livre de doença P_0 . E para $R_q > 1$, então o equilíbrio P_0 é instável, a doença é uniformemente persistente, e o equilíbrio endémico P^* é localmente assintoticamente estável. Além disso, se $R_q > 1$ e $\alpha = 0$, então a região $D - \{(S, I, Q) | I = 0\}$ é assintoticamente estável para o equilíbrio endémico P^* [39].

2.2.2. MODELO SIQR

O modelo SIQR é um modelo que divide a população em 4 classes de indivíduos: os suscetíveis, S , são os que podem contrair a doença, os infetados, I , que são os que estão

doentes e podem propagar a doença, os que estão isolados em quarentena, Q , e os recuperados, R , que são os que já contraíram a doença e adquiriram imunidade.

O fluxo é da classe S à classe I , e depois diretamente para a classe R , ou para a classe Q . Desta última, vai para a classe R .

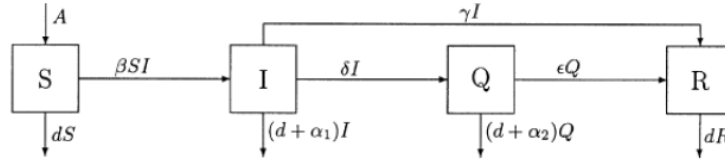


Figura 5: Diagrama geral de transferência para o modelo SIQR.

2.2.2.1. Modelos SIQR por ação de incidência simples em massa

O sistema de equações diferenciais ordinárias do modelo SIQR é [39]:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= A - \beta SI - dS \\ \frac{dI}{dt} &= [\beta S - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)]I \\ \frac{dQ}{dt} &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha_2)Q \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \epsilon Q - dR\end{aligned}\tag{2.11}$$

onde δ e ϵ são as constantes de taxa de remoção dos grupos I e Q , respetivamente, α_1 e α_2 são a taxa de mortalidade após estarem infetados ou em quarentena. Os parâmetros restantes são os mesmos do modelo (2.9).

O número total de indivíduos varia com $\frac{dN}{dt} = A - dN - \alpha_1 I - \alpha_2 Q$. Na ausência de doença, o tamanho da população N aproxima-se da capacidade de carga $\frac{A}{d}$. A equação diferencial de N implica que as soluções de (2.11), a partir de R_4^+ positivo, para qualquer abordagem, entram ou permanecem no subconjunto de R_4^+ definido por $D_1 = \{(S, I, Q, R) | S \geq 0, I \geq 0, Q \geq 0, R \geq 0, S + I + Q + R \leq \frac{A}{d}\}$. Assim, basta considerar as soluções na região D_1 . O problema de valor inicial é bem representado tanto matematicamente como epidemiologicamente.

O sistema (2.11) apresenta um equilíbrio livre de doença $P_0(\frac{A}{d}, 0, 0, 0)$. O número de reprodução de quarentena é dado por $R_q = \frac{\beta(A/d)}{\gamma + \delta + d + \alpha_1}$, com β a taxa de contacto, $\frac{A}{d}$ o número de suscetíveis no equilíbrio de livre da doença, e $\frac{1}{\gamma + \delta + d + \alpha_1}$ o tempo de permanência média na classe infecciosa. Se $R_q > 1$, então D_1 contém um único equilíbrio positivo endêmico $P^*(S^*, I^*, Q^*, R^*)$, onde $S^* = \frac{A/d}{R_q}$, $I^* = \frac{d(R_q - 1)}{\beta}$, $Q^* = \frac{\delta d(R_q - 1)}{\beta(\varepsilon + d + \alpha_2)}$, $R^* = [\gamma + \frac{\varepsilon \delta}{\varepsilon + d + \alpha_2}] \frac{R_q - 1}{\beta}$. Note-se que $N^* = S^* + I^* + Q^* + R^*$.

Para $R_q \leq 1$, então D_1 é uma região assintoticamente estável para o equilíbrio livre de doença P_0 . E para $R_q > 1$, então a região $D_1 - \{(S, I, Q) | I = 0\}$ é assintoticamente estável para o equilíbrio endêmico P^* [39].

2.2.2.2. Modelos SIQR por incidência padrão

O diagrama de transferência para este modelo SIQR com incidência padrão é semelhante ao da Figura 5, exceto na taxa de incidência βSI que é substituída por $\beta SI/N$, onde $N = S + I + Q + R$. O sistema de equações diferenciais ordinárias que modela o modelo é então [39]:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= A - \beta SI/N - dS \\ \frac{dI}{dt} &= [\beta S/N - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)]I \\ \frac{dQ}{dt} &= \delta I - (\varepsilon + d + \alpha_2)Q \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \varepsilon Q - dR \end{aligned} \quad (2.12)$$

As variáveis e parâmetros deste modelo são as mesmas do modelo anterior (2.11), a única diferença é a forma de incidência.

O número total de indivíduos varia com $\frac{dN}{dt} = A - dN - \alpha_1 I - \alpha_2 Q$. Na ausência de doença, o tamanho da população N aproxima-se da capacidade de carga $\frac{A}{d}$. Além disso, basta considerar as soluções de (2.12), tal como anteriormente, a partir do conjunto D_1 definido no capítulo anterior e o problema de valor inicial é bem resolvido em D_1 . O sistema (2.12) apresenta um equilíbrio livre de doença $P_0(\frac{A}{d}, 0, 0, 0)$. O número de

reprodução de quarentena é dado por $R_q = \frac{\beta(A/d)}{\gamma+\delta+d+\alpha_1}$, com β a taxa de contacto, $\frac{A}{d}$ o número de suscetíveis no equilíbrio de livre da doença, e $\frac{1}{\gamma+\delta+d+\alpha_1}$ o tempo de permanência média na classe infecciosa.

Se $R_q > 1$, então D_1 contém um único equilíbrio positivo endémico $P^*(S^*, I^*, Q^*, R^*)$, onde

$$S^* = \frac{(A/d)[(\gamma+d)(\varepsilon+d+\alpha_2)+\delta(\varepsilon+d)]}{(\varepsilon+d+\alpha_2)[R_q(\gamma+\delta+d+\alpha_1)-\alpha_1]-\alpha_2\delta},$$

$$I^* = \frac{A(R_q-1)(\varepsilon+d+\alpha_2)}{(\varepsilon+d+\alpha_2)[R_q(\gamma+\delta+d+\alpha_1)-\alpha_1]-\alpha_2\delta}, \quad Q^* = \frac{\delta A(R_q-1)}{(\varepsilon+d+\alpha_2)[R_q(\gamma+\delta+d+\alpha_1)-\alpha_1]-\alpha_2\delta}, \quad R^* = \frac{(A/d)(R_q-1)[\gamma(\varepsilon+d+\alpha_2)+\varepsilon\delta]}{(\varepsilon+d+\alpha_2)[R_q(\gamma+\delta+d+\alpha_1)-\alpha_1]-\alpha_2\delta}.$$

Note-se que $N^* = S^* + I^* + Q^* + R^*$.

Para $R_q \leq 1$, então D_1 é uma região assintoticamente estável para o equilíbrio livre de doença P_0 . Se $R_q > 1$, então o equilíbrio P_0 é instável, a doença é uniformemente persistente, e o equilíbrio endémico P^* , com as coordenadas dadas anteriormente, é localmente assintoticamente estável. E para $R_q > 1$ e $\alpha=0$, então a região $D_1 - \{(S, I, Q, R) | I = 0\}$ é assintoticamente estável para o equilíbrio endémico P^* [39].

2.3. MODELO SIS-VS

Existem dois métodos eficazes para prevenir e controlar a propagação da infeção, que são a vacinação, VS , e a quarentena, Q , esta última já referida no capítulo anterior. Para modelar a transmissão da infeção com vacinação são usadas equações diferenciais ordinárias e equações diferenciais impulsivas.

Para investigar o comportamento dinâmico de um modelo epidémico com a vacinação, normalmente usa-se um modelo SIR compartimental e retira-se uma parte dos recém-nascidos ou dos suscetíveis da classe de suscetíveis, S , diretamente para a classe, R , que é a classe dos recuperados devido à vacinação. Mas, se a imunidade causada pela vacinação é temporária e os períodos de perda de imunidade de vacinados e recuperados não são os mesmos, acrescenta-se outro compartimento V [42].

A Figura 6 descreve o modelo SIS-VS, onde A são os recém-nascidos por unidade de tempo, q é a fração de vacinados para recém-nascidos, p é o coeficiente proporcional de vacinados para os suscetíveis, $Q(t)$ é a probabilidade de um indivíduo permanecer na classe V por unidade de tempo t , antes de retornar para a classe S , d e α são a taxa de morte natural e a taxa de mortalidade devido à doença, respetivamente.

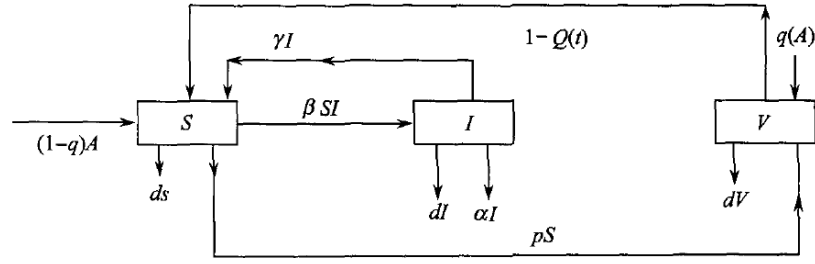


Figura 6: Diagrama geral de transferência para o modelo SIS-VS.

A partir do diagrama geral de transferência do modelo SIS-VS, podemos escrever o modelo da seguinte forma [42]:

$$\begin{aligned}
 \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (d + \alpha + \gamma)I \\
 V &= V_0(t) + \int_0^t [qA + pS(u)]Q(t-u)e^{-d(t-u)}du \\
 \frac{dN}{dt} &= A - dN - \alpha I
 \end{aligned}
 \tag{2.13}$$

onde $V_0(t)$ é o número de indivíduos que se encontram na classe V no tempo $t = 0$.

Se a probabilidade Q é uma distribuição exponencial, isto é, $Q = e^{-\varepsilon t}$, com $\varepsilon > 0$ que é taxa de perda de imunidade, obtém-se o modelo:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= (1-q)A - \beta SI - (p+d)S + \gamma I + \varepsilon V \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (d + \alpha + \gamma)I \\
 \frac{dV}{dt} &= qA + pS - (\varepsilon + d)V
 \end{aligned}
 \tag{2.14}$$

Se $Q = \begin{cases} 1, & t \in [0, \tau) \\ 0, & t \geq \tau \end{cases}$, obtém-se o modelo:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= (1-q)A - \beta SI - (p+d)S + \gamma I + [qA + pS(t-\tau)]e^{-d\tau} \\
\frac{dI}{dt} &= \beta SI - (d+\alpha+\gamma)I \\
\frac{dN}{dt} &= qA + pS - [qA + pS(t-\tau)]e^{-d\tau} - dV \\
\end{aligned}
\tag{2.15}$$

onde τ é o período de imunidade.

Para o modelo (2.14), tomando $N = S + I + V$, tem-se:

$$\begin{aligned}
\frac{dI}{dt} &= I[\beta(N - I - V) - (d + \gamma + \alpha)] \\
\frac{dV}{dt} &= qA + p(N - I) - (p + d + \varepsilon)V \\
\frac{dN}{dt} &= A + dN - \alpha I \\
\end{aligned}
\tag{2.16}$$

Teorema 3 [42]: Sendo $R_0 = \frac{A\beta[\varepsilon+d(1-q)]}{d(d+\gamma+\alpha)(d+\varepsilon+p)}$. Se $R_0 \leq 1$ então o sistema (2.16) tem um único ponto de equilíbrio $E_0 \left(0, \frac{A(dq+p)}{d(d+\varepsilon+p)}, \frac{A}{d}\right)$, que é globalmente assintoticamente estável; se $R_0 > 1$, E_0 é instável, e o equilíbrio endêmico $E^*(I^*, V^*, N^*)$ é localmente estável. Além disso, E^* é globalmente estável se $R_0 > 1$ e existirem duas constantes positivas m e n tal que a matriz M é definida positiva, onde

$$M = \begin{pmatrix} \beta m & \frac{\beta m + n\beta}{2} & \frac{\alpha - \beta m}{2} \\ \frac{\beta m + n\beta}{2} & n(p + d + \varepsilon) & \frac{np}{2} \\ \frac{\alpha - \beta m}{2} & -\frac{np}{2} & d \end{pmatrix}.$$

Para o modelo (2.15), quando V não aparece explícito na primeira e segunda equações, precisa-se apenas de discutir o sistema constituído apenas pelas duas primeiras equações.

$$\frac{dS}{dt} = (1 - q)A - \beta SI - (p + d)S + \gamma I + [qA + pS(t - \tau)]e^{-d\tau}$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (d + \alpha + \gamma)I$$

(2.17)

Teorema 4 [42]: Sendo $R_0 = \frac{\beta S_0}{d + \gamma + \alpha}$. Se $R_0 \leq 1$ então o sistema (2.17) tem um único ponto de equilíbrio $E_0(S_0, 0)$, que é globalmente assintoticamente estável; se $R_0 > 1$, E_0 é instável, e o equilíbrio endêmico $E^*(S^*, I^*)$ é globalmente assintoticamente estável, onde

$$S_0 = \frac{A[1 - q(1 - e^{-d\tau})]}{d + p(1 - e^{-d\tau})}, S^* = \frac{d + \gamma + \alpha}{\beta}, I^* = \frac{(d + \gamma + \alpha)[d + p(1 - e^{-d\tau})]}{\beta(d + \alpha)}(R_0 - 1).$$

2.4. MODELOS SEIR, MSEIRS E MSEIR

Há duas abordagens utilizadas no processo de modelação matemática: estocástica e determinística. As duas abordagens baseiam-se na estruturação de uma população fechada em compartimentos denominados de suscetíveis, S , expostos, E , infetados, I , e recuperados, R . Um dos modelos criados a partir desta estrutura é o modelo compartimental SEIR, que foi introduzido por Kermack e McKendrick, em 1927 [35].

Para que a transmissão da doença se dê, tem que haver um contato entre um suscetível com um infetado. O suscetível entra, assim, na classe dos expostos, E , que estão no período de latência, mas não estão ainda infetados. O período de incubação é definido como o período de exposição inicial para o aparecimento de sintomas. Uma vez que uma pessoa se pode tornar infetada antes ou depois do aparecimento dos sintomas, o período de incubação é, geralmente, diferente do período latente, que é o período de tempo que decorre até uma pessoa se tornar contagiante. Na modelação de doenças infecciosas, estamos interessados no período de latência. Após terminar o período de latência o indivíduo entra na classe dos infetados, I . Modelos epidemiológicos com os estados E e M são modelos semelhantes aos modelos sem esses estados (como SIS e SIR) [35].

2.4.1. MODELO SEIR

Uma vez que uma epidemia ocorre num curto período de tempo, ignoramos a perda de imunidade temporária e os processos de nascimento e morte. Portanto não temos o fluxo da

classe dos recuperados, R , para a classe suscetível, S , e omitimos neste caso a classe M . Então, consideramos o modelo de epidemia SEIR, que tem um comportamento análogo ao do modelo epidemiológico básico SIR [35].

O modelo SEIR é um modelo que divide a população em 4 classes de indivíduos, os suscetíveis, S , são os que podem contrair a doença, os expostos, E , que são os que estão em contacto com os infetados, os infetados, I , que são os que estão doentes e podem propagar a doença, e os recuperados, R , que são os que já contraíram a doença e adquiriram imunidade [51].

O fluxo (Figura 7) é da classe S à classe R , depois para a classe I e, depois diretamente para a classe R .

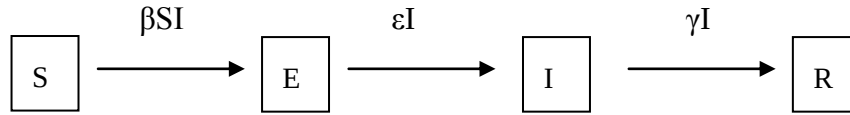


Figura 7: Diagrama geral de transferência para o modelo SEIR.

O modelo SEIR, com incidência padrão, é dado pelo seguinte sistema equações diferenciais ordinárias (2.18):

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta SI/N & S(0) &= S_0 > 0 \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta SI/N - \varepsilon E & E(0) &= E_0 \geq 0 \\
 \frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - \gamma I & I(0) &= I_0 > 0 \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I & R(0) &= R_0 \geq 0
 \end{aligned}$$

(2.18)

onde $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ é o número total de indivíduos na população, β é taxa de passagem da classe de suscetíveis para a classe de exposto, ε o coeficiente de transmissão que determina a taxa a que novas infeções surgem, como consequência do contato entre expostos e infetados, e γ é a taxa de recuperação, εE corresponde a um tempo exponencial de espera $e^{-\varepsilon t}$, e γI corresponde a um tempo exponencial de espera $e^{-\gamma t}$. Considera-se que a média do período latente é $\frac{1}{\varepsilon}$ e o período médio de infeção é $\frac{1}{\gamma}$.

Dividindo o sistema (2.18) pelo número constante de indivíduos da população obtém-se [35]:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta si & s(0) &= s_0 > 0 \\ \frac{de}{dt} &= \beta si - \varepsilon e & e(0) &= e_0 \geq 0 \\ \frac{di}{dt} &= \varepsilon e - \gamma i & i(0) &= i_0 > 0\end{aligned}$$

(2.19)

com $r(t) = 1 - s(t) - e(t) - i(t)$, onde $s(t)$, $e(t)$, $i(t)$, e $r(t)$ são as frações das classes. O tetraedro T no espaço de fase (s, e, i) é dado por $T = \{(s, e, i) | s \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, s + e + i \leq 1\}$ é positivo e invariante e as únicas soluções existem em T , para um tempo positivo. Assim, o problema é bem representado tanto matematicamente como epidemiologicamente.

Como no modelo SIR $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$ onde β é a taxa de contato por unidade de tempo e $\frac{1}{\gamma}$ é o período médio de infecciosos, daí R_0 ter a mesma designação que no modelo SIR. Além disso, $R_0 s_0$ é o produto do número de contacto R_0 com a fração inicial de suscetíveis s_0 .

2.4.2. MODELO MSEIRS

O modelo MSEIRS descreve a dinâmica da população dividida em cinco classes dos imunes, M , que são os que já contraíram a doença e já não vão mais contraí-la, a classe dos suscetíveis, S , são os que podem contrair a doença, a classe dos expostos, E , que são os que estão em contacto com os infetados, a dos infetados, I , que são os que estão doentes e podem propagar a doença, e a dos recuperados, R , que são os que já contraíram a doença e adquiriram imunidade. Como ilustra o esquema da Figura 8, o caminho típico de transmissão deste tipo de doenças é da classe M à S , desta para a classe E , de seguida para a classe I e posteriormente para a classe R . Desta última, vai novamente para a classe S [35].

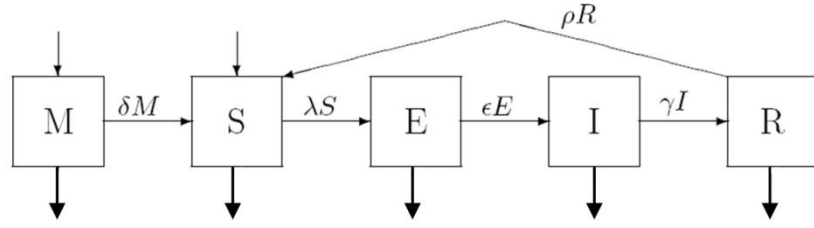


Figura 8: Diagrama geral de transferência para o modelo MSEIRS.

A taxa de nascimentos μS para a classe de suscetíveis de tamanho S , corresponde a recém-nascidos cujas mães são suscetíveis. Para os outros recém-nascidos a taxa de nascimento é igual a $\mu(N - S)$, uma vez que as suas mães foram infectadas ou tiveram algum tipo de imunidade. Embora todas as mulheres estejam fora da classe imune, M , muito antes da sua idade fértil, teoricamente, uma mãe imune iria transferir alguns anticorpos IgG para o seu filho recém-nascido, para que o bebé tivesse imunidade [35].

As mortes ocorrem nas classes epidemiológicas com taxa μ . Neste modelo, a taxa de transferência para fora da classe dos imunes é δM , a taxa de transferência para fora da classe dos expostos é ϵE , a taxa de recuperação da classe infecciosas é γI , e a taxa de perda de imunidade é ρR .

O modelo MSEIRS, é dado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned}
 \frac{dM}{dt} &= \mu(N - S) - (\delta + \mu)M \\
 \frac{dS}{dt} &= \delta M - \frac{\beta SI}{N} + \rho R \\
 \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - (\epsilon + \mu)E \\
 \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - (\gamma + \mu)I \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - (\rho + \mu)R
 \end{aligned}
 \tag{2.20}$$

onde, além das constantes já referidas, β é a taxa de contacto necessária para um indivíduo ficar infetado, $\lambda = \beta i$ com $\lambda S = \beta SI/N$, pois $i = \frac{I}{N}$, e $N(t) = M(t) + S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ é o número total de indivíduos.

Dividindo o sistema (2.20) pelo número constante de indivíduos da população, N , obtém-se [35]:

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \mu(e + i + r) - \delta m \\ \frac{de}{dt} &= \beta i(1 - m - e - i - r) - (\varepsilon + \mu)e \\ \frac{di}{dt} &= e - (\gamma + \mu)i \\ \frac{dr}{dt} &= \gamma i - (\rho + \mu)r\end{aligned}\tag{2.21}$$

com $s = 1 - m - e - i - r$, onde m , e , i , e r são as frações das classes. Define-se no espaço de fase (m, e, i, r) , $T_1 = \{(m, e, i, r) | m \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, m + e + i + r \leq 1\}$, que é positivo e invariante. As únicas soluções existentes em T_1 , ficam em T_1 para $t > 0$. Assim, o problema é bem representado tanto matematicamente como epidemiologicamente.

O número básico de reprodução é dado por $R_0 = \frac{\beta \varepsilon}{(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)}$ onde β é a taxa de contato por unidade de tempo, $\frac{1}{(\gamma + \mu)}$ é o período médio de infecciosos e $\frac{\varepsilon}{(\varepsilon + \mu)}$ é a fração de expostos que sobrevivem ao período latência da classe E .

O modelo (2.21) tem um equilíbrio, correspondente aos indivíduos livres de doença, dado por $m = e = i = r = 0$ e $s=1$. Se $R_0 > 1$, o único equilíbrio endémico em T_1 é dado por [35]:

$$\begin{aligned}m_e &= \frac{\mu}{\delta + \mu} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\ e_e &= \frac{\delta(\gamma + \mu)(\rho + \mu)}{(\delta + \mu)[(\rho + \mu)(\gamma + \varepsilon + \mu) + \gamma\varepsilon]} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\ i_e &= \frac{\delta\varepsilon(\rho + \mu)}{(\delta + \mu)[(\rho + \mu)(\gamma + \varepsilon + \mu) + \gamma\varepsilon]} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\ r_e &= \frac{\delta\varepsilon\gamma}{(\delta + \mu)[(\rho + \mu)(\gamma + \varepsilon + \mu) + \gamma\varepsilon]} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\end{aligned}\tag{2.22}$$

onde $s_e = 1/R_0$.

O estudo da linearização do sistema revela que o equilíbrio sem doença é globalmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$. Se $R_0 > 1$ o equilíbrio é hiperbólico, com variedade estável fora de T_1 e variedade instável tangente a um vetor em T_1 .

2.4.3. MODELO MSEIR

O modelo MSEIR com imunidade permanente (sem o fluxo da classe dos recuperados, R , para a classe suscetível, S , é adequado para uma doença viral transmitida diretamente, tal como o sarampo ou a rubéola. A principal diferença entre este modelo e o modelo MSEIRS é que neste modelo se tem $\rho = 0$, ou seja a imunidade depois da infecção é permanente [35].

Daí obtém-se o sistema de equações diferenciais ordinárias do sistema MSEIR é dado por:

$$\frac{dM}{dt} = \mu(N - S) - (\delta + \mu)M$$

$$\frac{dS}{dt} = \delta M - \frac{\beta SI}{N}$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - (\varepsilon + \mu)E$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

(2.23)

onde os parâmetros são os mesmos que os do modelo MSEIRS. Os termos de transferência linear nas equações diferenciais ordinárias correspondem a tempos de espera com distribuição exponencial negativa. Isto é, quando os nascimentos e as mortes são ignorados, o período médio imune é $1/\delta$, o período de latência média é $1/\varepsilon$, o período médio de infecção é $1/\gamma$ e o período médio de infecção induzida é $1/\rho$.

O número básico de reprodução é o mesmo do modelo MSEIRS, ou seja, $R_0 = \frac{\beta\varepsilon}{(\gamma+\mu)(\varepsilon+\mu)}$.

Este modelo MSEIR é transformado noutros modelos já mencionados atrás, sob certas condições [35]:

- Se $\delta \rightarrow \infty$, nos modelos MSEIR e MSEIRS, então a classe M desaparece obtendo-se o modelo SEIR ou o modelo SEIRS, respetivamente.
- Se $\varepsilon \rightarrow \infty$, nos modelos MSEIR e MSEIRS, é a classe E que desaparece, obtendo-se os modelos MSIR ou MSIRS, respetivamente, com $R_0 = \frac{\beta}{(\gamma+\mu)}$.
- Se $\rho \rightarrow \infty$, no modelo SEIRS, a classe R desaparece, obtendo-se o modelo SEIS com $R_0 = \frac{\beta\varepsilon}{(\gamma+\mu)(\varepsilon+\mu)}$.
- Se $\varepsilon \rightarrow \infty$, no modelo SEIS, a classe E desaparece, e o modelo transforma-se no modelo básico SIS com $R_0 = \frac{\beta}{(\gamma+\mu)}$.
- Se $\delta \rightarrow \infty$ e $\varepsilon \rightarrow \infty$, no modelo MSEIRS, obtém-se o modelo SIRS com $R_0 = \frac{\beta}{(\gamma+\mu)}$.

2.5. MODELOS ACOPLADOS

O número de indivíduos das populações varia não apenas com as interações ecológicas como competição, predação e parasitismo, mas também com os efeitos das doenças infecciosas [31] [38] [44]. A taxa de infeção por unidade de tempo de animais suscetíveis através dos seus contatos com animais infetados é chamada a taxa de incidência da doença. Seja $S(t)$ o número de suscetíveis por unidade de tempo t , $I(t)$ o número de infetados e $N(t)$ o tamanho da população. Seja β o número médio de contatos adequado de um animal suscetível (ou seja, o número de contatos suficientes para a transmissão) por unidade de tempo. Uma vez que I/N é a proporção de animais infetados, $\beta I/N$ é o número médio de contatos adequados de um suscetível com animais infetados por unidade de tempo. O número de novos casos por unidade de tempo é $\left(\frac{\beta I}{N}\right)S$

Para duas espécies β_{ij} é o número médio de contatos adequado de animais das espécies suscetíveis i com animais da espécie j por unidade de tempo [36] [37]. A fração de animais da espécie j , que está infetada, para a dimensão da população N_j é I_j/N_j , de

modo que o número médio de contatos adequado dos animais suscetíveis da espécie i com animais infectados da espécie j por unidade de tempo é $\beta_{ij}I_j/N_j$. Como o número de espécies suscetíveis i é S_i , o número médio de contatos adequado das espécies suscetíveis i com animais da espécie j infectados por unidade de tempo é $(\beta_{ij}I_j/N_j) S_i$. Assim, este é o número de novos casos de animais infectados da espécie i devido a contatos com a espécie j . Logo a incidência padrão, que é o número total de novos casos da espécie i devido a contatos com sua própria espécie i e com as outras espécies j , é dada por $(\beta_{ii}I_i/N_i + \beta_{ij}I_j/N_j) S_i$. A incidência de massas por duas espécies é $[\eta_{ii}I_i + \eta_{ij}I_j]S_i$, onde η_{ij} são os coeficientes de ação de massa para as iterações entre os animais das espécies i e j [52].

2.5.1. O MODELO DE ESPÉCIES EM COMPETIÇÃO

O modelo usual para duas espécies que competem por um recurso limitado, como a alimentação e habitat é [52]:

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= r_1[1 - (N_1 + \alpha_{12}N_2)/K_1]N_1 \\ \frac{dN_2}{dt} &= r_2[1 - (N_2 + \alpha_{21}N_1)/K_2]N_2\end{aligned}\tag{2.24}$$

onde N_i é o número indivíduos da espécie i , r_i é a taxa de crescimento intrínseca per capita das espécies i , e K_i é a capacidade ambiental de transporte para as espécies i . O parâmetro α_{ij} dá os efeitos de inibição per capita da espécie j sobre a taxa de crescimento populacional da espécie i , em comparação com o efeito da espécie i na sua própria taxa de crescimento populacional. Pode-se interpretar $1/K_i$ como a inibição das espécies i no seu próprio crescimento e α_{ij}/K_i como a inibição das espécies j sobre o crescimento das espécies i .

Este modelo tem três pontos de equilíbrio $E_0 = (0,0)$, $E_1 = (K_1, 0)$ e o $E_2 = (0, K_2)$, na fronteira do primeiro quadrante positivamente invariante.

Neste modelo podem ser analisados quatro casos. No primeiro caso, a espécie 1 inibe mais a espécie 2 do que a si própria ($\frac{\alpha_{21}}{K_2} > \frac{1}{K_1}$) e a espécie 2 inibe-se mais a si própria do que à espécie 1 ($\frac{1}{K_2} > \frac{\alpha_{12}}{K_1}$), a espécie 1 ganha a competição e a órbita $N_1(0) > 0$

aproxima-se do equilíbrio $E_1 = (K_1, 0)$. No segundo caso, a espécie 1 inibe-se mais a si própria do que a espécie 2 ($\frac{1}{K_1} > \frac{\alpha_{21}}{K_2}$) e a espécie dois inibe mais a espécie 1 do que a si própria ($\frac{\alpha_{12}}{K_1} > \frac{1}{K_2}$), a espécie 2 ganha a competição e a órbita $N_2(0) > 0$ aproxima-se do equilíbrio $E_2 = (0, K_2)$. No terceiro caso, as espécies inibem mais as outras espécies do que a si próprias ($\frac{\alpha_{21}}{K_2} > \frac{1}{K_1}$ e $\frac{\alpha_{12}}{K_1} > \frac{1}{K_2}$). Os zeros das equações diferenciais ordinárias $\frac{dN_i}{dt}$ interseccionam-se num equilíbrio sela instável $E_3 = (N_1^e, N_2^e)$. Por fim no quarto caso, as espécies inibem-se mais a si próprias do que as outras espécies ($\frac{1}{K_1} > \frac{\alpha_{21}}{K_2}$ e $\frac{1}{K_2} > \frac{\alpha_{12}}{K_1}$) o interior do equilíbrio é atrativo, e todas as soluções começam com $N_1(0) > 0$ e $N_2(0) > 0$ e aproximam-se do interior do equilíbrio $E_3 = (N_1^e, N_2^e)$. Onde $N_1^e = (K_1 - \alpha_{12}K_2)/(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})$ e $N_2^e = (K_2 - \alpha_{21}K_1)/(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})$.

2.5.2. O MODELO SIS DE ESPÉCIES EM COMPETIÇÃO

O modelo SIS usual para duas espécies que competem é [52]:

$$\begin{aligned}
\frac{dN_1}{dt} &= r_1 \left(1 - \frac{N_1 + \alpha_{12}N_2}{K_1} \right) N_1 - (\varepsilon_{10} + a_1 f_1) Y_1 + \frac{f_1 \chi_1 r_1 Y_1 (N_1 + \alpha_{12}N_2)}{K_1} \\
\frac{dX_1}{dt} &= \left(a_1 - \frac{\chi_1 r_1 (N_1 + \alpha_{12}N_2)}{K_1} \right) [X_1 + (1 - f_1) Y_1] + \gamma_1 Y_1 - \left(\frac{\beta_{11} Y_1}{N_1} + \frac{\beta_{12} Y_2}{N_2} \right) X_1 - (b_1 \\
&\quad + \frac{(1 - \chi_1) r_1 (N_1 + \alpha_{12}N_2)}{K_1}) X_1 \\
\frac{dY_1}{dt} &= \left(\frac{\beta_{11} Y_1}{N_1} + \frac{\beta_{12} Y_2}{N_2} \right) X_1 - (\gamma_1 + b_1 + \frac{(1 - \chi_1) r_1 (N_1 + \alpha_{12}N_2)}{K_1} + \varepsilon_{10}) Y_1 \\
\frac{dN_2}{dt} &= r_2 \left(1 - \frac{N_2 + \alpha_{21}N_1}{K_2} \right) N_2 - (\varepsilon_{20} + a_2 f_2) Y_2 + \frac{f_2 \chi_2 r_2 Y_2 (N_2 + \alpha_{21}N_1)}{K_2} \\
\frac{dX_2}{dt} &= \left(a_2 - \frac{\chi_2 r_2 (N_2 + \alpha_{21}N_1)}{K_2} \right) [X_2 + (1 - f_2) Y_2] + \gamma_2 Y_2 - \left(\frac{\beta_{22} Y_2}{N_2} + \frac{\beta_{21} Y_1}{N_1} \right) X_2 - (b_2 \\
&\quad + \frac{(1 - \chi_2) r_2 (N_2 + \alpha_{21}N_1)}{K_2}) X_2 \\
\frac{dY_2}{dt} &= \left(\frac{\beta_{22} Y_2}{N_2} + \frac{\beta_{21} Y_1}{N_1} \right) X_2 - (\gamma_2 + b_2 + \frac{(1 - \chi_2) r_2 (N_2 + \alpha_{21}N_1)}{K_2} + \varepsilon_{20}) Y_2
\end{aligned}
\tag{2.25}$$

onde a é a taxa de nascimentos per capita para os suscetíveis, f é a redução da taxa de nascimentos devido à doença, de modo que $a(1 - f)$ é a taxa intrínseca per capita de natalidade, b é a taxa natural per capita intrínseca de mortes, $r = a - b$ é a taxa intrínseca positiva de crescimento líquido, χ é a combinação constante convexa com $0 \leq \chi \leq 1$, K é

a capacidade ambiental de transporte, γ é a taxa per capita de recuperação, e ε_i é a taxa per capita de morte relacionada com a doença. As variáveis e os restantes parâmetros são os do modelo (2.24). Assume-se que a taxa de contato entre as espécies é β_{ij} que inclui β_{12} e β_{21} e são positivas. O sistema (2.25) pode ser reduzido a um sistema de quatro equações considerando $S_i = N_i - I_i$ e $i_i = \frac{I_i}{N_i}$. Por abuso de notação, escrevemos I_i em vez de i_i .

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= \left[r_1 \left(1 - \frac{N_1 + \alpha_{12}N_2}{K_1} \right) - \varepsilon_1 I_1 + f_1 \chi_1 r_1 I_1 \frac{N_1 + \alpha_{12}N_2}{K_1} \right] N_1 \\ \frac{dI_1}{dt} &= (\beta_{11}I_1 + \beta_{12}I_2)(1 - I_1) - \left[d_1 - \varepsilon_1 I_1 - \chi_1 r_1 (1 - f_1 I_1) \left(\frac{N_1 + \alpha_{12}N_2}{K_1} \right) \right] I_1 \\ \frac{dN_2}{dt} &= \left[r_2 \left(1 - \frac{N_2 + \alpha_{21}N_1}{K_2} \right) - \varepsilon_2 I_2 + f_2 \chi_2 r_2 I_2 \frac{N_2 + \alpha_{21}N_1}{K_2} \right] N_2 \\ \frac{dI_2}{dt} &= (\beta_{22}I_2 + \beta_{21}I_1)(1 - I_2) - \left[d_2 - \varepsilon_2 I_2 - \chi_2 r_2 (1 - f_2 I_2) \left(\frac{N_2 + \alpha_{21}N_1}{K_2} \right) \right] I_2\end{aligned}\tag{2.26}$$

onde $r_i = a_i - b_i$, $\varepsilon_i = \varepsilon_{i0} + a_i f_i$, e $d_i = \gamma_i + a_i + \varepsilon_{i0}$. O sistema (2.26) está matematicamente bem definido na região $D = \{(N_1, I_1, N_2, I_2) : 0 \leq N_i \leq K_i, 0 \leq I_i \leq 1\}$. Para os pontos de equilíbrio do sistema (2.26), é fácil de ver que se o valor de I_i^e é zero, então o outro valor I_j^e é também obrigatoriamente zero. Assim, se a doença desaparecer, desaparece nas duas espécies e, se surgir uma epidemia, surge nas duas espécies.

3. MODELOS

EPIDEMIOLÓGICOS PARA A

TRANSMISSÃO DA

MALÁRIA

3.1. ESTUDO DO MODELO PARA UMA POPULAÇÃO

A malária existe potencialmente em todas as regiões onde existem humanos e mosquitos *Anopheles* em quantidade suficiente, o que inclui todas as regiões tropicais de todos os continentes e muitas regiões subtropicais. Hoje em dia, o continente africano é particularmente atingido, estando poupados apenas o norte e a África do Sul. Na América existe em toda a região central e norte da América do Sul, incluindo mais de metade do território do Brasil (todo o Nordeste e Amazônia) e ainda nas Caraíbas (não existe no Sul, incluindo Sul do Brasil). Na Ásia está presente em todo o subcontinente indiano, Médio

Oriente, Irão, Ásia central, Sudeste asiático, Indonésia, Filipinas e sul da China. A malária já existiu mas foi erradicada no século XX da região mediterrânea, incluindo Sul da Europa: Portugal, Espanha, Itália, sul da França e Grécia; e no Sul e Oeste dos EUA. Ao todo, vivem quase 3 bilhões de pessoas em regiões endêmicas (ou seja, metade da humanidade) em mais de 100 países [43].

Todos os anos são contabilizados 350 a 500 milhões de casos de malária no mundo e pelo menos 1 milhão de mortes; 90% dessas mortes ocorrem em África. As mulheres grávidas e os recém-nascidos são particularmente vulneráveis à doença. A malária durante a gravidez contribui para uma grave anemia, baixo peso do bebê ao nascer e um desenvolvimento deficiente da criança. Todos os anos, cerca de 50 milhões de mulheres, a viver em países onde a malária é endêmica, ficam grávidas. Na África, cerca de 10.000 dessas mulheres e 200.000 crianças morrem na sequência da infecção da malária durante a gravidez [7] [49].

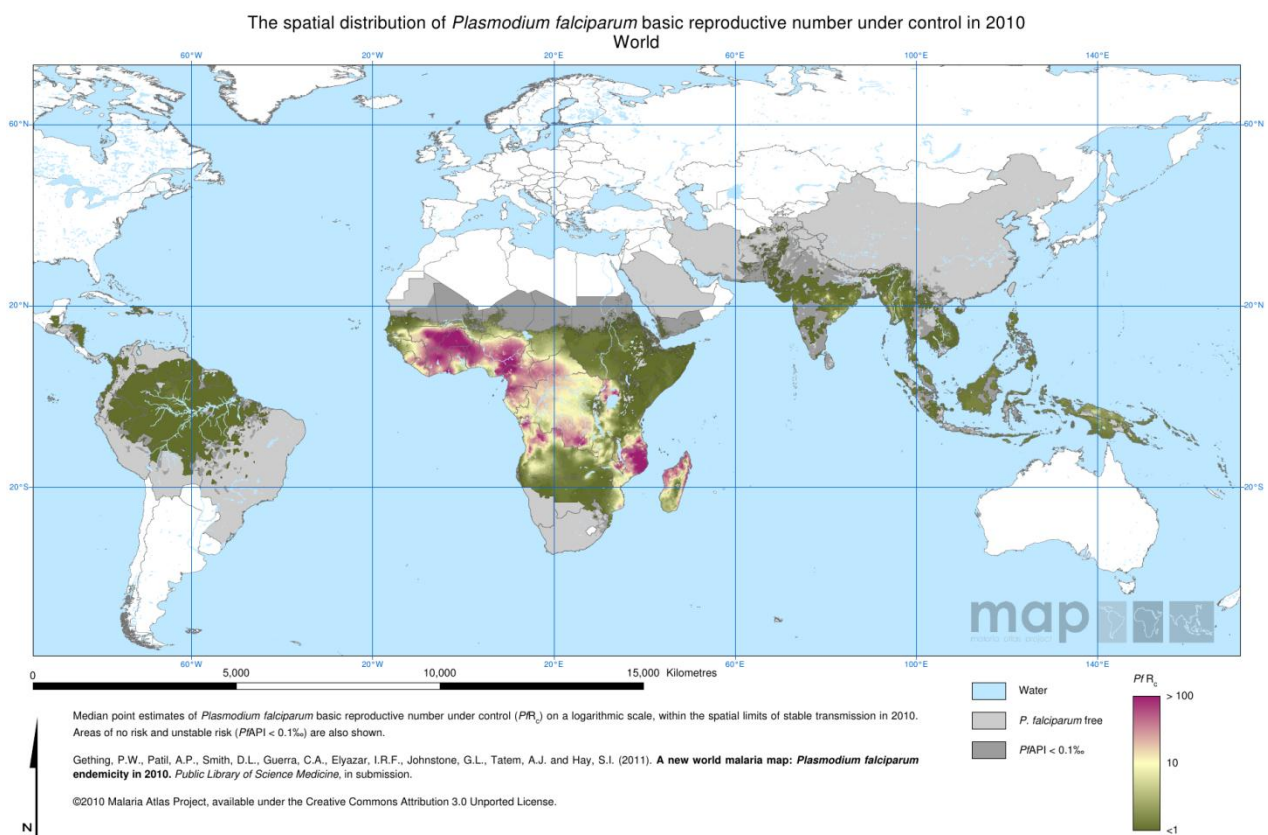


Figura 9: Países endêmicos com malária em 2010 (<http://www.map.ox.ac.uk/>).

O impacto da malária na população mundial é devastador. Nas últimas décadas, têm aumentado os esforços de pesquisa para encontrar uma vacina eficaz para travar a progressão e transmissão da malária. A vacinação, em geral, tenta reduzir a suscetibilidade dos indivíduos contra um agente patogénico específico. No caso da malária, a vacinação tem por objetivos (i) reduzir a suscetibilidade do ser humano para a infeção, (ii) reduzir a gravidade da doença [45], (iii) reduzir a transmissão dos parasitas para os mosquitos. Ainda não há uma vacina eficaz contra a malária, havendo apenas estudos de alcance reduzido sobre testes de uma vacina sintética desenvolvida por Manuel Elkin Patarroyo, em 1987 [50]. O Centro de Investigação de Saúde de Manhica (CISM), instalado na vila do mesmo nome, da capital moçambicana Maputo, está envolvido na pesquisa para criação da vacina anti malária, juntamente com outros 11 centros de estudos da África. O CISM é o que está mais próximo de submeter às agências internacionais de medicamentos os seus resultados, cujas pesquisas avançam na terceira etapa – num total de quatro - iniciadas em agosto de 2009. O CISM desenvolve pesquisas de combate às chamadas doenças negligenciadas que afetam especialmente os países pobres e em desenvolvimento [3].

Há um certo otimismo relativamente à vacina contra a malária [6] [12], todavia, o controlo desta doença, atualmente, depende, em grande medida, da proteção pessoal e da quimioterapia [14] [15] [16]. A melhor medida, até ao momento, é a erradicação do mosquito *Anopheles* que transmite o parasita *Plasmodium*, que causa a doença. O uso de inseticidas potentes, mas tóxicos, proibidos no ocidente, tem aumentado porque os riscos da malária são muito superiores aos do inseticida. As redes contra mosquitos são eficazes na proteção durante o sono, quando ocorre a grande maioria das infeções. Os cremes repelentes de insetos também são eficazes, mas mais caros que as redes. A roupa deve cobrir a pele nua o mais possível de dia. Os mosquitos não têm tanta tendência para picar o rosto ou as mãos, onde os vasos sanguíneos são menos acessíveis, enquanto as pernas, os braços ou o pescoço possuem vasos sanguíneos mais acessíveis. A drenagem de pântanos e outras águas paradas é uma medida de saúde pública eficaz, no combate à transmissão da malária [8].

Em 2010, pesquisadores israelitas desenvolveram um açúcar tóxico, batizado como *attractive toxic sugar bait* (ATSB), para eliminar o mosquito transmissor da malária. Os testes realizados numa região semiárida do Mali demonstraram a eficácia na redução de mosquitos de ambos os sexos até 90% [29].

3.1.1. FORMULAÇÃO DO MODELO – MODELO INIT

O modelo descrito abaixo foi proposto por C. Chiyaka, J.M. Tchuenche, W. Garira, S. Dube, no artigo [15]. O modelo descreve a dinâmica de uma população sujeita à infecção por malária. Assume-se que a proteção pessoal é adotada pela sociedade e há vacinação dos indivíduos. O tratamento reduz a infecciosidade do indivíduo pela redução da carga parasita do ser humano tratado, e, portanto, a probabilidade de transmissão é também reduzida [15] [53]. Estas estratégias têm o efeito de reduzir o número de infetados numa população.

A população total está dividida em nove classes, onde seis dessas classes correspondem à dinâmica da população dos humanos e as restantes à dos mosquitos. A totalidade dos indivíduos da população humana é dada por $N_h(t) = S_h(t) + V_h(t) + E_h(t) + I_h(t) + Y_h(t) + T_h(t)$, onde $S_h(t)$ corresponde aos humanos suscetíveis, $V_h(t)$ aos humanos vacinados, $E_h(t)$ aos humanos expostos à doença, $I_h(t)$ aos humanos infetados, $Y_h(t)$ aos humanos infetados vacinados e $T_h(t)$ aos humanos tratados. O total de elementos da população dos mosquitos é dada por $N_m(t) = S_m(t) + E_m(t) + I_m(t)$, onde $S_m(t)$ corresponde aos mosquitos suscetíveis, $E_m(t)$ aos mosquitos expostos e $I_m(t)$ aos mosquitos infetados [15].

Uma descrição esquemática do modelo é apresentada de seguida.

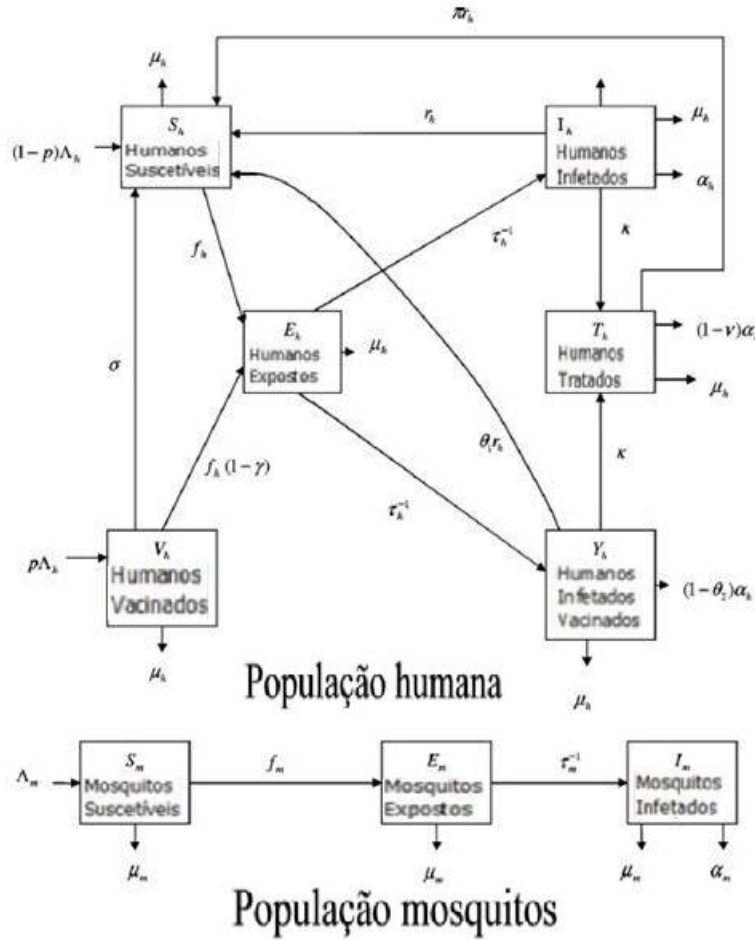


Figura 10: Fluxograma do Modelo Init (adaptação da Figura 1 [15]).

Os indivíduos passam de uma classe para outra contribuindo para a evolução da doença. Supõe-se que a qualquer momento novos indivíduos entram na população humana a uma taxa Λ_h , ou por nascimentos ou por imigração. Todos os humanos, independentemente do seu estado, estão sujeitos a uma morte natural, que ocorre com uma taxa de μ_h . $p \in [0,1)$ é a proporção de indivíduos vacinados com sucesso; $p\Lambda_h$ é a proporção de indivíduos que entra na classe V_h e $(1-p)\Lambda_h$ a que entra na classe S_h . Os seres humanos suscetíveis são infetados pelo parasita da malária a uma taxa $f_h(t)$ e passam para a classe exposta. Assume-se que esta taxa depende do número médio de picadas do mosquito e da

probabilidade de transmissão normalizada pela população humana total [9]. Portanto a taxa de infecção de seres humanos suscetíveis é dada por:

$$f_h(t) = \beta_h c (1 - bz) \frac{I_m(t)}{N_h(t)} \quad (3.1)$$

onde β_h é a probabilidade de uma picada de um mosquito infetado levar à infecção do ser humano suscetível, c é a taxa de mordidas dos mosquitos do sexo feminino. O efeito de proteção individual é modelado pelo fator $(1 - bz)$, onde $0 < z \leq 1$ é a eficácia da estratégia de proteção individual adotada e $0 < b \leq 1$ é a proporção dos indivíduos da comunidade que usam essa estratégia de proteção. Para $b = 1$ existe 100% de conformidade e para $b = 0$ não há conformidade. Aqueles que foram vacinados com sucesso só podem ser parcialmente protegidos e, portanto, vão desenvolver a doença a uma taxa de infecção $f_h(1 - \gamma)$ onde γ é a eficácia da vacina pré-eritrocítica com $\gamma \in [0,1]$. Se $\gamma = 0$, então a vacina pré-eritrocítica é inútil, enquanto para $\gamma = 1$, é completamente eficaz. Se $0 < \gamma < 1$, a vacina não é totalmente eficaz. Presume-se que a imunidade induzida pela vacina diminui, de tal forma que os indivíduos vacinados podem, eventualmente, passar para a classe de indivíduos suscetíveis a uma taxa σ . Uma vez lá, esses indivíduos atingem o estado imune como os seres humanos suscetíveis. Para simplificar, supõe-se que os seres humanos expostos (aqueles que eram suscetíveis e aqueles que tinham sido vacinados) levam o mesmo tempo, τ_h , a tornar-se infecciosos. Os indivíduos da classe I_h são tratados a uma taxa κ e entram na classe de tratados T_h , ou recuperam a uma taxa r_h para a classe dos suscetíveis (sem imunidade), ou ainda podem morrer de infecção com uma taxa de α_h . Os indivíduos da classe Y_h também são tratados a uma taxa igual a κ , recuperam a uma taxa $\theta_1 r_h$ ou morrem da doença à taxa $(1 - \theta_2)\alpha_h$. Os parâmetros $\theta_1 \geq 1$ e $0 < \theta_2 \leq 1$ modelam o efeito da vacina eritrocítica no aumento da recuperação e redução da mortalidade devido à doença. Supõe-se que não há recuperação dos indivíduos da classe V_h . Os indivíduos da classe T_h recuperam a uma taxa de δr_h , onde $\delta > 1$ é o parâmetro que modela a eficácia da droga no aumento da taxa de recuperação, os indivíduos também podem morrer a uma taxa igual a $(1 - v)\alpha_h$, onde $0 < v \leq 1$ determina a eficácia da droga como um fator de redução da morte de indivíduos infetados pela doença.

Para a população de mosquitos, presume-se que os mosquitos suscetíveis são recrutados, a uma taxa constante igual a Λ_m . Todos os mosquitos, independentemente do seu estado estão sujeitos a uma morte natural (devido ao seu tempo de vida finito), que ocorre a uma taxa de μ_m . Os mosquitos da classe S_m estão infetados pelo parasita da malária a uma taxa $f_m(t)$, dado por:

$$f_m(t) = \beta_m c(1 - bz) \frac{I_h(t) + (1 - \epsilon)Y_h(t) + (1 - \eta)T_h(t)}{N_h(t)} \quad (3.2)$$

Na expressão $f_m(t)$, β_m é a probabilidade de uma picada de um mosquito suscetível num ser humano, com gametófitos infecciosos, levar à infeção do mosquito. O parâmetro $\epsilon \in [0,1]$ modela a eficácia da vacina no bloqueio da transmissão da doença. Este parâmetro determina a eficácia na redução da transmissão dos humanos vacinados para um mosquito suscetível. Se $\epsilon = 0$, o bloqueio da transmissão resultante da vacinação é nulo, enquanto para $\epsilon = 1$ a vacina é totalmente eficaz no bloqueio da transmissão de parasitas de humanos infetados para os mosquitos. O parâmetro $\eta \in [0,1]$ modela o efeito da droga da malária na redução do contágio de seres humanos tratados para os mosquitos. Se $\eta = 0$, então a droga não reduz o contágio do ser humano tratado para os mosquitos, se $\eta = 1$ a droga é completamente eficaz na redução do contágio do ser humano tratado. Os mosquitos suscetíveis que estão infetados passam para a classe dos expostos. Depois de um período de tempo igual a τ_m , esses mosquitos expostos tornam-se infetados. Supõe-se que os mosquitos infetados experimentam um aumento da taxa de mortalidade devido à presença de um parasita no seu corpo a uma taxa de α_m e que não recuperam antes de morrer [15].

O sistema de equações diferenciais com atraso estudado no artigo [15] é dado por:

$$\begin{aligned}
\frac{dN_h}{dt} &= \Lambda_h - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t)) - \mu_h N_h(t) \\
\frac{dS_h}{dt} &= (1 - p)\Lambda_h - f_h(t)S_h(t) + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) \\
\frac{dV_h}{dt} &= p\Lambda_h - f_h(t)(1 - \gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) \\
\frac{dI_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)I_h(t) \\
\frac{dY_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)Y_h(t) \\
\frac{dT_h}{dt} &= \kappa(I_h(t) + Y_h(t)) - (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)T_h(t) \\
\frac{dN_m}{dt} &= \Lambda_m - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) \\
\frac{dS_m}{dt} &= \Lambda_m - f_m(t)S_m(t) - \mu_m S_m(t) \\
\frac{dI_m}{dt} &= f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m(t)
\end{aligned}
\tag{3.3}$$

3.2. FORMULAÇÃO DOS MODELOS PROPOSTOS

Nesta secção são apresentados três modelos. Os Modelos 1 e 2 descrevem a dinâmica da transmissão da malária entre populações humanas e populações de mosquitos. O Modelo 3 descreve a dinâmica da transmissão da malária e da SIDA. Estes modelos foram pensados para simular a interação entre populações fronteiriças, onde os fenómenos de imigração são mais frequentes.

3.2.1. PRIMEIRO MODELO PROPOSTO – MODELO 1

Este modelo é baseado no Modelo Init, ao qual se acrescenta, na equação diferencial ordinária $\frac{dI_h}{dt}$, a parcela Λ_{hi} , que é a proporção de indivíduos infetados que entram na população por imigração. Considera-se que Λ_{hj} é a proporção de indivíduos não infetados que entram na população, por nascimentos e por imigração. Tem-se assim que $\Lambda_h = \Lambda_{hi} + \Lambda_{hj}$. Com esta alteração pretende-se uma melhor aproximação do modelo à dinâmica real

da transmissão da malária, entre populações heterogêneas, dado que humanos infectados também podem imigrar.

As restantes variáveis e parâmetros do modelo são os mesmos do modelo (3.3). O parâmetro Λ_{mj} deste modelo é o mesmo que o parâmetro Λ_m do Modelo Init.

Uma descrição esquemática deste novo modelo é apresentada na Figura 11:

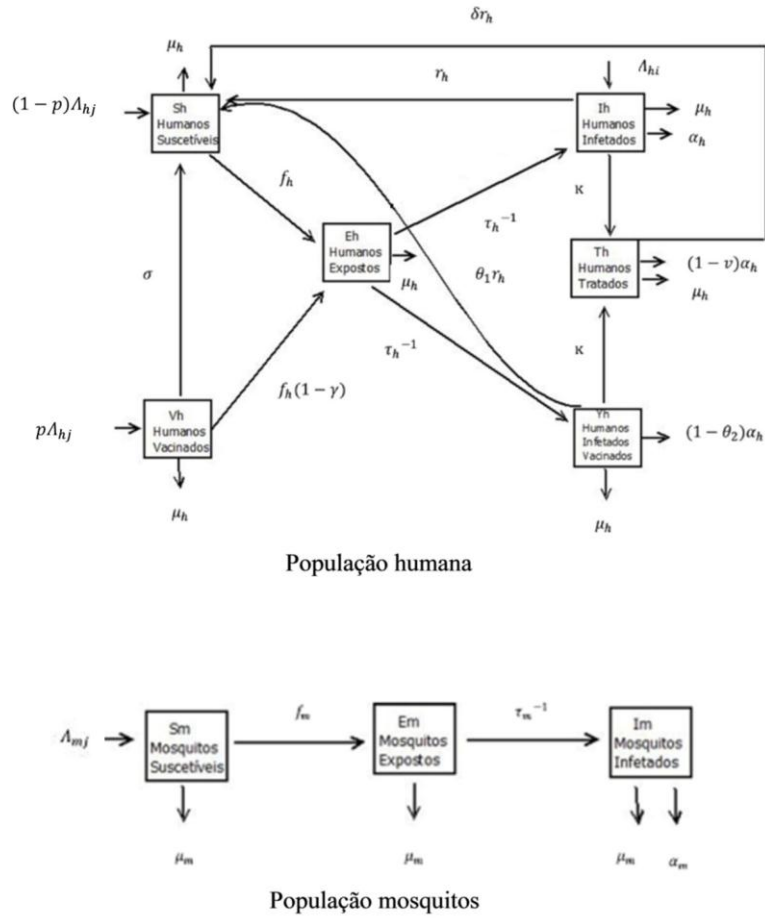


Figura 11: Fluxograma do Modelo 1.

O sistema de equações diferenciais com atraso para o Modelo 1 é então o seguinte:

$$\begin{aligned}
\frac{dN_h}{dt} &= \Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t)) - \mu_h N_h(t) \\
\frac{dS_h}{dt} &= (1 - p)\Lambda_{hj} - f_h(t)S_h(t) + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) \\
\frac{dV_h}{dt} &= p\Lambda_{hj} - f_h(t)(1 - \gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) \\
\frac{dI_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)I_h(t) + \Lambda_{hi} \\
\frac{dY_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)Y_h(t) \\
\frac{dT_h}{dt} &= \kappa(I_h(t) + Y_h(t)) - (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)T_h(t) \\
\frac{dN_m}{dt} &= \Lambda_{mj} - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) \\
\frac{dS_m}{dt} &= \Lambda_{mj} - f_m(t)S_m(t) - \mu_m S_m(t) \\
\frac{dI_m}{dt} &= f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m(t)
\end{aligned}
\tag{3.4}$$

3.2.2. SEGUNDO MODELO PROPOSTO – MODELO 2

Este modelo é uma extensão do Modelo 1. A alteração feita diz respeito à dinâmica da variável I_m , à qual se acrescenta o termo Λ_{mi} . Este termo representa a proporção de mosquitos infetados que entra na população de mosquitos. Considera-se que, além dos mosquitos suscetíveis, poderão também imigrar mosquitos infetados. Crê-se ser esta uma melhor aproximação à dinâmica da transmissão da malária, entre populações heterogêneas.

As restantes variáveis e parâmetros do modelo são os mesmos do modelo (3.4), o parâmetro Λ_{mj} deste modelo é o parâmetro Λ_m do Modelo Init, sem considerar mosquitos infetados.

Uma descrição esquemática deste modelo é apresentada na Figura 12:

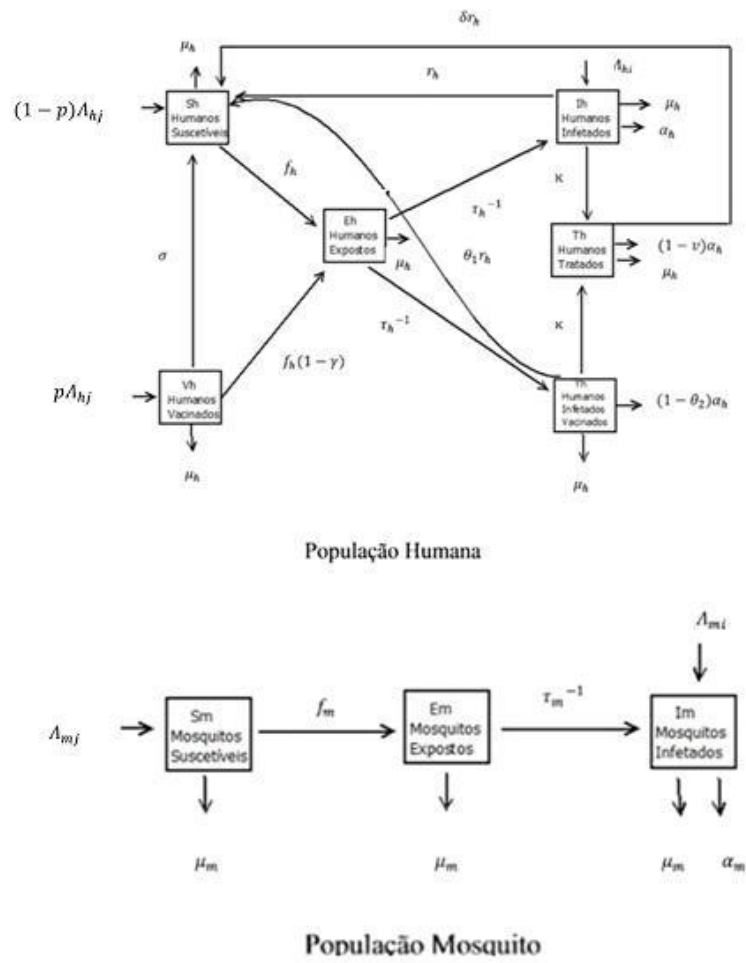


Figura 12: Fluxograma do Modelo 2.

O sistema de equações diferenciais com atraso para este modelo é então o seguinte:

$$\begin{aligned}
\frac{dN_h}{dt} &= \Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t)) - \mu_h N_h(t) \\
\frac{dS_h}{dt} &= (1 - p)\Lambda_{hj} - f_h(t)S_h(t) + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) \\
\frac{dV_h}{dt} &= p\Lambda_{hj} - f_h(t)(1 - \gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) \\
\frac{dI_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)I_h(t) + \Lambda_{hi} \\
\frac{dY_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)Y_h(t) \\
\frac{dT_h}{dt} &= \kappa(I_h(t) + Y_h(t)) - (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)T_h(t) \\
\frac{dN_m}{dt} &= \Lambda_{mi} + \Lambda_{mj} - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) \\
\frac{dS_m}{dt} &= \Lambda_{mj} - f_m(t)S_m(t) - \mu_m S_m(t) \\
\frac{dI_m}{dt} &= f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m(t) + \Lambda_{mi}
\end{aligned}
\tag{3.5}$$

3.2.3. MODELO EPIDEMIOLÓGICO PARA A TRANSMISSÃO DA MALÁRIA E SIDA – MODELO 3

Um dos fatores-chave que alimenta a elevada incidência da SIDA em África é a infeção dupla com a malária [2]. Tem-se demonstrado que a SIDA aumenta o risco de infeção da malária e acelera o desenvolvimento dos seus sintomas clínicos. Quando os indivíduos infetados pela SIDA são atacados pela malária, o seu sistema imunitário enfraquece significativamente, criando um ambiente favorável para o vírus da SIDA se replicar, resultando num aumento da carga viral [48].

Nesta tese propõe-se um modelo para a co-infeção de malária e de SIDA. Este modelo é baseado no Modelo Init, ao qual se acrescentam as equações diferenciais ordinárias $\frac{dI_{mhiv}}{dt}$ e $\frac{dI_{hiv}}{dt}$. I_{mhiv} representa os humanos infetados pela malária e pela SIDA simultaneamente e I_{hiv} representa os humanos infetados apenas pela SIDA.

O parâmetro β_{hiv} é a probabilidade do ser humano suscetível ficar infectado com SIDA. Os indivíduos da classe I_{mhiv} , infectados com malária, são tratados a uma taxa κ e entram na classe de tratados T_h , ou recuperam a uma taxa r_{h1} para a classe dos suscetíveis, ou podem morrer de infecção com malária ou com SIDA a uma taxa de α_{h1} , ou ainda morrer de causas naturais a uma taxa de μ_h . Os indivíduos da classe I_{hiv} recuperam da infecção por malária, por indivíduos duplamente infectados com malária e SIDA, a uma taxa ϕ . Indivíduos nesta classe adquirem infecção de malária a uma taxa $\vartheta f_h(t)$, onde $\vartheta > 1$ mede o aumento previsto na suscetibilidade à infecção por malária, como resultado de infecção pela SIDA, e $f_h(t)$ é a taxa à qual os seres humanos suscetíveis são infectados pelo parasita da malária. Humanos infectados com a SIDA podem ainda morrer de infecção com SIDA a uma taxa de α_{h2} , ou ainda morrem de causas naturais com uma taxa μ_h .

Para a população de mosquitos, presume-se que os mosquitos suscetíveis são recrutados a uma taxa constante igual a Λ_m . Todos os mosquitos, independentemente do seu estado, estão sujeitos a uma morte natural, que ocorre a uma taxa de μ_m . Os mosquitos da classe S_m estão infectados pelo parasita da malária a uma taxa $f_{m1}(t)$, dada por:

$$f_{m1}(t) = \beta_m c(1 - bz) \frac{I_h(t) + I_{mhiv}(t) + (1 - \epsilon)Y_h(t) + (1 - \eta)T_h(t)}{N_h(t)} \quad (3.6)$$

Pretende-se com este modelo aproximar a dinâmica real da co-infecção da malária e da SIDA, entre populações heterogêneas.

A população total passa a estar dividida em onze classes, onde oito dessas classes correspondem à dinâmica da população dos humanos e as restantes à dos mosquitos. A totalidade dos indivíduos da população humana é dada por $N_h(t) = S_h(t) + V_h(t) + E_h(t) + I_h(t) + I_{mhiv}(t) + I_{hiv}(t) + Y_h(t) + T_h(t)$. O total de elementos da população dos mosquitos é dada por $N_m(t) = S_m(t) + E_m(t) + I_m(t)$.

As restantes variáveis e parâmetros do modelo são os mesmos do modelo (3.3).

Uma descrição esquemática deste modelo é apresentada na Figura 13.

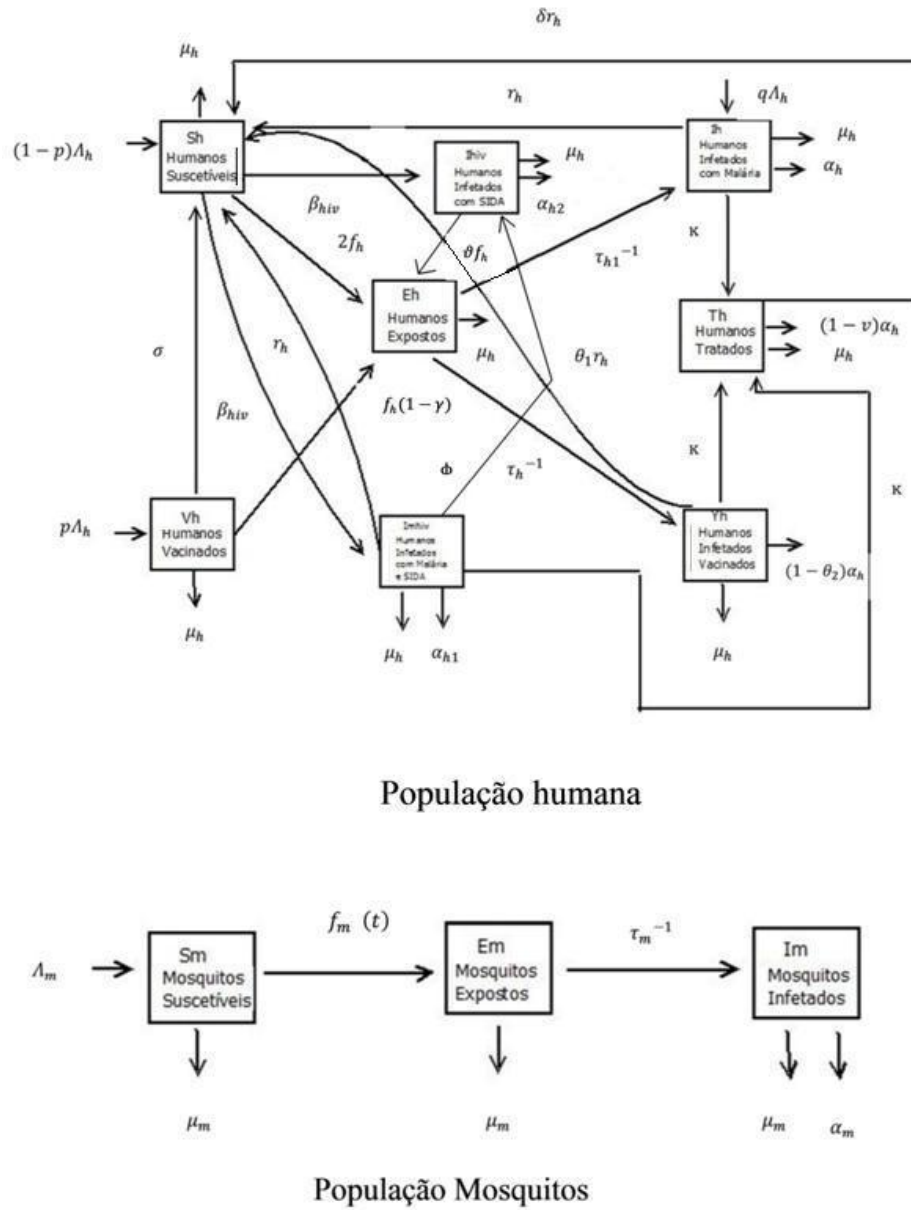


Figura 13: Fluxograma do Modelo 3.

O sistema de equações diferenciais com atraso para o Modelo 3 é então o seguinte:

$$\begin{aligned}
\frac{dN_h}{dt} &= \Lambda_h - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t)) - \alpha_{h1}I_{mhiv}(t) - \alpha_{h2}I_{hiv}(t) \\
&\quad - \mu_h N_h(t) \\
\frac{dS_h}{dt} &= (1 - p)\Lambda_h - 2f_h(t)S_h(t) - 2\beta_{hiv}S_h(t) + r_h(I_h(t) + I_{mhiv}(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) \\
&\quad + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) \\
\frac{dV_h}{dt} &= p\Lambda_h - f_h(t)(1 - \gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) \\
\frac{dI_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)I_h(t) \\
\frac{dI_{mhiv}}{dt} &= f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} + \beta_{hiv}S_h(t) - (\kappa + r_h + \phi + \alpha_{h1} + \mu_h)I_{mhiv}(t) \\
\frac{dI_{hiv}}{dt} &= \beta_{hiv}S_h(t) + \phi I_{mhiv}(t) - \vartheta f_h(t)I_{hiv}(t) - (\alpha_{h2} + \mu_h)I_{hiv}(t) \\
\frac{dY_h}{dt} &= f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)Y_h(t) \\
\frac{dT_h}{dt} &= \kappa(I_h(t) + I_{mhiv}(t) + Y_h(t)) - (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)T_h(t) \\
\frac{dN_m}{dt} &= \Lambda_m - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) \\
\frac{dS_m}{dt} &= \Lambda_m - f_{m1}(t)S_m(t) - \mu_m S_m(t) \\
\frac{dI_m}{dt} &= f_{m1}(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m(t)
\end{aligned}
\tag{3.7}$$

3.3. NÚMEROS DE REPRODUÇÃO

O número de reprodução é definido como o número de infecções secundárias provocadas por uma infecção primária numa população de suscetíveis. Matematicamente, é definido como o valor próprio dominante do operador linear definido positivo [18] [21]. O cálculo do número de reprodução é feito a partir da expressão [18]

$$S(\xi) \int_{\Omega} \int_0^{\infty} A(\tau, \xi, \eta) i(t - \tau, \eta) d\tau d\eta \tag{3.8}$$

onde ξ caracteriza os indivíduos, e designa-se a variável estado, Ω é o domínio de definição de ξ , $S(\xi)$ denota a função densidade de suscetíveis, que descreve o estado estacionário demográfico na ausência da doença. $S(\xi)$ não é uma função densidade de probabilidade, isto é, o seu integral é igual ao tamanho total da população no estado de equilíbrio demográfico e não 1. Define-se $A(\tau, \xi, \eta)$ como sendo a infecciosidade esperada de um indivíduo que foi infetado a τ unidades de tempo atrás, no estado η , em relação a um suscetível que se encontra no estado ξ . $i(t - \tau, \eta) = e^{\lambda\tau}\psi(\xi)$ é a taxa no estado ξ à qual os suscetíveis são infetados no tempo t [18].

3.3.1. NÚMERO DE REPRODUÇÃO PARA OS MODELOS 1 E 2

Para calcular os números de reprodução dos sistemas (3.4) e (3.5), determinam-se os pontos de equilíbrio livres de doença. O equilíbrio livre de doença do sistema (3.4) é calculado abaixo.

$$\begin{aligned} \frac{dN_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t)) - \mu_h N_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow N_h(t) = \frac{\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t))}{\mu_h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dS_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (1 - p)\Lambda_{hj} - f_h(t)S_h(t) + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow S_h(t) = \frac{(1 - p)\Lambda_{hj} + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t)}{f_h(t) + \mu_h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dV_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow p\Lambda_{hj} - f_h(t)(1 - \gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow V_h(t) = \frac{p\Lambda_{hj}}{f_h(t)(1 - \gamma) + \sigma + \mu_h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)I_h(t) + \Lambda_{hi} = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow I_h(t) = \frac{f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} + \Lambda_{hi}}{\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dY_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)Y_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow Y_h(t) = \frac{f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h}}{\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \kappa(I_h(t) + Y_h(t)) - (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)T_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow T_h(t) = \frac{\kappa(I_h(t) + Y_h(t))}{\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dN_m}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \Lambda_m - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) = 0 \Leftrightarrow \\
&\Leftrightarrow N_m(t) = \frac{\Lambda_m - \alpha_m I_m(t)}{\mu_m} \\
\frac{dS_m}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \Lambda_m - f_m(t) S_m(t) - \mu_m S_m(t) = 0 \Leftrightarrow \\
&\Leftrightarrow S_m(t) = \frac{\Lambda_m}{f_m(t) + \mu_m} \\
\frac{dI_m}{dt} = 0 &\Leftrightarrow f_m(t - \tau_m) S_m(t - \tau_m) e^{-\mu_m \tau_m} - (\mu_m + \alpha_m) I_m(t) = 0 \Leftrightarrow \\
&\Leftrightarrow I_m(t) = \frac{f_m(t - \tau_m) S_m(t - \tau_m) e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m + \alpha_m}
\end{aligned}
\tag{3.9}$$

Daqui resulta que, o ponto de equilíbrio endêmico para o Modelo 1 é dado por:

$$P^* = (N_h^*, S_h^*, V_h^*, I_h^*, Y_h^*, T_h^*, N_m^*, S_m^*, I_m^*)$$

onde:

$$\begin{aligned}
N_h^* &= \frac{\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h (I_h(t) + (1 - \theta_2) Y_h(t) + (1 - v) T_h(t))}{\mu_h}, S_h^* = \\
&\frac{(1 - p) \Lambda_{hj} + r_h (I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t)}{f_h(t) + \mu_h}, V_h^* = \frac{p \Lambda_{hj}}{f_h(t) (1 - \gamma) + \sigma + \mu_h}, \\
I_h^* &= \frac{f_h(t - \tau_h) S_h(t - \tau_h) e^{-\mu_h \tau_h} + \Lambda_{hi}}{\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h}, Y_h^* = \frac{f_h(t - \tau_h) (1 - \gamma) V_h(t - \tau_h) e^{-\mu_h \tau_h}}{\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_h + \mu_h}, T_h^* = \frac{\kappa (I_h(t) + Y_h(t))}{\delta r_h + (1 - v) \alpha_h + \mu_h}, \\
N_m^* &= \frac{\Lambda_m - \alpha_m I_m(t)}{\mu_m}, S_m^* = \frac{\Lambda_m}{f_m(t) + \mu_m}, I_m^* = \frac{f_m(t - \tau_m) S_m(t - \tau_m) e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m + \alpha_m}.
\end{aligned}$$

Um equilíbrio livre de doença, satisfaz:

$$\begin{aligned}
I_h(t) &= 0 \\
Y_h(t) &= 0 \\
T_h(t) &= 0 \\
I_m(t) &= 0
\end{aligned}
\tag{3.10}$$

donde se concluí que:

$$\begin{aligned}
f_h(t) &= 0 \\
f_m(t) &= 0
\end{aligned}
\tag{3.11}$$

O ponto de equilíbrio livre de doença para o Modelo 1 é então dado por:

$$P^0 = (N_h^0, S_h^0, V_h^0, I_h^0, Y_h^0, T_h^0, N_m^0, S_m^0, I_m^0) \quad (3.12)$$

onde:

$$N_h^0 = \frac{\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj}}{\mu_h}, S_h^0 = \frac{(1-p)\Lambda_{hj} + \sigma \frac{p\Lambda_{hj}}{\sigma + \mu_h}}{f_h(t) + \mu_h} = \frac{(1-p)(\sigma + \mu_h)\Lambda_{hj} + \sigma p\Lambda_{hj}}{\mu_h(\sigma + \mu_h)}, V_h^0 = \frac{p\Lambda_{hj}}{\sigma + \mu_h}, I_h^0 = 0, \\ Y_h^0 = 0, T_h^0 = 0, N_m^0 = \frac{\Lambda_{mj}}{\mu_m}, S_m^0 = \frac{\Lambda_{mj}}{\mu_m}, I_m^0 = 0.$$

O equilíbrio livre de doença do sistema (3.5) é calculado abaixo.

$$\frac{dN_h}{dt} = 0 \Leftrightarrow \Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t)) - \mu_h N_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow N_h(t) = \frac{\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t))}{\mu_h}$$

$$\frac{dS_h}{dt} = 0 \Leftrightarrow (1 - p)\Lambda_{hj} - f_h(t)S_h(t) + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow S_h(t) = \frac{(1 - p)\Lambda_{hj} + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t)}{f_h(t) + \mu_h}$$

$$\frac{dV_h}{dt} = 0 \Leftrightarrow p\Lambda_{hj} - f_h(t)(1 - \gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow V_h(t) = \frac{p\Lambda_{hj}}{f_h(t)(1 - \gamma) + \sigma + \mu_h}$$

$$\frac{dI_h}{dt} = 0 \Leftrightarrow f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)I_h(t) + \Lambda_{hi} = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow I_h(t) = \frac{f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} + \Lambda_{hi}}{\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h}$$

$$\frac{dY_h}{dt} = 0 \Leftrightarrow f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)Y_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow Y_h(t) = \frac{f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h}}{\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h}$$

$$\frac{dT_h}{dt} = 0 \Leftrightarrow \kappa(I_h(t) + Y_h(t)) - (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)T_h(t) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow T_h(t) = \frac{\kappa(I_h(t) + Y_h(t))}{\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h}$$

$$\frac{dN_m}{dt} = 0 \Leftrightarrow \Lambda_{mi} + \Lambda_{mj} - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow N_m(t) = \frac{\Lambda_{mi} + \Lambda_{mj} - \alpha_m I_m(t)}{\mu_m}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dS_m}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \Lambda_{mj} - f_m(t)S_m(t) - \mu_m S_m(t) = 0 \Leftrightarrow \\
&\Leftrightarrow S_m(t) = \frac{\Lambda_{mj}}{f_m(t) + \mu_m} \\
\frac{dI_m}{dt} = 0 &\Leftrightarrow f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m(t) + \Lambda_{mi} = 0 \Leftrightarrow \\
&\Leftrightarrow I_m(t) = \frac{f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m} + \Lambda_{mi}}{\mu_m + \alpha_m}
\end{aligned}
\tag{3.13}$$

Daqui resulta que, o ponto de equilíbrio endêmico para o Modelo 2 é dado por:

$$P^* = (N_h^*, S_h^*, V_h^*, I_h^*, Y_h^*, T_h^*, N_m^*, S_m^*, I_m^*)$$

onde:

$$\begin{aligned}
N_h^* &= \frac{\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj} - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t))}{\mu_h}, S_h^* = \\
&\frac{(1 - p)\Lambda_{hj} + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t)}{f_h(t) + \mu_h}, V_h^* = \frac{p\Lambda_{hj}}{f_h(t)(1 - \gamma) + \sigma + \mu_h}, \\
I_h^* &= \frac{f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} + \Lambda_{hi}}{\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h}, Y_h^* = \frac{f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h}}{\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h}, T_h^* = \frac{\kappa(I_h(t) + Y_h(t))}{\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h}, \\
N_m^* &= \frac{\Lambda_{mi} + \Lambda_{mj} - \alpha_m I_m(t)}{\mu_m}, S_m^* = \frac{\Lambda_{mj}}{f_m(t) + \mu_m}, I_m^* = \frac{f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m} + \Lambda_{mi}}{\mu_m + \alpha_m}.
\end{aligned}$$

Um equilíbrio livre de doença satisfaz:

$$\begin{aligned}
I_h(t) &= 0 \\
Y_h(t) &= 0 \\
T_h(t) &= 0 \\
I_m(t) &= 0
\end{aligned}
\tag{3.14}$$

donde se concluí que:

$$\begin{aligned}
f_h(t) &= 0 \\
f_m(t) &= 0
\end{aligned}
\tag{3.15}$$

O ponto de equilíbrio para o Modelo 2 é então dado por:

$$P^0 = (N_h^0, S_h^0, V_h^0, I_h^0, Y_h^0, T_h^0, N_m^0, S_m^0, I_m^0) \tag{3.16}$$

onde:

$$N_h^0 = \frac{\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj}}{\mu_h}, S_h^0 = \frac{(1-p)\Lambda_{hj} + \sigma \frac{p\Lambda_{hj}}{\sigma + \mu_h}}{f_h(t) + \mu_h} = \frac{(1-p)(\sigma + \mu_h)\Lambda_{hj} + \sigma p\Lambda_{hj}}{\mu_h(\sigma + \mu_h)}, V_h^0 = \frac{p\Lambda_{hj}}{\sigma + \mu_h}, I_h^0 = 0, \\ Y_h^0 = 0, T_h^0 = 0, N_m^0 = \frac{\Lambda_{mi} + \Lambda_{mj}}{\mu_m}, S_m^0 = \frac{\Lambda_{mj}}{\mu_m}, I_m^0 = 0.$$

Calculam-se abaixo os números de reprodução dos sistemas (3.4) e (3.5).

No que se segue considera-se a seguinte notação: NV, V e T representam humanos não vacinados, vacinados e tratados, respetivamente. Mostra-se que o número esperado de seres humanos não vacinados que se tornam infetados, devido a um único mosquito infetado, durante todo o seu período de infecciosidade, é dado por:

$$R_{mh(NV)} = \beta_h c(1 - bz) \frac{S_h^0}{N_h^0} e^{-\mu_h \tau_h} \int_0^\infty e^{-(\mu_m + \alpha_m)t} dt = \frac{\beta_h c(1 - bz)\Lambda_{hj}(\sigma + \mu_h(1 - p))e^{-\mu_h \tau_h}}{(\mu_m + \alpha_m)(\sigma + \mu_h)(\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj})} \quad (3.17)$$

onde $e^{-(\mu_m + \alpha_m)t}$ é a probabilidade do mosquito sobreviver ao período infeccioso no tempo t . O mosquito infeta os humanos a uma taxa $\beta_h c(1 - bz) \frac{S_h^0}{N_h^0}$. $e^{-\mu_h \tau_h}$ é a probabilidade dos seres humanos se tornarem infecciosos no tempo $t \geq \tau_h$.

O número esperado de seres humanos vacinados que se tornam infetados devido a um único mosquito infetado, durante o seu período inteiro de infecciosidade, é:

$$R_{mh(V)} = \beta_h c(1 - bz)(1 - \gamma) \frac{V_h^0}{N_h^0} e^{-\mu_h \tau_h} \int_0^\infty e^{-(\mu_m + \alpha_m)t} dt = \frac{\beta_h c(1 - bz)(1 - \gamma)\Lambda_{hj}\mu_h p e^{-\mu_h \tau_h}}{(\mu_m + \alpha_m)(\sigma + \mu_h)(\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj})} \quad (3.18)$$

onde $e^{-(\mu_m + \alpha_m)t}$ é a probabilidade do mosquito sobreviver ao período infeccioso no tempo t . O mosquito infeta o ser humano a uma taxa de $\beta_h c(1 - bz)(1 - \gamma) \frac{V_h^0}{N_h^0}$. $e^{-\mu_h \tau_h}$ é a probabilidade dos seres humanos se tornarem infecciosos no tempo $t \geq \tau_h$.

O número esperado de mosquitos que se tornam infetados devido a um ser humano infetado, durante o seu período inteiro de infecciosidade, é:

$$R_{hm(NV)} = \beta_m c(1 - bz) \frac{S_m^0}{N_h^0} e^{-\mu_m \tau_m} \int_0^\infty e^{-(\kappa + r_h + \mu_h + \alpha_h)t} dt = \frac{\beta_m c(1 - bz)\mu_h \Lambda_{mj} e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m(\kappa + r_h + \mu_h + \alpha_h)(\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj})} \quad (3.19)$$

onde $e^{-(\kappa+r_h+\mu_h+\alpha_h)t}$ é a probabilidade do ser humano sobreviver após o seu período infeccioso no tempo t . O humano infeta o mosquito a uma taxa $\beta_m c(1-bz) \frac{S_m^0}{N_h^0}$. $e^{-\mu_m \tau_m}$ é a probabilidade de os mosquitos se tornarem infecciosos no tempo $t \geq \tau_m$.

Se o ser humano é:

1. vacinado, então o número esperado de mosquitos que se tornam infetados é

$$\begin{aligned} R_{hm(V)} &= \beta_m c(1-bz)(1-\epsilon) \frac{S_m^0}{N_h^0} e^{-\mu_m \tau_m} \int_0^\infty e^{-(\kappa+\theta_1 r_h+\mu_h+(1-\theta_2)\alpha_h)t} dt \\ &= \frac{\beta_m c(1-bz)(1-\epsilon) \mu_h \Lambda_{mj} e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m (\kappa + \theta_1 r_h + \mu_h + (1-\theta_2)\alpha_h) (\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj})} \end{aligned} \quad (3.20)$$

onde $e^{-(\kappa+\theta_1 r_h+\mu_h+(1-\theta_2)\alpha_h)t}$ é a probabilidade do ser humano vacinado sobreviver ao período infeccioso no tempo t . O humano infeta o mosquito a uma taxa $\beta_m c(1-bz)(1-\epsilon) \frac{S_m^0}{N_h^0}$. $e^{-\mu_m \tau_m}$ é a probabilidade dos mosquitos se tornarem infecciosos no tempo $t \geq \tau_m$.

2. tratado, então o número esperado de mosquitos que se tornam infetados devido a esse ser humano durante o seu período de infecciosidade é

$$\begin{aligned} R_{hm(T)} &= \beta_m c(1-bz)(1-\eta) \frac{S_m^0}{N_h^0} e^{-\mu_m \tau_m} \kappa \int_0^\infty e^{-(\delta r_h+(1-v)\alpha_h+\mu_h)t} e^{-(\kappa+r_h+\mu_h+\alpha_h)u} du dt \\ &= \frac{\beta_m c(1-bz)(1-\eta) \mu_h \Lambda_{mj} \kappa e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m (\delta r_h + (1-v)\alpha_h + \mu_h) (\kappa + r_h + \mu_h + \alpha_h) (\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj})} \end{aligned} \quad (3.21)$$

onde $e^{-(\delta r_h+(1-v)\alpha_h+\mu_h)t}$ é a probabilidade do ser humano tratado sobreviver ao período infeccioso no tempo t . O humano infeta o mosquito a uma taxa $\beta_m c(1-bz)(1-\eta) \frac{S_m^0}{N_h^0} \kappa \int_0^\infty e^{-(\kappa+r_h+\mu_h+\alpha_h)u} du$. $e^{-\mu_m \tau_m}$ é a probabilidade dos mosquitos se tornarem infecciosos no tempo $t \geq \tau_m$.

3. vacinado e tratado, então o número esperado de mosquitos que se tornam infetados é

$$\begin{aligned}
R_{hm(VT)} &= \beta_m c(1-bz)(1-\epsilon)(1-\eta) \frac{S_m^0}{N_h^0} e^{-\mu_m \tau_m} \kappa \int_0^\infty \int_0^\infty e^{-(\delta r_h + (1-v)\alpha_h + \mu_h)t} e^{-(\kappa + \theta_1 r_h + \mu_h + (1-\theta_2)\alpha_h)u} du dt \\
&= \frac{\beta_m c(1-bz)(1-\eta)(1-\epsilon)\mu_h \Lambda_{mj} \kappa e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m (\delta r_h + (1-v)\alpha_h + \mu_h)(\kappa + \theta_1 r_h + \mu_h + (1-\theta_2)\alpha_h)(\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj})}
\end{aligned}
\tag{3.22}$$

onde $e^{-(\delta r_h + (1-v)\alpha_h + \mu_h)t}$ é a probabilidade do ser humano vacinado e tratado sobreviver ao período infeccioso no tempo t . O humano infeta o mosquito a uma taxa $\beta_m c(1-bz)(1-\epsilon)(1-\eta) \frac{S_m^0}{N_h^0} \kappa \int_0^\infty e^{-(\kappa + \theta_1 r_h + \mu_h + (1-\theta_2)\alpha_h)u} du$. $e^{-\mu_m \tau_m}$ é a probabilidade de os mosquitos se tornarem infecciosos no tempo $t \geq \tau_m$.

O número de reprodução associado aos modelos (3.4) e (3.5) é:

$$\begin{aligned}
R_{(NV,V,NVT,VT)} &= R_{NV} + R_V + R_{NVT} + R_{VT} \\
&= R_{mh(NV)} R_{hm(NV)} + R_{mh(V)} R_{hm(V)} + R_{mh(NV)} R_{hm(NVT)} + R_{mh(V)} R_{hm(VT)} \\
&= \frac{W}{(\sigma + \mu_h)} \left(1 + \frac{\kappa(1-\eta)}{\delta r_h + (1-v)\alpha_h + \mu_h} \right) \left(\frac{\sigma + \mu_h(1-p)}{\kappa + r_h + \mu_h + \alpha_h} \right. \\
&\quad \left. + \frac{(1-\epsilon)(1-\gamma)\mu_h p}{\kappa + \theta_1 r_h + \mu_h + (1-\theta_2)\alpha_h} \right)
\end{aligned}
\tag{3.23}$$

onde $W = \frac{\mu_h \beta_h \beta_m \Lambda_{mj} c^2 e^{-\mu_h \tau_h} e^{-\mu_m \tau_m} (1-bz)^2}{(\mu_m + \alpha_m) \mu_m (\Lambda_{hi} + \Lambda_{hj})}$.

A quantidade $R_{(NV,V,NVT,VT)}$ é o número de casos infecciosos secundários produzidos por um processo primário introduzido numa população em que a proporção dos indivíduos que foram vacinados é p [36][46] e a população infetada foi tratado a uma taxa κ .

As figuras seguintes (Figuras 14, 15, 16, 17 e 18) mostram a variação dos números de reprodução $R_{NV} = R_{mh(NV)} R_{hm(NV)}$, $R_V = R_{mh(V)} R_{hm(V)}$, $R_{NVT} = R_{mh(NV)} R_{hm(NVT)}$, $R_{VT} = R_{mh(V)} R_{hm(VT)}$ e $R_{(NV,V,NVT,VT)} = R_{NV} + R_V + R_{NVT} + R_{VT}$ com a taxa de tratamento κ . Os valores dos restantes parâmetros são os considerados na Tabela 1.

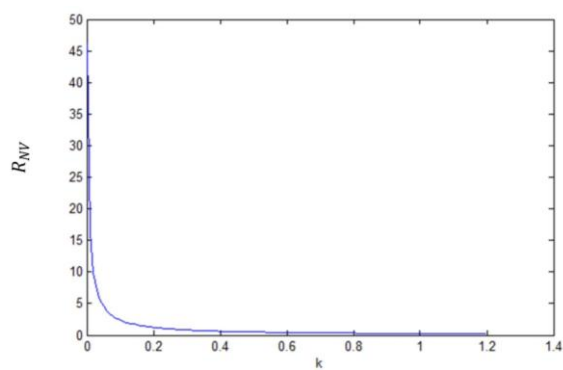


Figura 14: Variação do número de reprodução R_{NV} com a variação da taxa de tratamento κ .

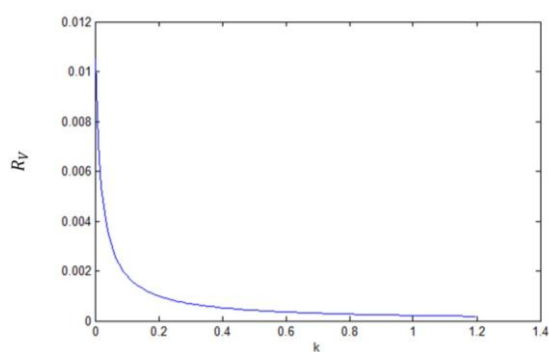


Figura 15: Variação do número de reprodução R_V com a variação da taxa de tratamento κ .

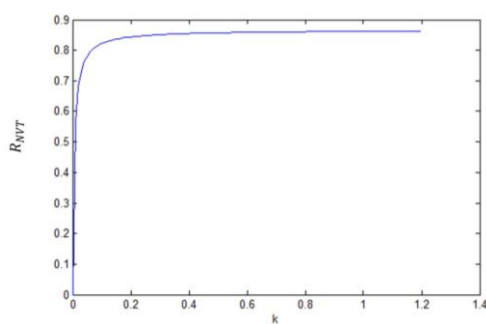


Figura 16: Variação do número de reprodução R_{NVT} com a variação da taxa de tratamento κ .

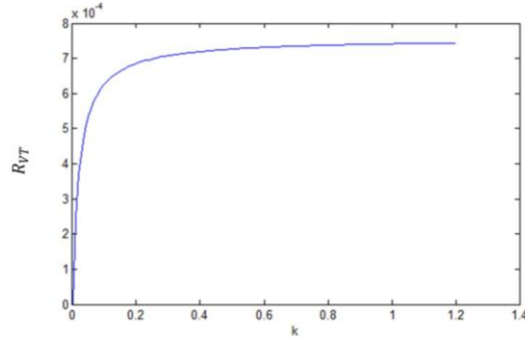


Figura 17: Variação do número de reprodução R_{VT} com a variação da taxa de tratamento κ .

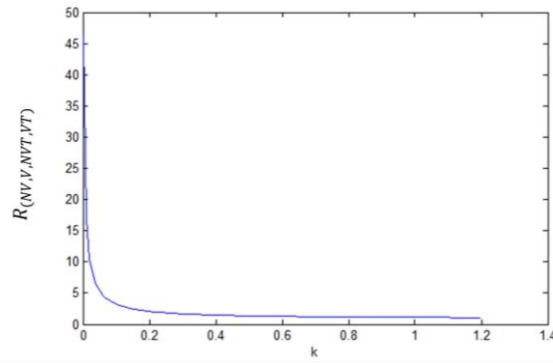


Figura 18: Variação do número de reprodução $R_{(NV,V,NVT,VT)}$ com a variação da taxa de tratamento κ .

A análise mostra que a vacinação pode retardar o desenvolvimento da malária numa comunidade, enquanto o tratamento pode aumentar o desenvolvimento da epidemia, exceto se algumas condições se verificarem. O tratamento só é eficaz se as drogas terapêuticas são tais que fazem com que os seres humanos tratados não transmitam infecciosidade para os mosquitos. Estes modelos apresentam resultados análogos aos do artigo [15].

Teorema 7 [15]: *Considerem-se os sistemas (3.4) e (3.5). Se $R_{(NV,V,NVT,VT)} < 1$, então o equilíbrio livre de doença P^0 é assintoticamente estável e se $R_{(NV,V,NVT,VT)} > 1$ P^0 é instável. (ver apêndice A para a demonstração do teorema)*

3.3.2. NÚMERO DE REPRODUÇÃO DO MODELO 3

De seguida é calculado o número de reprodução do Modelo 3. Para o cálculo deste número de reprodução calculam-se separadamente os números de reprodução dos indivíduos infetados apenas pela malária e dos indivíduos infetados apenas com SIDA [48].

O ponto de equilíbrio endémico do Modelo 3 é dado por:

$$P^* = (N_h^*, S_h^*, V_h^*, I_h^*, I_{mhiv}^*, I_{hiv}^*, Y_h^*, T_h^*, N_m^*, S_m^*, I_m^*)$$

onde:

$$\begin{aligned} N_h^* &= \frac{\Lambda_h - \alpha_h(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t) + (1 - v)T_h(t)) - \alpha_{h1}I_{mhiv}(t) - \alpha_{h2}I_{hiv}(t)}{\mu_h}, \\ S_h^* &= \frac{(1 - p)\Lambda_h + r_h(I_h(t) + I_{mhiv}(t) + \theta_1 Y_h(t) + \delta T_h(t)) + \sigma V_h(t)}{2f_h(t) + 2\beta_{hiv} + \mu_h}, \quad V_h^* = \frac{p\Lambda_h}{f_h(t)(1 - \gamma) + \sigma + \mu_h}, \quad I_h^* = \\ &= \frac{f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h}}{\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h}, \quad I_{mhiv}^* = \frac{f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} + \beta_{hiv}S_h(t)}{\kappa + r_h + \phi + \alpha_{h1} + \mu_h}, \quad I_{hiv}^* = \frac{\beta_{hiv}S_h(t) + \phi I_{mhiv}(t)}{\vartheta f_h(t) + \alpha_{h2} + \mu_h}, \\ Y_h^* &= \frac{f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h}}{\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h}, \quad T_h^* = \frac{\kappa(I_h(t) + I_{mhiv}(t) + Y_h(t))}{\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h}, \quad N_m^* = \frac{\Lambda_m - \alpha_m I_m(t)}{\mu_m}, \quad S_m^* = \\ &= \frac{\Lambda_m}{f_{m1}(t) + \mu_m}, \quad I_m^* = \frac{f_{m1}(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m + \alpha_m}. \end{aligned}$$

O número de reprodução para os indivíduos apenas infetados pela malária é dado por [15]:

$$\begin{aligned} R_{(NV, V, NVT, VT)} &= R_{NV} + R_V + R_{NVT} + R_{VT} \\ &= R_{mh(NV)}R_{hm(NV)} + R_{mh(V)}R_{hm(V)} + R_{mh(NV)}R_{hm(NVT)} + R_{mh(V)}R_{hm(VT)} \\ &= \frac{W}{(\sigma + \mu_h)} \left(1 + \frac{\kappa(1 - \eta)}{\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h} \right) \left(\frac{\sigma + \mu_h(1 - p)}{\kappa + r_h + \mu_h + \alpha_h} \right. \\ &\quad \left. + \frac{(1 - \epsilon)(1 - \gamma)\mu_h p}{\kappa + \theta_1 r_h + \mu_h + (1 - \theta_2)\alpha_h} \right) \end{aligned} \quad (3.24)$$

onde

$$W = \frac{\mu_h \beta_h \beta_m \Lambda_m c^2 e^{-\mu_h \tau_h} e^{-\mu_m \tau_m} (1 - bz)^2}{(\mu_m + \alpha_m) \mu_m \Lambda_h}.$$

Para calcular o número de reprodução, considerando apenas os indivíduos infetados pela SIDA, determina-se o ponto de equilíbrio livre de doença do sistema (3.25). Este sistema resulta do sistema (3.7) considerando-se as variáveis $V_h, I_h, I_{mhiv}, Y_h, T_h, N_m, S_m$ e I_m iguais a zero.

$$\begin{aligned}
\frac{dN_h}{dt} &= \Lambda_h - \alpha_{h2}I_{hiv}(t) - \mu_h N_h(t) \\
\frac{dS_h}{dt} &= (1-p)\Lambda_h - 2\beta_{hiv}S_h(t) - \mu_h S_h(t) \\
\frac{dI_{hiv}}{dt} &= \beta_{hiv}S_h(t) - (\alpha_{h2} + \mu_h)I_{hiv}(t)
\end{aligned}
\tag{3.25}$$

O equilíbrio livre de doença do sistema (3.25) é calculado abaixo. Tem-se:

$$\begin{aligned}
\frac{dN_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \Lambda_h - \alpha_{h2}I_{hiv}(t) - \mu_h N_h(t) = 0 \Leftrightarrow N_h(t) = \frac{\Lambda_h - \alpha_{h2}I_{hiv}(t)}{\mu_h} \\
\frac{dS_h}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (1-p)\Lambda_h - 2\beta_{hiv}S_h(t) - \mu_h S_h(t) = 0 \Leftrightarrow S_h(t) = \frac{(1-p)\Lambda_h}{2\beta_{hiv} + \mu_h} \\
\frac{dI_{hiv}}{dt} = 0 &\Leftrightarrow \beta_{hiv}S_h(t) - (\alpha_{h2} + \mu_h)I_{hiv}(t) = 0 \Leftrightarrow I_{hiv}(t) = \frac{\beta_{hiv}S_h(t)}{\alpha_{h2} + \mu_h}
\end{aligned}$$

Um equilíbrio livre de doença satisfaz:

$$I_{hiv}(t) = 0 \tag{3.26}$$

O ponto de equilíbrio livre de doença de (3.24) é então dado por:

$$P^0 = (N_h^0, S_h^0, I_{hiv}^0) = \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, \frac{(1-p)\Lambda_h}{2\beta_{hiv} + \mu_h}, 0 \right) \tag{3.27}$$

O número de reprodução do modelo (3.25) é calculado de seguida.

Mostra-se que o número esperado de seres humanos que se tornam infetados com o vírus da SIDA, é dado por:

$$R_{(hiv)} = \beta_{hiv} \frac{S_h^0}{N_h^0} = \frac{\beta_{hiv}(1-p)\mu_h}{2\beta_{hiv} + \mu_h}$$

onde $\beta_{hiv} \frac{S_h^0}{N_h^0}$ é taxa de infeção dos humanos com SIDA.

O número de reprodução total do Modelo 3 é dado por

$$R_{(mhiv)} = \max\{R_{(NV,V,NVT,VT)}, R_{(hiv)}\}.$$

Teorema 8 [48]: Considere-se o sistema (3.7). Se $R_{(hiv)} < 1$, então o equilíbrio livre de doença P^0 é localmente assintoticamente estável e se $R_{(hiv)} > 1$ P^0 é instável.

4. SIMULAÇÕES DOS MODELOS

Neste capítulo apresentam-se as simulações numéricas dos três modelos propostos no Capítulo 3, Modelos 1, 2 e 3. As simulações foram feitas com a ferramenta XPPAUT™ [22]. Estuda-se o comportamento dinâmico dos modelos para a variação dos parâmetros $\Lambda_{hi}, \Lambda_{hj}, p, b, z, \Lambda_{mi}, \Lambda_{mj}, \beta_{hiv}, \alpha_{h1}, \alpha_{h2}, \vartheta, \phi$.

4.1. RESULTADOS OBTIDOS PARA O MODELO 1

Nas Figuras 19, 20 e 21 pode observar-se a dinâmica das variáveis associadas às duas populações, humanos e mosquitos, para os primeiros 350 dias. Os valores dos parâmetros usados nas simulações podem ser consultados na Tabela 1 e as condições iniciais na Tabela 2.

Descrição	Parâmetro	Valor	Referência
Recrutamento de humanos não infetados por nascimentos e imigração	Λ_{hj}	0.05	Estimado
Recrutamento de humanos infetados por imigração	Λ_{hi}	0.01	Estimado
Proporção de vacinados durante o recrutamento	p	0.4	Estimado
Taxa de perda da vacina que induz a imunidade	σ	0.009	[15]
Probabilidade de transmissão de infeção para os seres humanos	β_h	0.5	[28]
Taxa de mordidas dos mosquitos do sexo feminino	c	0.5	[19]
Eficácia de proteção pessoal	b	0.8	Estimado
Cumprimento da proteção pessoal	z	0.6	Estimado
Taxa de recuperação	r_h	0.005	[15]
Taxa de morte induzida	α_h	0.0004	[15]
Taxa de mortalidade natural dos seres humanos	μ_h	0.0000391	[9]
Eficácia da vacina pré-eritrocítica	γ	0.64	[15]
Eficácia da vacina que bloqueia a transmissão	ϵ	0.86	[15]
Período de latência, em dias, para os humanos suscetíveis	τ_h	14	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de recuperação dos humanos vacinados	θ_1	4.1	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de doença ou morte de humanos vacinados	θ_2	0.06	[15]
Taxa de tratamento	κ	0.2	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de recuperação de humanos tratados	δ	8.04	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de doença ou morte de humanos tratados	ν	0.02	[15]
Eficácia da droga na redução da infecciosidade	η	0.86	[15]
Recrutamento de mosquitos por nascimento e imigração	Λ_m	6.0	[15]
Probabilidade de transmissão de infeção para mosquitos	β_m	0.83	[13]
Taxa de mortalidade natural dos mosquitos	μ_m	0.04	[15]
Período de latência, em dias, dos mosquitos	τ_m	12	[17]
Taxa de mortalidade dos mosquitos devido à presença de parasitas	α_m	0.01	[15]

Tabela 1: Parâmetros do Modelo 1 utilizados nas simulações numéricas e suas interpretações.

Variável	Condições iniciais
$N_h(t)$	450
$S_h(t)$	300
$V_h(t)$	100
$I_h(t)$	25
$Y_h(t)$	5
$T_h(t)$	0
$N_m(t)$	480
$S_m(t)$	430
$I_m(t)$	20

Tabela 2: Condições iniciais utilizadas nas simulações numéricas do Modelo 1.

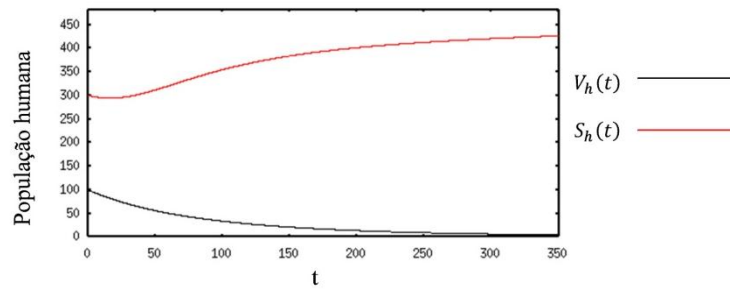


Figura 19: Evolução das variáveis da população humana ($V_h(t)$, $S_h(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 1 e condições iniciais da Tabela 2.

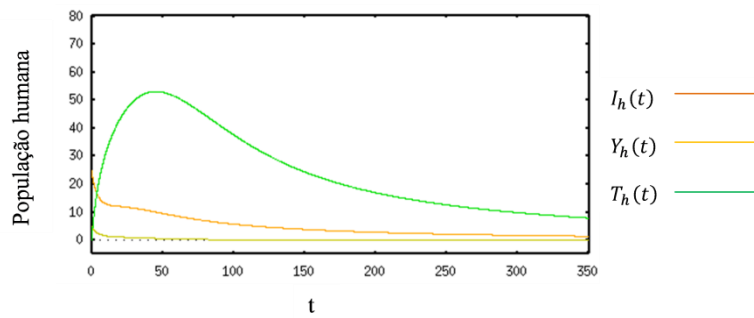


Figura 20: Dinâmica das variáveis da população humana ($I_h(t)$, $Y_h(t)$, $T_h(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 1 e condições iniciais da Tabela 2.

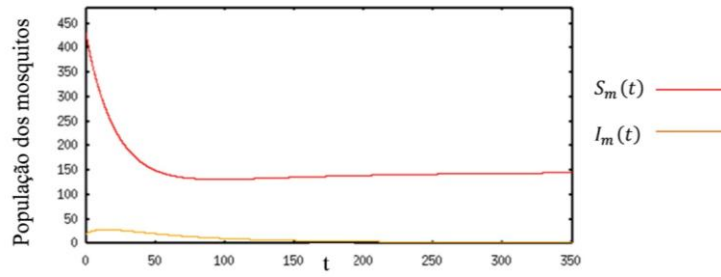


Figura 21: Evolução das variáveis da população dos mosquitos ($S_m(t)$, $I_m(t)$), para valores dos parâmetros da Tabela 1 e condições iniciais da Tabela 2.

4.1.1. VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE PROTEÇÃO, b E z

Neste subcapítulo é avaliado o impacto das estratégias de intervenção, na transmissão da malária. Para isso variam-se os parâmetros z , que é a eficácia da estratégia de proteção individual adotada, e b , que é a proporção dos indivíduos da comunidade que usam essa estratégia de proteção. Os restantes valores dos parâmetros são os que se encontram na Tabela 1.

Começa-se pela variação do parâmetro b . Considera-se $b=0.3$, $b=0.85$ e $b=0.95$.

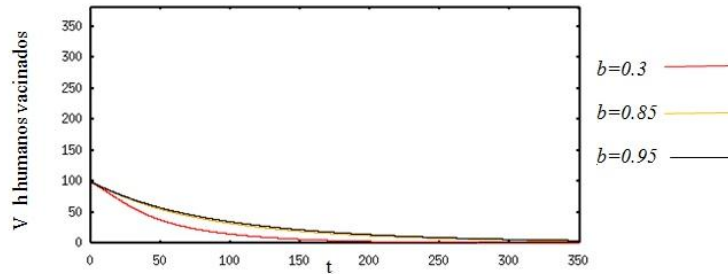


Figura 22: Dinâmica do número de humanos vacinados, $V_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Na Figura 22 observa-se que, quando se aumenta o valor de b , o número de humanos vacinados, $V_h(t)$, também aumenta.

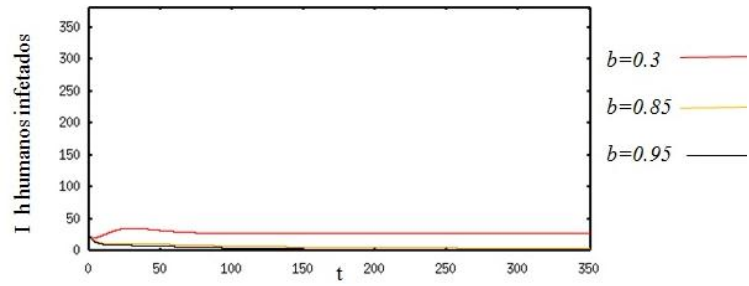


Figura 23: Evolução do número de humanos infectados, $I_h(t)$, para variação do valor do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

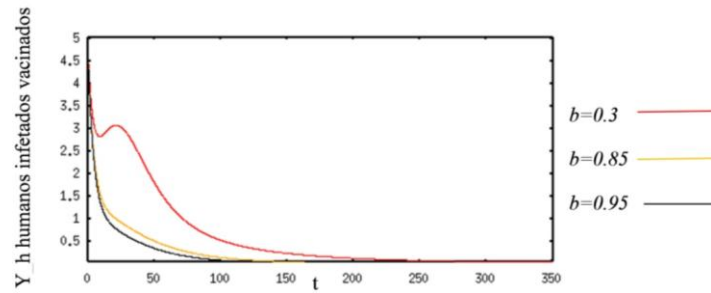


Figura 24: Dinâmica do número de humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

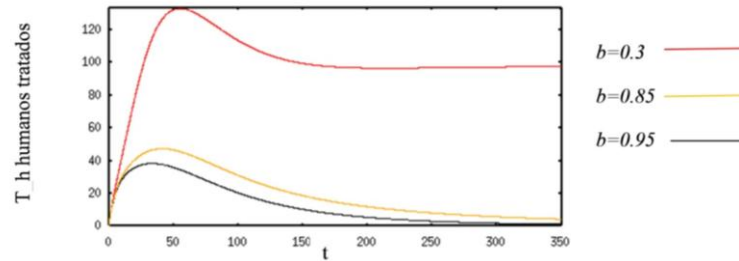


Figura 25: Evolução do número de humanos tratados, $T_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Com o aumento do valor de b os números de humanos infectados, $I_h(t)$, (Figura 23), de humanos infectados vacinados, $V_h(t)$, (Figura 24) e de humanos tratados, $T_h(t)$, (Figura 25) diminui.

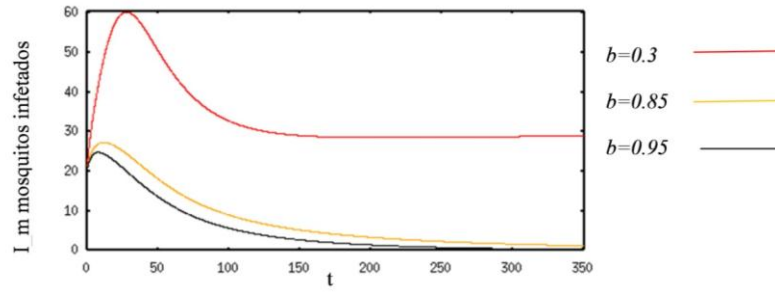


Figura 26: Dinâmica do número de mosquitos infectados, $I_m(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Para a população de mosquitos, observa-se que um aumento de b se traduz numa diminuição do número de mosquitos infectados, $I_m(t)$ (Figura 26).

Foram repetidas as mesmas simulações para variação do parâmetro z . Observa-se um comportamento idêntico das variáveis descritas acima, para um aumento do valor de z .

Os resultados obtidos comprovam a tese de que uma população que tenha uma boa estratégia de proteção tem mais hipóteses de sobrevivência. Era o que se esperava obter do modelo.

4.1.2. VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS Λ_{hi} , Λ_{hj} , p

O parâmetro Λ_{hi} , como já foi referido, é a proporção de indivíduos infectados que entra na população por imigração. Λ_{hj} é a proporção de indivíduos não infectados que entra na população, por nascimentos e por imigração.

Começa-se pela variação do parâmetro Λ_{hj} . Considera-se $\Lambda_{hj} = 0.028$ e $\Lambda_{hi} = 0.05$. Para valores crescentes de Λ_{hj} há um aumento dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, (Figura 27), humanos vacinados, $V_h(t)$, humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, e de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$. Os valores de humanos infectados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infectados, $I_m(t)$, diminuem.

Considerando agora a variação do parâmetro Λ_{hi} . Considera-se $\Lambda_{hi} = 0.005$ e $\Lambda_{hj} = 0.01$. Para valores crescentes de Λ_{hi} verifica-se um aumento dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, (Figura 28), humanos infectados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infectados, $I_m(t)$, uma diminuição dos valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$.

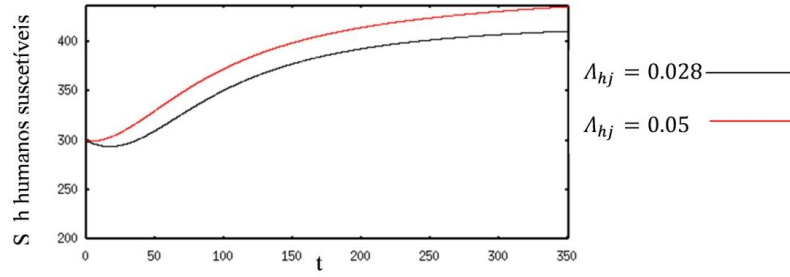


Figura 27: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hj} ($\Lambda_{hj}=0.028$, $\Lambda_{hj}=0.05$).

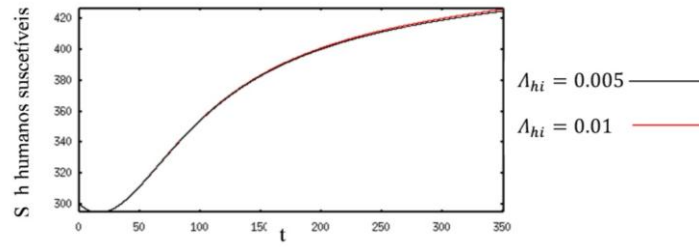


Figura 28: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hi} ($\Lambda_{hi}=0.005$, $\Lambda_{hi}=0.01$).

O parâmetro p , como foi referido anteriormente, é a proporção de indivíduos vacinados com sucesso. Para valores crescentes de p conclui-se que há um aumento dos valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, humanos infetados vacinados, $Y_h(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$. Inversamente para os valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, (Figura 29), humanos infetados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infetados, $I_m(t)$, que, com o aumento dos valores de p , diminuem.

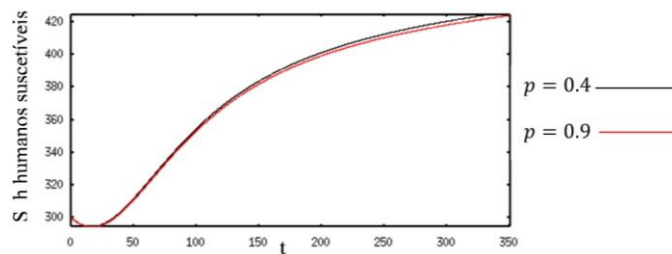


Figura 29: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro p .

4.2. RESULTADOS OBTIDOS PARA O MODELO 2

Nesta seção simula-se o Modelo 2. Os valores dos parâmetros usados nas simulações podem ser consultados na Tabela 3 e as condições iniciais na Tabela 4. Nas Figuras 30, 31 e 32 representa-se a dinâmica das variáveis referentes às populações humana e de mosquitos, para os primeiros 350 dias.

Descrição	Parâmetro	Valor	Referência
Recrutamento de humanos não infetados por nascimentos e imigração	Λ_{hj}	0.05	Estimado
Recrutamento de humanos infetados por imigração	Λ_{hi}	0.01	Estimado
Proporção de vacinados durante o recrutamento	p	0.8	Estimado
Taxa de perda da vacina que induz a imunidade	σ	0.009	[15]
Probabilidade de transmissão de infeção para os seres humanos	β_h	0.5	[28]
Taxa de mordidas dos mosquitos do sexo feminino	c	0.5	[19]
Eficácia de proteção pessoal	b	0.8	Estimado
Cumprimento da proteção pessoal	z	0.6	Estimado
Taxa de recuperação	r_h	0.005	[15]
Taxa de morte induzida	α_h	0.0004	[15]
Taxa de mortalidade natural dos seres humanos	μ_h	0.0000391	[9]
Eficácia da vacina pré-eritrocítica	γ	0.64	[15]
Eficácia da vacina que bloqueia a transmissão	ϵ	0.86	[15]
Período de latência, em dias, para os humanos suscetíveis	τ_h	14	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de recuperação dos humanos vacinados	θ_1	4.1	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de doença ou morte de humanos vacinados	θ_2	0.06	[15]
Taxa de tratamento	κ	0.2	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de recuperação de humanos tratados	δ	8.04	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de doença ou morte de humanos tratados	ν	0.02	[15]
Eficácia da droga na redução da infecciosidade	η	0.86	[15]
Recrutamento de mosquitos não infetados por nascimento e imigração	Λ_{mj}	4.0	Estimado
Recrutamento de mosquitos infetados por imigração	Λ_{mi}	0.5	Estimado
Probabilidade de transmissão de infeção para mosquitos	β_m	0.83	[13]
Taxa de mortalidade natural dos mosquitos	μ_m	0.04	[15]
Período de latência, em dias, dos mosquitos	τ_m	12	[17]
Taxa de mortalidade dos mosquitos devido à presença de parasitas	α_m	0.01	[15]

Tabela 3: Parâmetros utilizados nas simulações numéricas do Modelo 2 e suas interpretações.

Variável	Condições iniciais
$N_h(t)$	450
$S_h(t)$	300
$V_h(t)$	100
$I_h(t)$	25
$Y_h(t)$	5
$T_h(t)$	0
$N_m(t)$	480
$S_m(t)$	430
$I_m(t)$	20

Tabela 4: Condições iniciais utilizadas nas simulações numéricas do Modelo 2.

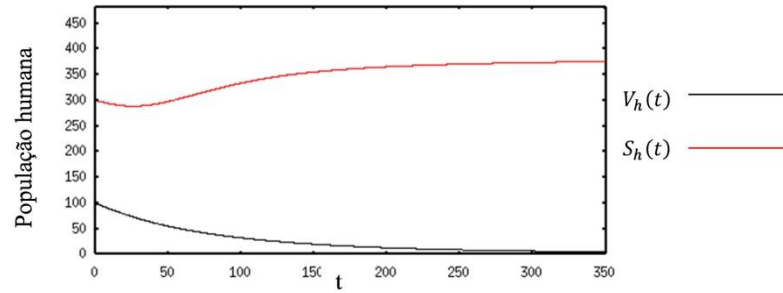


Figura 30: Evolução das variáveis da população humana ($S_h(t)$, $V_h(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 3 e condições iniciais da Tabela 4.

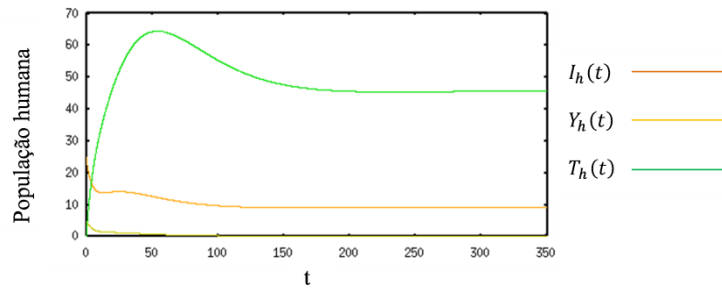


Figura 31: Dinâmica das variáveis da população humana ($I_h(t)$, $Y_h(t)$, $T_h(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 3 e condições iniciais da Tabela 4.

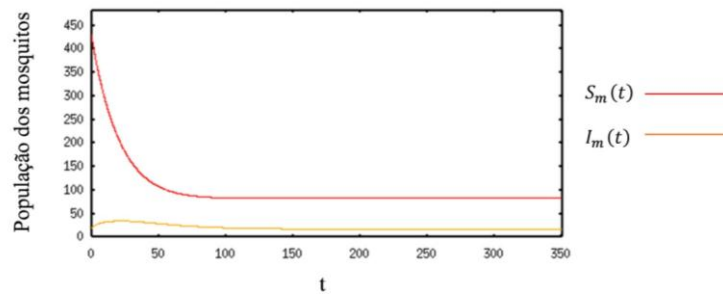


Figura 32: Evolução das variáveis da população dos mosquitos ($S_m(t)$, $I_m(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 3 e condições iniciais da Tabela 4.

4.2.1. VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE PROTEÇÃO, b E z

Neste subcapítulo é avaliado o impacto das estratégias de intervenção para o Modelo 2. Para isso, variam-se os parâmetros z e b . Os restantes valores dos parâmetros são os que se encontram na Tabela 3.

Começa-se pela variação de b . Considera-se $b=0.3$, $b=0.85$ e $b=0.95$.

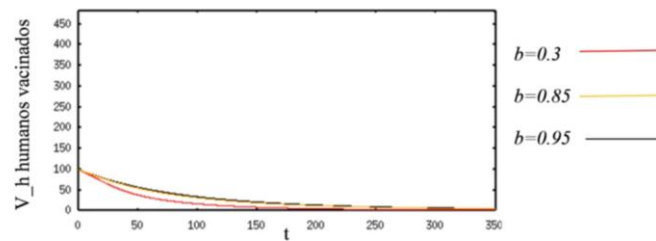


Figura 33: Dinâmica do número de humanos vacinados, $V_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Na Figura 33 observa-se que, para valores crescentes de b , o número de humanos vacinados, $V_h(t)$, aumenta.

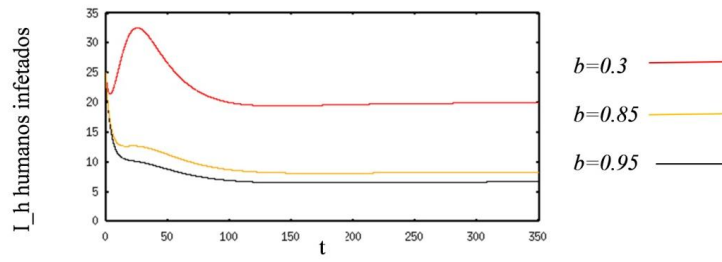


Figura 34: Evolução do número de humanos infectados, $I_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

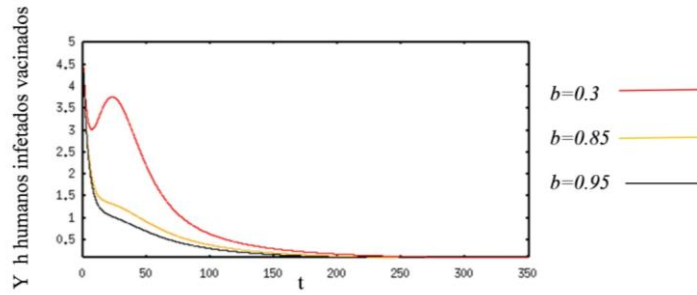


Figura 35: Dinâmica do número de humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

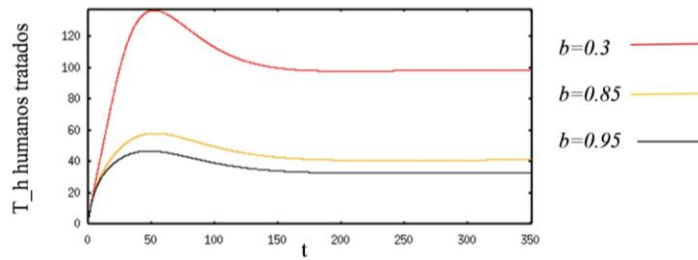


Figura 36: Evolução do número de humanos tratados, $T_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Com o aumento do valor de b os números de humanos infectados, $I_h(t)$, (Figura 34), de humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, (Figura 35) e de humanos tratados, $T_h(t)$, (Figura 36) diminui.

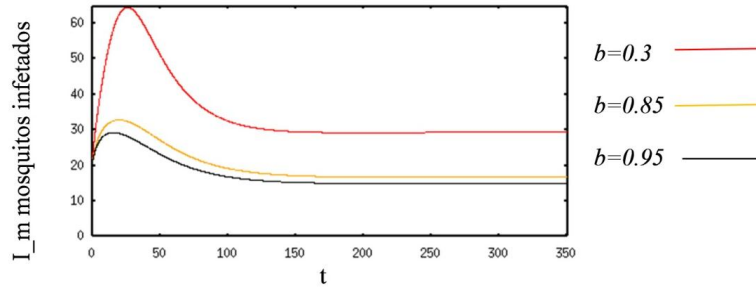


Figura 37: Dinâmica do número de mosquitos infetados, $I_m(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Para a população de mosquitos (Figura 37) conclui-se que com o aumento do valor de b o número de mosquitos infetados, $I_m(t)$, diminui.

De seguida, repetiram-se as simulações numéricas para a variação do parâmetro z , com todos os outros valores fixados (Tabela 3). Conclui-se que o sistema se comporta de forma análoga à variação de b .

Dos resultados obtidos para variação dos parâmetros de proteção b e z , nos Modelos 1 e 2, pode-se concluir que estes modelos se comportam de forma semelhante.

4.2.2. VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS Λ_{hi} , Λ_{hj} , p , Λ_{mi} , Λ_{mj}

Começa-se pela variação do parâmetro Λ_{hj} , que como já foi referido anteriormente, é a taxa de recrutamento de humanos não infetados por nascimentos e imigração. Considera-se $\Lambda_{hj} = 0.028$ e $\Lambda_{hj} = 0.05$. Verificou-se que, para valores crescentes de Λ_{hj} , há um aumento dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 38), humanos vacinados, $V(t)$, humanos infetados vacinados, $Y_h(t)$, e de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$. Há ainda uma diminuição dos valores de humanos infetados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e de mosquitos infetados, $I_m(t)$.

De seguida, varia-se o parâmetro Λ_{hi} , que é a taxa de recrutamento de humanos infetados por imigração. Considera-se $\Lambda_{hi} = 0.005$ e $\Lambda_{hi} = 0.01$. Para valores crescentes de Λ_{hi} conclui-se que os valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 39), humanos infetados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$ e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, aumentam, e o valor de mosquitos infetados, $I_m(t)$, diminui.

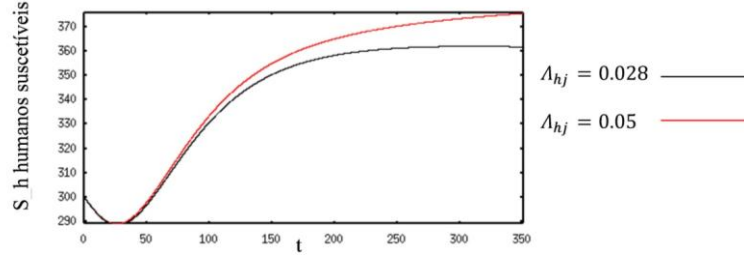


Figura 38: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hj} ($\Lambda_{hj}=0.028$, $\Lambda_{hj}=0.05$).

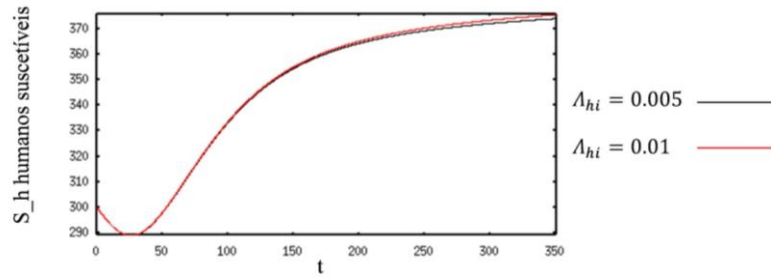


Figura 39: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro Λ_{hi} ($\Lambda_{hi}=0.005$, $\Lambda_{hi}=0.01$).

Para valores crescentes de p , que é a proporção de vacinados durante o recrutamento, verifica-se que há um aumento dos valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$. Há ainda uma diminuição dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 40), humanos infectados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infectados $I_m(t)$.

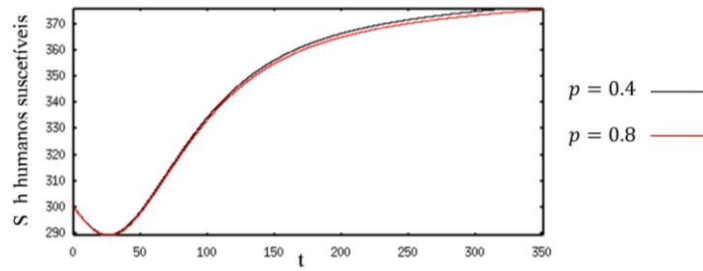


Figura 40: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro p .

Para o Modelo 2 foram variadas também a taxa de recrutamento de mosquitos não infectados por nascimentos e imigração, Λ_{mj} , e a taxa de recrutamento de mosquitos infectados por imigração, Λ_{mi} .

Começa-se pela variação do parâmetro Λ_{mj} . Considera-se $\Lambda_{mj} = 4$ e $\Lambda_{mj} = 6$. Para valores crescentes de Λ_{mj} , os valores de humanos infectados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, e mosquitos infectados, $I_m(t)$, aumentam e os valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 41), de humanos vacinados, $V_h(t)$, e de humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, diminuem.

Considerando agora a variação do parâmetro Λ_{mi} . Faz-se $\Lambda_{mi} = 0.5$ e $\Lambda_{mi} = 2$. Para valores crescentes de Λ_{mi} , há um aumento dos valores de humanos infectados, $I_h(t)$, humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infectados, $I_m(t)$, e uma diminuição dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 42), humanos vacinados, $V_h(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$.

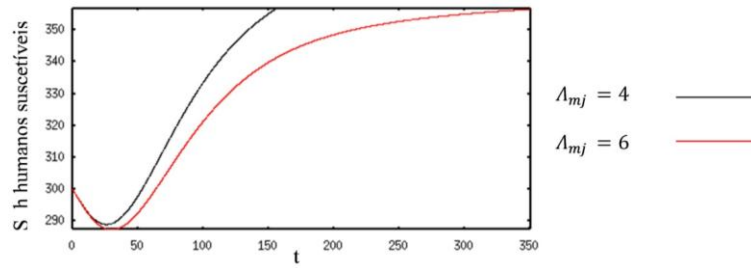


Figura 41: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro Λ_{mj} ($\Lambda_{mj} = 4$, $\Lambda_{mj} = 6$).

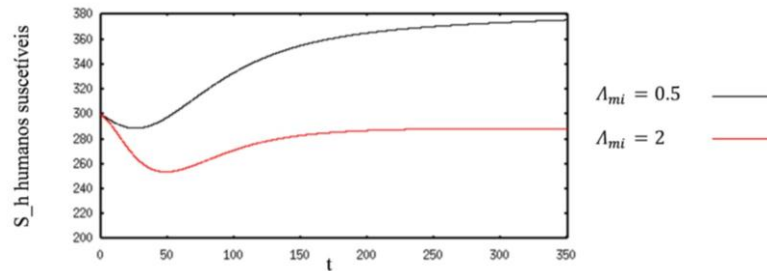


Figura 42: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro Λ_{mi} ($\Lambda_{mi} = 0.5$, $\Lambda_{mi} = 2$).

4.3. RESULTADOS OBTIDO PARA O MODELO 3

Nesta seção simula-se o Modelo 3. Os valores dos parâmetros usados nas simulações podem ser consultados na Tabela 5 e as condições iniciais na Tabela 6. Nas Figuras 43, 44

e 45 observa-se a dinâmica das variáveis associadas às duas populações, humanos e mosquitos, para, aproximadamente, 350 dias.

Descrição	Parâmetro	Valor	Referência
Recrutamento de humanos por nascimentos e imigração	Λ_h	0.05	Estimado
Proporção de vacinados durante o recrutamento	p	0.4	[15]
Taxa de perda da vacina que induz a imunidade	σ	0.009	[15]
Probabilidade de transmissão de infecção da malária para os seres humanos	β_h	0.5	[28]
Probabilidade de transmissão de infecção da SIDA aos seres humanos	β_{hiv}	0.0005	Estimado
Taxa de mordidas dos mosquitos do sexo feminino	c	0.5	[19]
Eficácia de proteção pessoal	b	0.85	Estimado
Cumprimento da proteção pessoal	z	0.9	Estimado
Taxa de recuperação de indivíduos infetados com a malária	r_h	0.005	[15]
Taxa de morte induzida pela malária	α_h	0.0004	[15]
Taxa de morte induzida pela malária ou pela SIDA	α_{h1}	0.004	Estimado
Taxa de morte induzida pela SIDA	α_{h2}	0.0004	Estimado
Taxa de mortalidade natural dos seres humanos	μ_h	0.0000391	[9]
Eficácia da vacina pré-eritrocítica	γ	0.64	[15]
Taxa de recuperação da infecção por malária por indivíduos duplamente infetados com malária e SIDA	ϕ	0.002	[48]
Parâmetro que mede o aumento previsto na suscetibilidade da infecção por malária, como resultado de infecção pela SIDA	ϑ	1.002	[48]
Eficácia da vacina que bloqueia a transmissão	ϵ	0.86	[15]
Período de latência, em dias, para os humanos suscetíveis	τ_h	14	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de recuperação dos humanos vacinados	θ_1	4.1	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de doença ou morte de humanos vacinados	θ_2	0.06	[15]
Taxa de tratamento	κ	0.2	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de recuperação de humanos tratados	δ	8.04	[15]
Parâmetro que modifica a taxa de doença ou morte de humanos tratados	ν	0.02	[15]
Eficácia da droga na redução da infecciosidade	η	0.86	[15]
Recrutamento de mosquitos por nascimento e imigração	Λ_m	6.0	[15]
Probabilidade de transmissão de infecção para mosquitos	β_m	0.83	[13]
Taxa de mortalidade natural dos mosquitos	μ_m	0.04	[15]
Período de latência, em dias, dos mosquitos	τ_m	12	[17]
Taxa de mortalidade dos mosquitos devido à presença de parasitas	α_m	0.01	[15]

Tabela 5: Parâmetros do Modelo 3 utilizados nas simulações numéricas e suas interpretações.

Variável	Condições iniciais
$N_h(t)$	450
$S_h(t)$	300
$V_h(t)$	100
$I_h(t)$	5
$I_{mhiv}(t)$	5
$I_{hiv}(t)$	5
$Y_h(t)$	5
$T_h(t)$	0
$N_m(t)$	480
$S_m(t)$	430
$I_m(t)$	20

Tabela 6: Condições iniciais utilizadas nas simulações numéricas do Modelo 3.

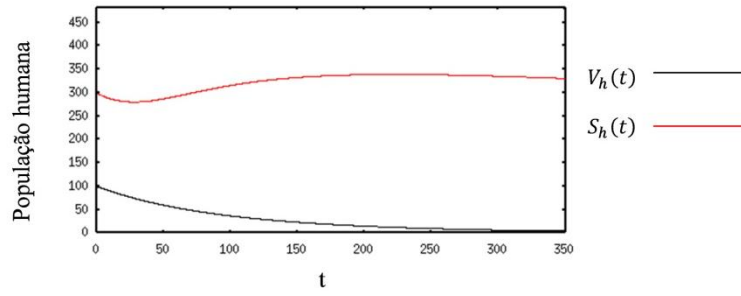


Figura 43: Evolução das variáveis da população humana ($V_h(t)$, $S_h(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 5 e condições iniciais da Tabela 6.

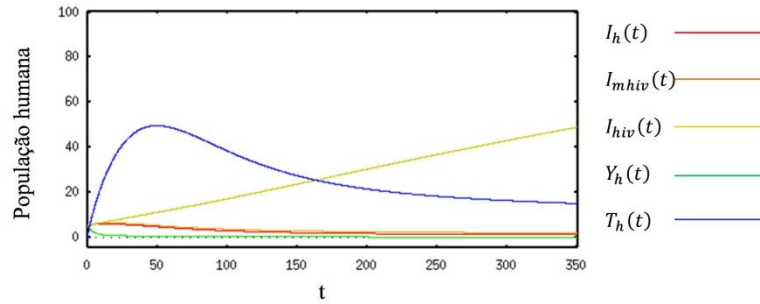


Figura 44: Dinâmica das variáveis da população humana ($I_h(t)$, $I_{mhiv}(t)$, $I_{hiv}(t)$, $Y_h(t)$, $T_h(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 5 e condições iniciais da Tabela 6.

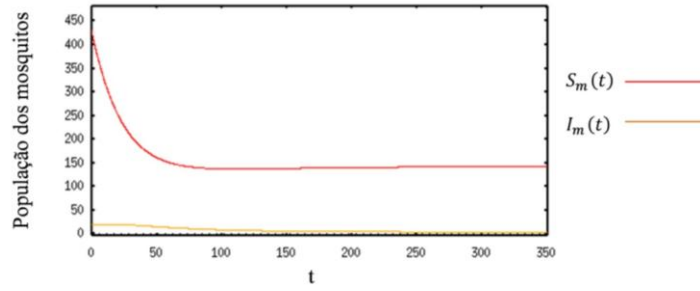


Figura 45: Evolução das variáveis da população dos mosquitos ($S_m(t)$, $I_m(t)$) para valores dos parâmetros da Tabela 5 e condições iniciais da Tabela 6.

4.3.1. VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE PROTEÇÃO, b E z

Nesta seção é avaliado o impacto das estratégias de intervenção para o Modelo 3. Para isso, variam-se os parâmetros b e z . Os restantes valores dos parâmetros são os que se encontram na Tabela 5.

Começa-se pela variação de b . Considera-se $b=0.3$, $b=0.85$ e $b=0.95$.

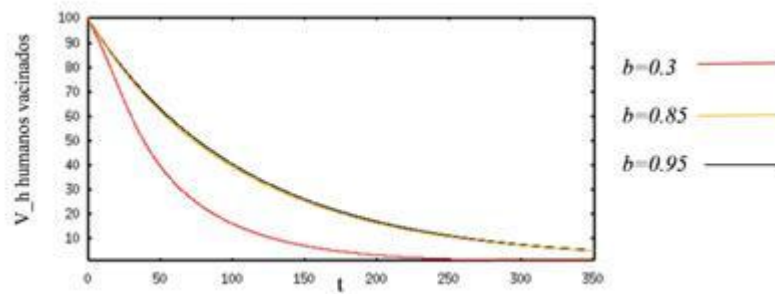


Figura 46: Dinâmica do número de humanos vacinados, $V_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Na Figura 46 observa-se que, para valores crescentes de b , o número de humanos vacinados, $V_h(t)$, aumenta.

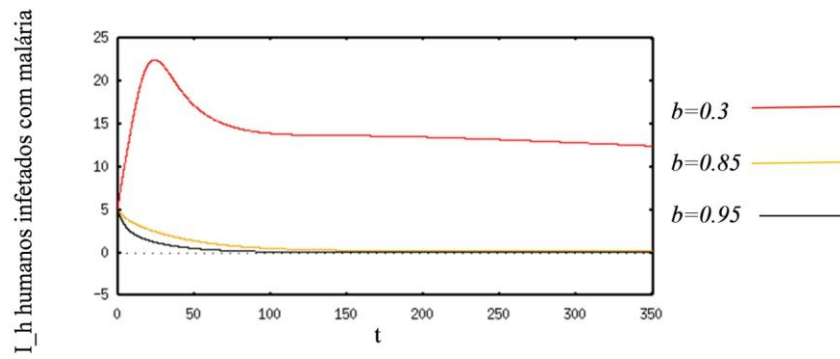


Figura 47: Evolução do número de humanos infectados com malária, $I_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

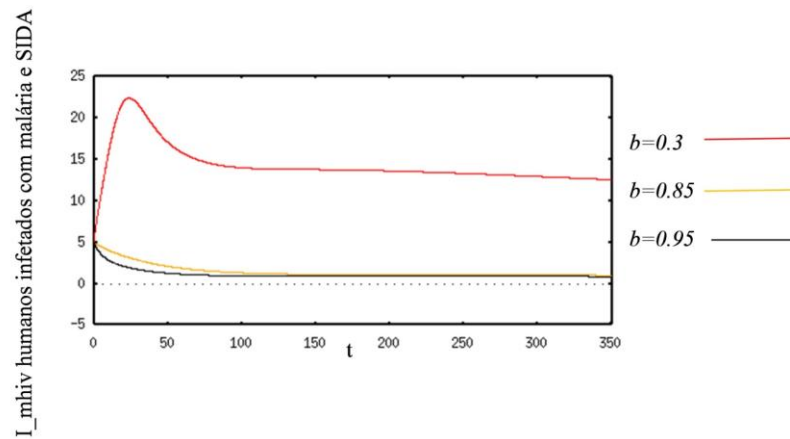


Figura 48: Dinâmica do número de humanos infectados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

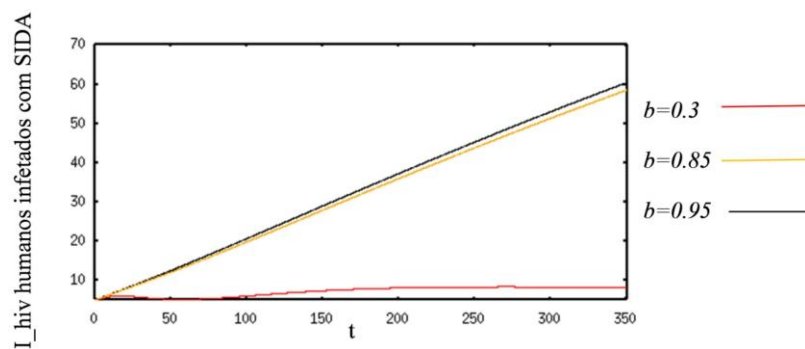


Figura 49: Evolução do número de humanos infectados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Com o aumento do valor de b os números de humanos infectados com malária, $I_h(t)$ (Figura 47), e de humanos infectados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (Figura 48), diminui. Pelo contrário o número de humanos infectados com SIDA, $I_{hiv}(t)$ (Figura 49), aumenta.

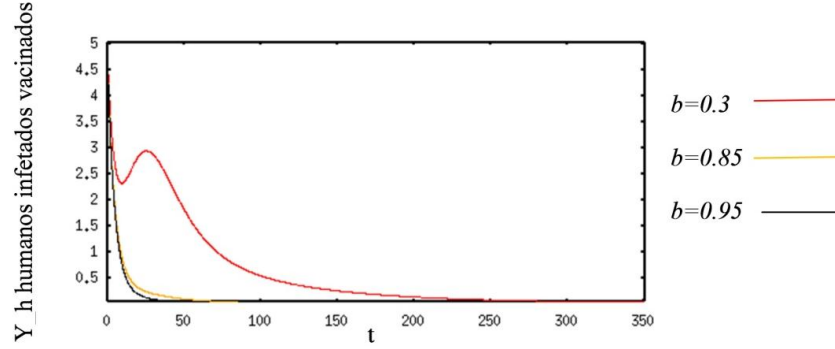


Figura 50: Dinâmica do número de humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

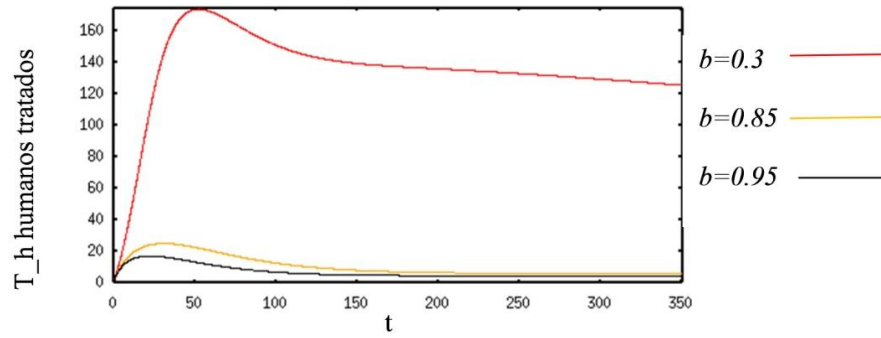


Figura 51: Evolução do número de humanos tratados, $T_h(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Com o aumento do valor de b os números de humanos infectados vacinados, $Y_h(t)$, (Figura 50) e de humanos tratados, $T_h(t)$, (Figura 51) diminui.

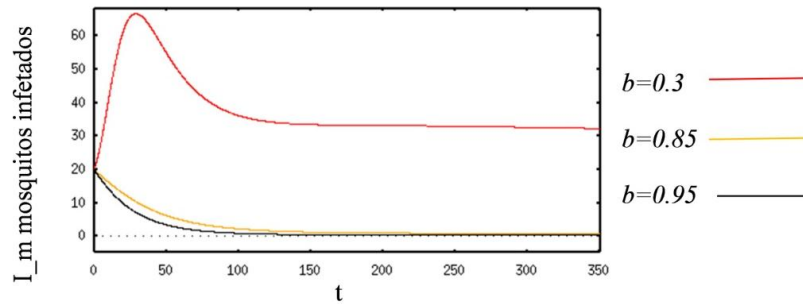


Figura 52: Dinâmica do número de mosquitos infectados, $I_m(t)$, para variação do parâmetro b ($b=0.3$, $b=0.85$, $b=0.95$).

Para a população de mosquitos (Figura 52) conclui-se que, com o aumento do valor de b , o número de mosquitos infetados, $I_m(t)$, diminui.

De seguida, repetiram-se tal como anteriormente, as simulações numéricas para a variação do parâmetro z , com todos os outros valores fixados (Tabela 5). Conclui-se que o sistema se comporta de forma análoga à variação de b .

Dos resultados obtidos para variação dos parâmetros b e z , nos Modelos 1, 2 e 3, pode-se concluir que estes modelos se comportam de forma semelhante.

4.3.2. VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS β_{hiv} , α_{h1} , α_{h2} , ϑ E Φ

Começa-se pela variação de β_{hiv} , que é a probabilidade de transmissão de infeção da SIDA aos seres humanos. Considera-se $\beta_{hiv} = 0.0005$ e $\beta_{hiv} = 0.002$. Verificou-se que, para valores crescentes de β_{hiv} , há um aumento dos valores de humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e de mosquitos infetados, $I_m(t)$. Há também uma diminuição dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 53), humanos vacinados, $V(t)$, humanos infetados com malária, $I_h(t)$, e de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$.

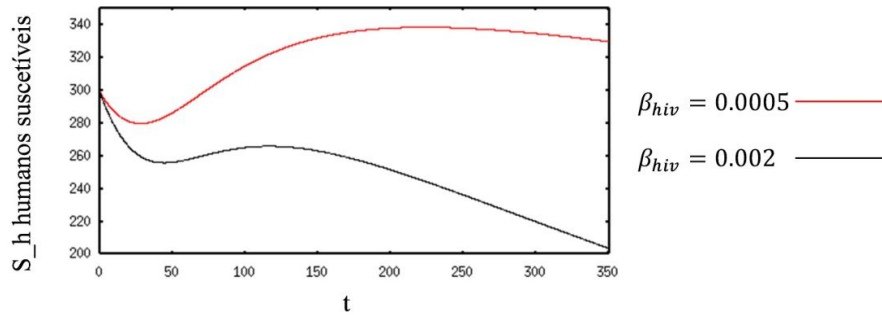


Figura 53: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro β_{hiv} ($\beta_{hiv} = 0.0005$, $\beta_{hiv} = 0.002$).

Considerando agora a variação do parâmetro α_{h1} , que é a taxa de morte induzida pela malária ou pela SIDA. Faz-se $\alpha_{h1} = 0.004$ e $\alpha_{h1} = 0.01$. Para valores crescentes de α_{h1} , há um aumento dos valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, e uma diminuição dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 54), humanos infetados com malária, $I_h(t)$, humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infetados, $I_m(t)$.

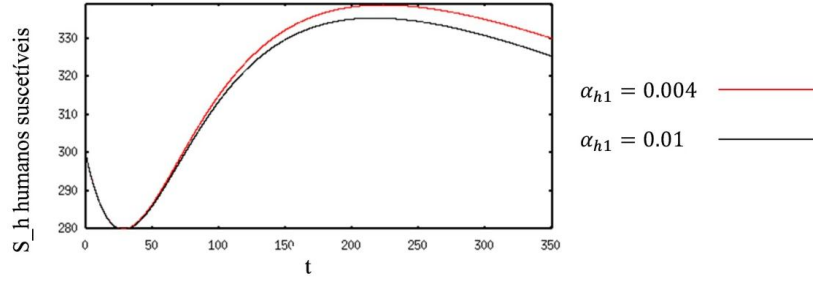


Figura 54: Dinâmica do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro α_{h1} ($\alpha_{h1} = 0.004$, $\alpha_{h1} = 0.01$).

De seguida considera-se a variação do parâmetro α_{h2} , que é a taxa de morte induzida pela SIDA. Faz-se $\alpha_{h2} = 0.0004$ e $\alpha_{h2} = 0.002$. Para valores crescentes de α_{h2} , há um aumento dos valores de humanos infetados com malária, $I_h(t)$, humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infetados, $I_m(t)$, e há uma diminuição dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 55), humanos vacinados, $V_h(t)$, humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$.

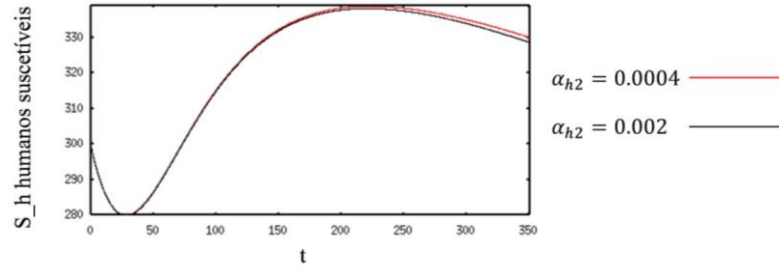


Figura 55: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro α_{h2} ($\alpha_{h2} = 0.0004$, $\alpha_{h2} = 0.002$).

Variando agora o parâmetro ϑ , que é o parâmetro que mede o aumento previsto na suscetibilidade da infeção por malária, como resultado de infeção pela SIDA. Considera-se $\vartheta = 1.002$ e $\vartheta = 3$. Para valores crescentes de ϑ , há um aumento dos números de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 56), e de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, e uma diminuição dos números de humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, de humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e de mosquitos infetados, $I_m(t)$.

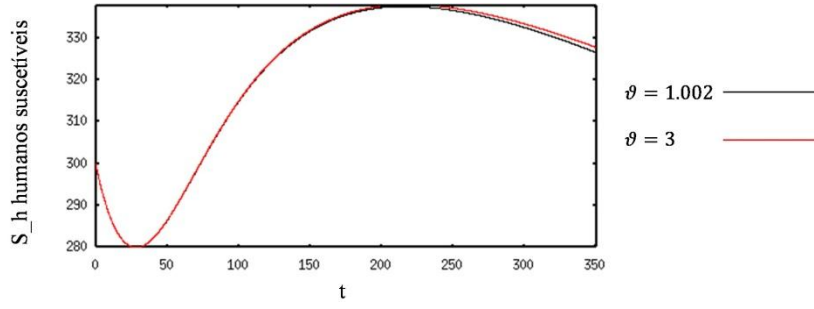


Figura 56: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro ϑ ($\vartheta = 1.002$, $\vartheta = 3$).

Por fim, consideramos a variação do parâmetro ϕ , que é a taxa de recuperação da infecção por malária por indivíduos duplamente infetados com malária e com SIDA. Considera-se $\phi = 0.002$ e $\phi = 0.01$. Para valores crescentes de ϕ , há um aumento dos valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$ e uma diminuição dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$ (Figura 57), humanos infetados com malária, $I_h(t)$, humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infetados, $I_m(t)$.

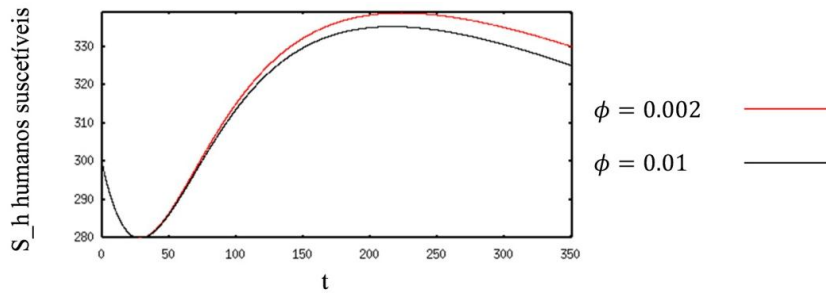


Figura 57: Evolução do número de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, para variação do parâmetro ϕ ($\phi = 0.002$, $\phi = 0.01$).

4.4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS

Para o primeiro modelo proposto neste trabalho, Modelo 1, foi acrescentada a proporção de indivíduos infetados que entra na classe dos humanos infetados por imigração ao modelo estudado em [15]. O Modelo 2, é uma atualização do Modelo 1, ao qual foi adicionada a proporção de mosquitos infetados que imigram para a população de mosquitos. Neste trabalho, propõem-se também um modelo para a co-infecção de malária e de SIDA, Modelo

3. Este modelo é baseado no Modelo Init [15], ao qual se acrescentam as equações diferenciais ordinárias que representam a dinâmica de transmissão da SIDA.

Simulam-se o Modelo 1, para variações nos parâmetros Λ_{hj} , Λ_{hi} , p , b , z e o Modelo 2 para variações dos parâmetros Λ_{hj} , Λ_{hi} , p , b , z , Λ_{mj} , Λ_{mi} . No estudo do Modelo 3 efetuam-se variações nos parâmetros b , z , β_{hiv} , Φ , ϑ , α_{h1} e α_{h2} .

Para valores crescentes dos parâmetros de proteção b e z verifica-se, para os Modelos 1 e 2, que há um aumento do valor de humanos vacinados, $V_h(t)$, e uma diminuição dos valores dos humanos infetados, $I_h(t)$, humanos infetados vacinados, $Y_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e dos mosquitos infetados, $I_m(t)$. Estes são resultados satisfatórios dado que, com o aumento dos parâmetros de proteção, espera-se que o número de indivíduos infetados, $I_h(t)$, diminua, tendo como consequência a diminuição do número de mosquitos infetados, $I_m(t)$. O mesmo se verifica no modelo proposto por [15]. Para o Modelo 3 os resultados também são aceitáveis uma vez que, para valores crescentes dos parâmetros b e z , verifica-se um aumento dos valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, e de humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, e uma diminuição dos valores de humanos infetados com malária, $I_h(t)$, humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, humanos infetados vacinados, $Y_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e de mosquitos infetados, $I_m(t)$.

Para valores crescentes dos parâmetros Λ_{hj} , que é a taxa de recrutamento de humanos não infetados por nascimentos e imigração, e p , que é a proporção de vacinados durante o recrutamento, não existem diferenças nos resultados que se obtiveram dos Modelos 1 e 2. Os resultados obtidos para ambos os casos são satisfatórios, uma vez que, para valores crescentes do parâmetro Λ_{hj} , há um aumento dos números de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, humanos vacinados, $V_h(t)$, e de humanos infetados vacinados, $Y_h(t)$, e uma diminuição dos números de humanos infetados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$ e mosquitos infetados, $I_m(t)$. Para valores crescentes do parâmetro p verifica-se, como seria de esperar, um aumento dos números de humanos vacinados, $V_h(t)$, e de humanos infetados vacinados, $Y_h(t)$. Tal como para valores crescentes do parâmetro Λ_{hj} , há uma diminuição dos números de humanos infetados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$ e mosquitos infetados, $I_m(t)$.

Para valores crescentes do parâmetro Λ_{hi} , que é a taxa de recrutamento de humanos infetados por imigração, há diferenças entre os dois modelos (Modelos 1 e 2). Os números de humanos vacinados, $V_h(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, diminuem para o Modelo 1 e aumentam para o Modelo 2. O número de mosquitos infetados, $I_m(t)$, aumenta para o Modelo 1 e diminui para o Modelo 2. Este comportamento assume-se que seja provocado pela introdução de mosquitos infetados por imigração no Modelo 2. O aumento de humanos infetados, $I_h(t)$, não se traduz num aumento de mosquitos infetados, $I_m(t)$.

Para o Modelo 2 foram ainda efetuadas simulações para a variação dos parâmetros Λ_{mj} , que é a taxa de recrutamento de mosquitos não infetados por nascimentos e imigração, e Λ_{mi} que é a taxa de recrutamento de mosquitos infetados por imigração. O valor de humanos infetados vacinados, $Y_h(t)$, diminui para valores crescentes de Λ_{mj} e aumenta para valores crescentes de Λ_{mi} . No caso do número de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, este aumenta para valores crescentes de Λ_{mj} e diminui para valores crescentes de Λ_{mi} . Estes resultados são razoáveis uma vez que para valores crescentes do parâmetro Λ_{mj} , há um aumento do número de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, de humanos infetados, $I_h(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e de mosquitos infetados, $I_m(t)$, e uma diminuição de humanos vacinados, $V(t)$, e de humanos infetados vacinados, $Y(t)$. Para valores crescentes do parâmetro Λ_{mi} , devido ao facto do número de mosquitos infetados, $I_m(t)$, aumentar muito, isto traduz-se numa diminuição do número de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$ e um aumento de humanos infetados vacinados, $Y(t)$.

Para o Modelo 3, para valores crescentes do parâmetro β_{hiv} , que é a probabilidade de transmissão de infeção da SIDA aos seres humanos, observam-se resultados satisfatórios. Há um aumento dos humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, dos humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, dos humanos tratados, $T_h(t)$, e dos mosquitos infetados, $I_m(t)$, e uma diminuição dos números de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, humanos vacinados, $V(t)$, humanos infetados com malária, $I_h(t)$, e de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$.

Para valores crescentes de Φ , que é taxa de recuperação da infeção por malária por indivíduos duplamente infetados com malária e SIDA, observa-se um aumento dos valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, e uma diminuição dos valores de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, humanos infetados com malária, $I_h(t)$, humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$,

humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infetados, $I_m(t)$. Estes resultados são satisfatórios, pois valores crescentes de Φ implicam um aumento do número de humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, e uma diminuição dos valores de humanos infetados com malária, $I_h(t)$ e de humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$.

Considera-se também valores crescentes de ϑ , que mede o aumento previsto na suscetibilidade da infeção por malária. Para valores crescentes de ϑ , obteve-se resultados aceitáveis, pois há um aumento dos números de humanos suscetíveis, $S_h(t)$, e de mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, e uma diminuição dos números de humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infetados, $I_m(t)$.

Por fim, foram efetuadas simulações para a variação dos parâmetros α_{h1} , que é a taxa de morte induzida pela malária e pela SIDA e α_{h2} , que é a taxa de morte induzida pela SIDA. Os valores de humanos vacinados, $V_h(t)$, e mosquitos suscetíveis, $S_m(t)$, aumentam para valores crescentes de α_{h1} e diminuem para valores crescentes de α_{h2} . Por últimos, os valores de humanos infetados com malária, $I_h(t)$, humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, humanos tratados, $T_h(t)$, e mosquitos infetados, $I_m(t)$ diminuem para valores crescentes de α_{h1} e aumentam para valores crescentes de α_{h2} . Os resultados são plausíveis, uma vez que um aumento de α_{h1} provoca a diminuição dos valores de humanos infetados com malária, $I_h(t)$, humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$, e de humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$. Um aumento de α_{h2} traduz-se na diminuição do número de humanos infetados com SIDA, $I_{hiv}(t)$, e um aumento dos números de humanos infetados com malária, $I_h(t)$, e de humanos infetados com malária e com SIDA, $I_{mhiv}(t)$.

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho estudam-se modelos matemáticos de transmissão de doenças epidemiológicas. Começa-se por rever a literatura sobre este assunto. De seguida propõem-se três modelos (Modelos 1, 2 e 3) para a transmissão da malária, sendo o último para a transmissão conjunta da malária e da SIDA. Os três modelos são baseados no modelo proposto em [15].

5.1. PRINCIPAIS RESULTADOS

Para os Modelos 1 e 2 analisa-se a variação dos números de reprodução com a taxa de tratamento. Pela observação dos gráficos, verifica-se que a vacinação pode retardar o desenvolvimento da malária numa comunidade, enquanto o tratamento pode aumentar o desenvolvimento da epidemia, a menos que drogas terapêuticas impeçam que os humanos tratados infetem os mosquitos.

Estuda-se a dinâmica dos Modelos 1 e 2 para variação dos parâmetros de proteção pessoal. Para valores crescentes dos parâmetros de proteção pessoal, há uma diminuição do número de humanos infetados, de humanos tratados e de mosquitos infetados. Para o Modelo 3, repete-se o mesmo estudo. Para valores crescentes dos parâmetros de proteção pessoal, há uma diminuição do número de humanos infetados com malária e dos humanos

infetados com malária e SIDA. Por outro lado, o número de humanos infetados apenas com a SIDA aumenta. Estes são resultados satisfatórios dado que com o aumento dos parâmetros de proteção, espera-se que o número de indivíduos infetados diminua, tendo como consequência a diminuição do número de mosquitos infetados. O mesmo se verifica no modelo proposto por [15]. Para valores crescentes da taxa de recrutamento de humanos infetados por imigração, há diferenças entre os dois modelos (Modelos 1 e 2). Os números de humanos vacinados e mosquitos suscetíveis diminuem para o Modelo 1 e aumentam para o Modelo 2. O número de mosquitos infetados aumenta para o Modelo 1 e diminui para o Modelo 2. Este comportamento assume-se que seja provocado pela introdução de mosquitos infetados por imigração no Modelo 2. O aumento de humanos infetados não se traduz num aumento de mosquitos infetados. Estes resultados são plausíveis. No caso do Modelo 2 para valores crescentes da taxa de recrutamento de mosquitos infetados por imigração, os resultados obtidos são satisfatórios, pois observa-se um aumento dos números de humanos infetados, de humanos tratados e de mosquitos infetados. Para o Modelo 3 para valores crescentes da probabilidade de transmissão de infeção da SIDA aos seres humanos, os resultados também são aceitáveis, pois obteve-se um aumento dos valores de humanos infetados com SIDA e uma diminuição de humanos infetados com malária. Valores crescentes da taxa de recuperação da infeção por malária por indivíduos duplamente infetados com malária e SIDA, provoca um aumento do valor de humanos infetados com SIDA e uma diminuição dos valores de humanos infetados com malária e de humanos infetados com malária e com SIDA. Sendo estes também resultados razoáveis. Com o aumento do parâmetro que mede o aumento previsto na suscetibilidade da infeção por malária, os resultados também são aceitáveis, porque há um aumento dos números de humanos suscetíveis e de mosquitos suscetíveis, e uma diminuição dos números de humanos infetados com malária e com SIDA, humanos infetados com SIDA, humanos tratados e mosquitos infetados.

5.2. CONTRIBUIÇÕES

Com os modelos apresentados neste trabalho conseguimos uma melhor aproximação do modelo apresentado em [15] à dinâmica real da transmissão da malária, entre populações heterogêneas, dado que humanos infectados também podem imigrar assim como os mosquitos infectados (estes últimos num curto espaço físico, em zonas fronteiriças). Também pensamos ter uma aproximação à dinâmica real da co-infecção da malária e da SIDA, entre populações heterogêneas.

5.3. LIMITAÇÕES

A limitação maior a estudos deste tipo é a falta de dados reais para comparar com os resultados dos modelos teóricos. Por este motivo, partiu-se de um modelo já conhecido e aceite na literatura para a transmissão de uma doença conhecida e introduziram-se alterações que se pensam ser relevantes.

5.4. TRABALHO FUTURO

O ideal para trabalho futuro seria continuar a desenvolver modelos de transmissão da malária e da SIDA e comparar os resultados das suas simulações com dados reais. Haveria, com certeza, alterações a serem feitas a nível dos valores de certos parâmetros, como por exemplo, a probabilidade de transmissão de infeção da SIDA aos seres humanos, que será diferente de país para país. O que se poderá fazer, num futuro próximo, será estudar modelos de transmissão de outras doenças infecciosas.

Apêndice A

Demonstração do Teorema 7:

Para estudar a estabilidade local do ponto de equilíbrio livre de doença definiu-se

$$x_1(t) = N_h(t) - N_h^0, \quad x_2(t) = S_h(t) - S_h^0, \quad x_3(t) = V_h(t) - V_h^0, \quad x_4(t) = I_h(t), \quad x_5(t) = Y_h(t), \\ x_6(t) = T_h(t), \quad x_7(t) = N_m(t) - N_m^0, \quad x_8(t) = S_m(t) - S_m^0, \quad x_9(t) = I_m(t)$$

e

$$a_1 = \frac{S_h^0}{N_h^0} = \frac{(1-p)(\sigma+\mu_h)\Lambda_{hj}+\sigma p\Lambda_{hj}}{(\sigma+\mu_h)(\Lambda_{hi}+\Lambda_{hj})}, \quad a_2 = \frac{V_h^0}{N_h^0} = \frac{p\mu_h\Lambda_{hj}}{(\sigma+\mu_h)(\Lambda_{hi}+\Lambda_{hj})}, \quad a_3 = \frac{S_m^0}{N_h^0} = \frac{\mu_h\Lambda_{mj}}{\mu_m(\Lambda_{hi}+\Lambda_{hj})}$$

De seguida apresenta-se o sistema linearizado do modelo (3.4) sobre o ponto de equilíbrio livre de doença P^0 (3.12). Neste sistema excluem-se os termos não lineares:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -\alpha_h(x_4(t) + (1 - \theta_2)x_5(t) + (1 - v)x_6(t)) - \mu_h x_1(t) \\ \frac{dx_2}{dt} &= -\beta_h c(1 - bz)a_1 x_9(t) + r_h(x_4(t) + \theta_1 x_5(t) + \delta x_6(t)) + \sigma x_3(t) - \mu_h x_2(t) \\ \frac{dx_3}{dt} &= -\beta_h c(1 - bz)(1 - \gamma)a_2 x_9(t) - (\sigma + \mu_h)x_3(t) \\ \frac{dx_4}{dt} &= \beta_h c(1 - bz)a_1 x_9(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)x_4(t) + \Lambda_{hi} \\ \frac{dx_5}{dt} &= \beta_h c(1 - bz)(1 - \gamma)a_2 x_9(t - \tau_h)e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)x_5(t) \\ \frac{dx_6}{dt} &= \kappa(x_4(t) + x_5(t)) - (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)x_6(t) \\ \frac{dx_7}{dt} &= -\alpha_m x_9(t) - \mu_m x_7(t) \\ \frac{dx_8}{dt} &= -\beta_m c(1 - bz)a_3(x_4(t) + (1 - \epsilon)x_5(t) + (1 - \eta)x_6(t)) - \mu_m x_8(t) \\ \frac{dx_9}{dt} &= \beta_m c(1 - bz)a_3(x_4(t - \tau_m) + (1 - \epsilon)x_5(t - \tau_m) + (1 - \eta)x_6(t - \tau_m))e^{-\mu_m \tau_m} \\ &\quad - (\mu_m + \alpha_m)x_9(t) \end{aligned}$$

(3.28)

A matriz jacobina correspondente ao sistema (3.28) é a seguinte [5]:

$$\begin{bmatrix} -\mu_h & 0 & 0 & -\alpha_h & -\alpha_h(1-\theta_2) & -\alpha_h(1-\nu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_h & \sigma & r_h & r_h\theta_1 & r_h\delta & 0 & 0 & -\beta_h c(1-bz)a_1 \\ 0 & 0 & -(\sigma+\mu_h) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_h c(1-bz)(1-\gamma)a_2 \\ 0 & 0 & 0 & -(k+r_h+\alpha_h+\mu_h) & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_h c(1-bz)a_1 e^{\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(k+\theta_1 r_h+(1-\theta_2)\alpha_h+\mu_h) & 0 & 0 & 0 & \beta_h c(1-bz)(1-\gamma)a_2 e^{\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ 0 & 0 & 0 & k & k & -(\delta r_h+(1-\nu)\alpha_h+\mu_h) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_m & 0 & -\alpha_m \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_m c(1-bz)a_3 & -\beta_m c(1-bz)(1-\varepsilon)a_3 & -\beta_m c(1-bz)(1-\eta)a_3 & 0 & -\mu_m & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_m c(1-bz)a_3 e^{\tau_m(\lambda+\mu_m)} & \beta_m c(1-bz)(1-\varepsilon)a_3 e^{\tau_m(\lambda+\mu_m)} & \beta_m c(1-bz)(1-\eta)a_3 e^{\tau_m(\lambda+\mu_m)} & 0 & 0 & -(\mu_m+\alpha_m) \end{bmatrix}$$

A mesma matriz é obtida para o caso do sistema (3.5), dado que as diferenças destes sistemas assumem-se constantes. Logo a demonstração do *Teorema 7* pode ser feita em simultâneo para os Modelos 1 e 2.

Desta matriz obtêm-se imediatamente os seguintes valores próprios: $-\mu_h$, $-\mu_h$, $-(\sigma+\mu_h)$, $-\mu_m$ e $-\mu_m$.

Falta apenas determinar os valores próprios da matriz 4×4 seguinte:

$$\begin{bmatrix} -(k+r_h+\alpha_h+\mu_h) & 0 & 0 & \beta_h c(1-bz)a_1 e^{-\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ 0 & -(k+\theta_1 r_h+(1-\theta_2)\alpha_h+\mu_h) & 0 & \beta_h c(1-bz)a_2(1-\gamma) e^{-\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ k & k & -(\delta r_h+(1-\nu)\alpha_h+\mu_h) & 0 \\ \beta_m c(1-bz)a_3 e^{-\tau_m(\lambda+\mu_m)} & \beta_m c(1-bz)a_3(1-\varepsilon) e^{-\tau_m(\lambda+\mu_m)} & \beta_m c(1-bz)a_3(1-\eta) e^{-\tau_m(\lambda+\mu_m)} & -(\mu_m+\alpha_m) \end{bmatrix}$$

Os valores próprios de uma matriz genérica:

$$\begin{bmatrix} A & 0 & 0 & B \\ 0 & C & 0 & D \\ k & k & E & 0 \\ F & G & H & I \end{bmatrix}$$

São obtidos a partir da sua equação característica, dada por:

$$\lambda^4 - \lambda^3(A + C + E + I) + \lambda^2(A * C + A * E - B * F + C * E + A * I - D * G + C * I + E * I) - \lambda(A * C * E - B * C * F - A * D * G + A * C * I - B * E * F + A * E * I - D * E * G + C * E * I + B * H * k + D * H * k) - A * D * E * G - B * C * E * F + B * C * H * k + A * D * H * k + A * C * E * I = 0$$

Substituindo $A = -(k + r_h + \alpha_h + \mu_b)$, $B = \beta_h c(1 - bz)a_1 e^{-\tau_h(\lambda + \mu_h)}$, $C = -(k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_b)$, $D = \beta_h c(1 - bz)a_2(1 - \gamma)e^{-\tau_h(\lambda + \mu_h)}$, $E = -(\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_b)$, $F = \beta_m c(1 - bz)a_3 e^{-\tau_m(\lambda + \mu_m)}$, $G = \beta_m c(1 - bz)a_3(1 - \varepsilon)e^{-\tau_m(\lambda + \mu_m)}$, $H = \beta_m c(1 - bz)a_3(1 - \eta)e^{-\tau_m(\lambda + \mu_m)}$, $I = -(\mu_m + \alpha_m)$ e simplificando obtém-se:

$$\lambda^4 + F_1 \lambda^3 + F_2 \lambda^2 + F_4 \lambda + F_6 = (F_3 \lambda^2 + F_5 \lambda + F_6 R_{(NV, V, NVT, VT)}) e^{-\lambda(\tau_h + \tau_m)} \quad (3.29)$$

onde

$$\begin{aligned} F_1 &= (\mu_m + \alpha_m) + 2k + r_h + \alpha_h + 3\mu_h + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \delta r_h + (1 - v)\alpha_h \\ F_2 &= (k + r_h + \alpha_h + \mu_h)(k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h) + (\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h) + (2k + r_h + \alpha_h + 2\mu_h + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h) + (\mu_m + \alpha_m)(2k + r_h + \alpha_h + 3\mu_h + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \delta r_h + (1 - v)\alpha_h) \\ F_3 &= (\mu_m + \alpha_m)((k + r_h + \alpha_h + \mu_h)R_{(NV)} + (k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)R_{(V)}) \\ F_4 &= (k + r_h + \alpha_h + \mu_h)(k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)(\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h) + (\mu_m + \alpha_m)(k + r_h + \alpha_h + \mu_h)(k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \delta r_h + (1 - v)\alpha_h + 2\mu_h) + (\mu_m + \alpha_m)(k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)(\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h) \\ F_5 &= (\mu_m + \alpha_m)((k + r_h + \alpha_h + \mu_h)(k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \delta r_h + (1 - v)\alpha_h + 2\mu_h)R_{(NV)} \\ &\quad + (k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)(k + r_h + \alpha_h + 2\mu_h + \delta r_h + (1 - v)\alpha_h)R_{(V)} + (\delta r_h \\ &\quad + (1 - v)\alpha_h + \mu_h)((k + r_h + \alpha_h + \mu_h)R_{(NVT)} + (k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)R_{(VT)})) \\ F_6 &= (\mu_m + \alpha_m)(k + r_h + \alpha_h + \mu_h)(k + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)(\delta r_h + (1 - v)\alpha_h + \mu_h) \end{aligned}$$

A equação (3.29) pode ser escrita da seguinte forma:

$$\frac{(F_3\lambda^2 + F_5\lambda + F_6 R_{(NV,V,NVT,VT)})e^{-\lambda(\tau_h + \tau_m)}}{\lambda^4 + F_1\lambda^3 + F_2\lambda^2 + F_4\lambda + F_6} = 1. \quad (3.30)$$

Se $\tau_h + \tau_m > 0$ e $\mathbb{R}(\lambda) \geq 0$, então

$$\left| \frac{(F_3\lambda^2 + F_5\lambda + F_6 R_{(NV,V,NVT,VT)})e^{-\lambda(\tau_h + \tau_m)}}{\lambda^4 + F_1\lambda^3 + F_2\lambda^2 + F_4\lambda + F_6} \right| \leq R_{(NV,V,NVT,VT)}. \quad (3.31)$$

Daqui conclui-se que se $R_{(NV,V,NVT,VT)} < 1$, então para todos os valores próprios com parte real maior ou igual a zero, $\mathbb{R}(\lambda) \geq 0$, o valor absoluto do lado esquerdo da equação (3.30), no ponto de equilíbrio livre de doença, não é maior do que a unidade e não existem raízes da equação (3.30) para este caso. Assim, o equilíbrio livre de doença é localmente assintoticamente estável se $R_{(NV,V,NVT,VT)} < 1$.

Referências

- [1] Aadland, D., Finno, D., Huang, X. D. K., *The Dynamics of Economic Epidemiology Equilibria*. 2011
- [2] Abdu-Raddad, L. J., Patnaik, P., Kublin, J. G., *Dual infection with HIV and Malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa*, Science, vol. 314, pp. 1603–1606. 2006
- [3] Aide, P., Dobaño, C., Sacarlal, J., Aponte, J. J., Mandomando, I., Guinovart, C., Bassat, Q., Renom, M., Puyol, L., Macete, E., Herreros, E., Leach, A., Dubois, M. C., Demoitie, M. A., Lievens, M., Vekemans, J., Loucq, C., Ballou, W. R. , Cohen, J., Alonso, P. L. *Four year immunogenicity of the RTS,S/AS02(A) malaria vaccine in Mozambican children during a phase IIb trial*. Vaccine, vol. 29(35), pp. 6059-67. 2011
- [4] Anderson, R. M., May, R. M. *Population biology of infectious disease: part i*. Nature, 280, pp. 361-367. 1979
- [5] Asl, F. M., Ulsoy, A. G., *Analysis of a System of Linear Delay Differential Equations*, Journal of Dynamic Systems, vol. 125, pp. 215-223. 2003
- [6] Ballou, W. R., Kester, K. E., Stoute, J. A., Heppner, D. G., *Malaria vaccines: triumphs or tribulations?*, Parasitologia, pp. 403–408, vol. 41. 1999
- [7] Bardaji, A., Sigauque, B., Sanz, S., Maixenchs, M., Ordi, J., Aponte, J. J., Mabunda, S., Alonso, P. L., Menendez, C.. *Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity*. J Infect Dis. vol. 203.5, pp. 691–699. 2011
- [8] Berthoud, T. K., Manaca, M. N., Quelhas, D., Aguilar, R., Guinovart, C., Puyol, L., Barbosa, A., Alonso, P. L., Dobaño, C. *Comparison of commercial kits to measure cytokine responses to Plasmodium falciparum by multiplex microsphere suspension array technology*. Malar J. vol. 10.1, pp. 115. 2011
- [9] Bowman, C., Gumel, A. B., Driessche, P. van den, Wu, J., Zhu, H., *A mathematical model for assessing control strategies against West Nile virus*, Bull. Math. Biol. vol. 67, pp. 1107–1133. 2005

- [10] Brauer, F., Driessche, P. W. D., Wu, J., Allen, L. J. S., *Mathematical epidemiology*, pp. 19 – 81. 1945
- [11] Britton, N. F., *Essential Mathematical Biology*, pp. 83 - 116. 2003
- [12] Brown, G.V., *Progress in the development of malaria vaccines: context and constraints*, *Parassitologia*, pp. 429–432, vol. 41. 1999
- [13] Chitnis, N., Cushing, J. M., Hyman, J. M., *Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission*, *SIAM J. Appl. Math.* vol. 67 (1), pp. 24–45. 2006
- [14] Chiyaka, C., Garira, W., Dube, S., *Transmission model of endemic human malaria in a partially immune population*. *Mathematical and Computer Modelling* vol. 46(5-6), pp. 806-822. 2007
- [15] Chiyaka, C., Tchuenche, J. M., Garira, W., Dube, S., *A mathematical analysis of the effects of control strategies on the transmission dynamics of malaria*, *Applied Mathematics and Computation*, vol. 195, pp. 641-662. 2008
- [16] Chiyaka, C., Tchuenche, J. M., Garira, W., Dube S., *Effects of treatment and drugs resistance on the transmission dynamics of malaria in endemic areas*, *Theoretical Population Biology*, vol. 75, pp. 14-29. 2009
- [17] Detinova, T. S., *Age Grouping Methods in Diptera of Medical Importance, with Special Reference to Some Vectors of Malaria*, Monograph Series 47, World Health Organisation, Geneva, 1962
- [18] Diekmann, O., Heesterbeek, J. A., Metz J. A., *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, vol. 28, pp. 365 – 382. 1990
- [19] Dietz, K., Molineaux, L., Thomas, A., *A malaria model tested in the African savannah*, *Bull. WHO.* vol. 50, pp. 347–357. 1974
- [20] Dupaquier, M., William Farr in C. C. Hyde, E., *Statisticians of the Centuries*, ., Seneta (eds.).pp. 163–166. (New York 2001)
- [21] Driessche, P., Watmough, J., *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, John A. Jacquez memorial volume, *Math. Biosci.*, vol. 180, pp. 29–48. 2002
- [22] Ermentrout, B. XPPAUT – the differential equations tool, version 5.98; 2006. Available from: <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html>.

- [23] Eyler, J., *The Ideas and Methods of William Farr*. Victorian Social Medicine (Baltimore 1979).
- [24] Feng, Z., Thieme, H. R., *Endemic models with arbitrarily distributed periods of infection, I: General theory*. SIAMJ. Appl. Math. 61 (2000) 803.
- [25] Feng, Z., Thieme, H. R., *Endemic models with arbitrarily distributed periods of infection, II: Fast disease dynamics and permanent recovery*. SIAM J. Appl. Math. 61 (2000) 983.
- [26] Gao, L., Hethcote, H. W., *Simulations of rubella vaccination strategies in China*. Mathematical Biosciences, vol. 202, pp. 371 – 385. 2006
- [27] Geison, Gerald, L., *The Private Science of Louis Pasteur*. Princeton, New Jersey: Princeton University, 1995
- [28] Gu, W., Killen, G. F., Mbogo, C. M., Regens, J. L., Githure, J. I., Beier, J. C., *An individual-based model of Plasmodium falciparum malaria transmission on the coast of Kenya*, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. vol. 97 , pp. 43–50. 2003
- [29] Günter, C., Müller, Schlein, Y., *Different methods of using attractive sugar baits (ATSB) for the control of Phlebotomus papatasi*, Journal of Vector Ecology vol. 36, pp. S64-S70. 2011
- [30] Guerra, E. S. *Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro: Casa Editora Vecchi, Ltda., 1940.
- [31] Grenfell, B. T., Dobson, A. P., *“Ecology of Disease in Natural Populations”*, Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
- [32] Gross, K. *Lecture notes on epidemiological modelling*. Epi-AIMS, 2004.
- [33] Gross, L., Hallam, T. G., Levin, S. A., *Three basic epidemiological models*, in *Applied Mathematical Ecology*, Springer-Verlag, Berlin, pp.119 – 144. 1989
- [34] Hale, J. K., *Ordinary Differential Equations*, 2nd Ed., Krieger, Basel, 1980
- [35] Hethcote, H. W., *Mathematical understanding of infectious disease dynamic*, vol. 16, chapter 1. 2005
- [36] Hethcote, H. W., *The Mathematics of Infectious Diseases*, SIAM Review 42, pp.599–653. 2000
- [37] Hethcote, H. W., *Modeling heterogenous mixing in infectious disease models*, in *“Models for infectious human disease”*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 215-238. 1996

- [38] Hethcote, H. W. , Levin, S. A., *Periodicity in epidemiological models*, in Applied Mathematical Ecology (eds. L. Gross, T. G. Hallam, and S. A. Levin), Springer-Verlag, Berlin, pp. 193-211. 1989
- [39] Hethcote, H.W., Zhien, M., Shengbing, L., *Effect of quarantine in six endemic models for infectious diseases*. Mathematical Biosciences, vol. 180, pp.141 – 160. 2002
- [40] Kermack, W. O, McKendrick, A. G., Contributions to the mathematical theory of epidemics. III. Further studies of the problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, Vol. 141, No. 843 pp. 94-122.1933
- [41] Last, J.M. *A dictionary of epidemiology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1995
- [42] Ma, Z., *Some Recent Results on Epidemic Dynamics Obtained by Our Group*. pp 1-35
- [43] Center for Disease Control (CDC). <http://www.cdc.gov/malaria>
- [44] May, R. M., Anderson, R. M., *Regulation and stability of host-parasite population interactions II: Destabilizing processes*, J. Animal Ecology 47 ,pp. 249-267. 1978
- [45] Miller, L. H., David, P. H., Hadley, T. J., Freeman, R. R., *Perspectives for malaria vaccination (and vaccination)*, Phil. Trans. R. Soc.Lond. B, vol. 307, pp. 99–115. 1984
- [46] Moghadas S.M., *Modelling the effect of imperfect vaccines on disease epidemiology*, Disc. Con. Dyn. Syst. Series B 4 (4), pp. 999–1012. 2004
- [47] Morris, R. D. *The blue death: disease, disaster and the water we drink*. HarperCollins 2007
- [48] Mukandavire, Z., Gumel, A. B., Garira, W., Tchuenche, J. M., *Mathematical Analysis of a Model for HIV-Malaria Co-Infection*, Mathematical Biosciences and Engineering. vol. 6, pp. 333-362. 2009
- [49] Le Port, A., Cottrell G., Dechavanne C., Briand V., Bouraima A., Guerra J., Choudat I., Massougbedji A., Fayomi B., Migot-Nabias F., Garcia A., Cot M. *Prevention of Malaria during Pregnancy: Assessing the Effect of the Distribution of IPTp Through the National Policy in Benin*, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 84 (Issue 2), pp. 270-275. 2011

- [50] Patarroyo, M. E., Amador, R., Clavijo, P., Moreno, A., Guzman, F., Romero, P., Tascon R., Franco, A., Murillo, L. A., Ponton, G., Trujillo, G. *A Synthetic Vaccine Protects Humans against Challenge with Asexual Blood Stages of Plasmodium-Falciparum Malaria*. Nature vol.332, pp. 158-161. 1988
- [51] Rhodes, C. J., Jensen, H. J., Anderson, R. M., *On the critical behaviour of simple epidemics*. The Royal Society. vol. 264, pp. 1639-1646. 1997
- [52] Saenz, R. A., Hethcote, H. W., *Competing species models with an infectious disease*. Mathematical Biosciences and Engineering, vol. 3, pp. 219 – 235. 2006
- [53] Smith, T., Killeen, D. F., Maire, N., Ross, A., Molineaux, L., Tediosi, F., Hutton, G., Utzinger, J., Dietz, K., Tanner, M., *Mathematical Modeling Of The Impact Of Malaria Vaccines On The Clinical Epidemiology And Natural History Of Plasmodium Falciparum Malaria: Overview*, Am. J. Trop. Med. Hyg., vol. 75(Suppl 2), pp. 1–10. 2006
- [54] Snow, J., M. D. *On the adulteration of bread as a cause of rickets*. International Journal of Epidemiology, vol. 32, pp. 336-337. 2003
- [55] Weissbach, L. S. "Child Labor Legislation in Nineteenth-Century France". The Journal of Economic History. vol. 37, pp.268–271. March 1977
- [56] Wu, L. I., Feng, Z., *Homoclinic bifurcation in an SIQR model for childhood diseases*, J. Differ. Equations 168 (2000) 150.

Anexos

Programação para Modelo 1:

#SEIT_SEI_delay_modelo_1.ode

#

N_h_lag=delay(N_h,tau_h)

S_h_lag=delay(S_h,tau_h)

V_h_lag=delay(V_h,tau_h)

I_h_lag=delay(I_h,tau_m)

Y_h_lag=delay(Y_h,tau_m)

T_h_lag=delay(T_h,tau_m)

N_h_lag1=delay(N_h,tau_m)

S_m_lag=delay(S_m,tau_m)

I_m_lag=delay(I_m,tau_h)

#

dN_h/dt=A_hi+A_h-alpha_h*(I_h+(1-teta_2)*Y_h+(1-v)*T_h)-miu_h*N_h

dS_h/dt=(1-p)*A_h-f_h(I_m,N_h)*S_h+r_h*(I_h+teta_1*Y_h+delta*T_h)+sigma*V_h-
miu_h*S_h

dV_h/dt=p*A_h-f_h(I_m,N_h)*(1-gamma)*V_h-(sigma+miu_h)*V_h

dI_h/dt=f_h(I_m_lag,N_h_lag)*S_h_lag*exp(-miu_h*tau_h)-
(k+r_h+alpha_h+miu_h)*I_h+A_hi

dY_h/dt=f_h(I_m_lag,N_h_lag)*(1-gamma)*V_h_lag*exp(-miu_h*tau_h)-
(k+teta_1*r_h+(1-teta_2)*alpha_h+miu_h)*Y_h

dT_h/dt=k*(I_h+Y_h)-(delta*r_h+(1-v)*alpha_h+miu_h)*T_h

dN_m/dt=A_m-alpha_m*I_m-miu_m*N_m

dS_m/dt=A_m-(((beta_m*c)*(1-(b*z))))*(I_h+(1-e)*Y_h+(1-j)*T_h)/N_h)*S_m-
miu_m*S_m

dI_m/dt=((beta_m*c*(1-(b*z))))*(I_h_lag+(1-e)*Y_h_lag+(1-
j)*T_h_lag)/N_h_lag1)*S_m_lag*exp(-miu_m*tau_m)-(miu_m+alpha_m)*I_m

```

#
f_h(v,w)=(beta_h)*(c)*(1-(b*z))*(v/w)
#
p A_h=0.05, p=0.4, sigma=0.009, beta_h=0.5, c=0.5, r_h=0.005, alpha_h=0.0004,
miu_h=0.0000391, gamma=0.64, e=0.86, tau_h=14, teta_1=4.1, teta_2=0.06, k=0.2,
delta=8.04, v=0.02, j=0.86, A_m=6.0, beta_m=0.83, miu_m=0.04, tau_m=12,
alpha_m=0.01, b=0.8, z=0.6, A_hi=0.01
#
init N_h=450, S_h=300, V_h=100, T_h=0, N_m=480, S_m=430
#
I_h(0)=25
Y_h(0)=5
I_m(0)=20
#
@ delay =20
@ total=350
@ ylow=0
@ bell=0
@ bound=500
done

```

Programação para Modelo 2:

#SEIT_SEI_delay_modelo_2.ode

#

N_h_lag=delay(N_h,tau_h)

S_h_lag=delay(S_h,tau_h)

V_h_lag=delay(V_h,tau_h)

I_h_lag=delay(I_h,tau_m)

Y_h_lag=delay(Y_h,tau_m)

T_h_lag=delay(T_h,tau_m)

N_h_lag1=delay(N_h,tau_m)

S_m_lag=delay(S_m,tau_m)

I_m_lag=delay(I_m,tau_h)

#

$dN_h/dt = A_{hi} + A_h - \alpha_h(I_h + (1 - \text{teta}_2)Y_h + (1 - v)T_h) - \text{miu}_h N_h$

$dS_h/dt = (1 - p)A_h - f_h(I_m, N_h)S_h + r_h(I_h + (\text{teta}_1)Y_h + \text{delta}T_h) + \text{sigma}V_h - \text{miu}_h S_h$

$dV_h/dt = pA_h - f_h(I_m, N_h)(1 - \text{gamma})V_h - (\text{sigma} + \text{miu}_h)V_h$

$dI_h/dt = f_h(I_m_{\text{lag}}, N_h_{\text{lag}})S_h_{\text{lag}} \exp(-\text{miu}_h \tau_h) - (k + r_h + \alpha_h + \text{miu}_h)I_h + A_{hi}$

$dY_h/dt = f_h(I_m_{\text{lag}}, N_h_{\text{lag}})(1 - \text{gamma})V_h_{\text{lag}} \exp(-\text{miu}_h \tau_h) - (k + \text{teta}_1 r_h + (1 - \text{teta}_2)\alpha_h + \text{miu}_h)Y_h$

$dT_h/dt = k(I_h + Y_h) - (\text{delta}r_h + (1 - v)\alpha_h + \text{miu}_h)T_h$

$dN_m/dt = A_{mi} + A_m - \alpha_m I_m - \text{miu}_m N_m$

$dS_m/dt = A_m - (((\text{beta}_m c) * (1 - (b * z))))(I_h + (1 - e)Y_h + (1 - j)T_h) / N_h * S_m - \text{miu}_m S_m$

$dI_m/dt = (((\text{beta}_m c) * (1 - (b * z))))(I_h_{\text{lag}} + (1 - e)Y_h_{\text{lag}} + (1 - j)T_h_{\text{lag}}) / N_h_{\text{lag}1} * S_m_{\text{lag}} \exp(-\text{miu}_m \tau_m) - (\text{miu}_m + \alpha_m)I_m + A_{mi}$

#

$f_h(v, w) = \text{beta}_h c * (1 - (b * z)) * (v / w)$

#

```

p A_h=0.05, p=0.8, sigma=0.009, beta_h=0.5, c=0.5, r_h=0.005, alpha_h=0.0004,
miu_h=0.0000391, gamma=0.64, e=0.86, tau_h=14, teta_1=4.1, teta_2=0.06, k=0.2,
delta=8.04, v=0.02, j=0.86, A_m=4, beta_m=0.83, miu_m=0.04, tau_m=12,
alpha_m=0.01, b=0.8, z=0.6, A_hi=0.01, A_mi=0.5
#
init N_h=450, S_h=300, V_h=100, T_h=0, N_m=480, S_m=430
#
I_h(0)=25
Y_h(0)=5
I_m(0)=20
#
@ delay =20
@ total=350
@ ylow=0
@ bell=0
@ bound=500
done

```

Programação para Modelo 3:

#SEIT_SEI_delay_modelo_3.ode

#

N_h_lag=delay(N_h,tau_h)

S_h_lag=delay(S_h,tau_h)

V_h_lag=delay(V_h,tau_h)

I_h_lag=delay(I_h,tau_m)

Y_h_lag=delay(Y_h,tau_m)

T_h_lag=delay(T_h,tau_m)

N_h_lag1=delay(N_h,tau_m)

S_m_lag=delay(S_m,tau_m)

I_m_lag=delay(I_m,tau_h)

I_mhiv_lag=delay(I_mhiv,tau_m)

dN_h/dt=A_h-alpha_h*(I_h+(1-teta_2)*Y_h+(1-v)*T_h)-alpha_h1*I_mhiv-
alpha_h2*I_hiv-miu_h*N_h

dS_h/dt=(1-p)*A_h-2*f_h(I_m,N_h)*S_h-
2*beta_hiv*S_h+r_h*(I_h+I_mhiv+teta_1*Y_h+delta*T_h)+sigma*V_h-miu_h*S_h

dV_h/dt=p*A_h-f_h(I_m,N_h)*(1-gamma)*V_h-(sigma+miu_h)*V_h

dI_h/dt=f_h(I_m_lag,N_h_lag)*S_h_lag*exp(-miu_h*tau_h)-(k+r_h+alpha_h+miu_h)*I_h

dI_mhiv/dt=f_h(I_m_lag,N_h_lag)*S_h_lag*exp(-miu_h*tau_h)+beta_hiv*S_h-
(r_h+phi2+k+alpha_h1+miu_h)*I_mhiv

dI_hiv/dt=beta_hiv*S_h+phi2*I_mhiv-v1*f_h(I_m,N_h)*I_hiv-(alpha_h2+miu_h)*I_hiv

dY_h/dt=f_h(I_m_lag,N_h_lag)*(1-gamma)*V_h_lag*exp(-miu_h*tau_h)-
(k+teta_1*r_h+(1-teta_2)*alpha_h+miu_h)*Y_h

dT_h/dt=k*(I_h+I_mhiv+Y_h)-(delta*r_h+(1-v)*alpha_h+miu_h)*T_h

dN_m/dt=A_m-alpha_m*I_m-miu_m*N_m

dS_m/dt=A_m-((beta_m*c*(1-(b*z)))*(I_h+I_mhiv+(1-e)*Y_h+(1-j)*T_h)/N_h)*S_m-
miu_m*S_m

dI_m/dt=((beta_m*c*(1-(b*z)))*(I_h_lag+I_mhiv_lag+(1-e)*Y_h_lag+(1-
j)*T_h_lag)/N_h_lag1)*S_m_lag*exp(-miu_m*tau_m)-(miu_m+alpha_m)*I_m

#

$f_h(v,w)=\beta_h*c*(1-(b*z))*(v/w)$

p A_h=0.028, p=0.4, sigma=0.009, beta_h=0.5, c=0.5, r_h=0.005, alpha_h=0.0004,
alpha_h1=0.004, alpha_h2=0.0004, miu_h=0.0000391, gamma=0.64, e=0.86, tau_h=14,
teta_1=4.1, teta_2=0.06, k=0.2, delta=8.04, v=0.02, j=0.86, A_m=6.0, beta_m=0.83,
miu_m=0.04, tau_m=12, alpha_m=0.01, b=0.7, z=0.9, beta_hiv=0.0005, phi2=0.002,
v1=1.002

#

init N_h=450, S_h=300, V_h=100, T_h=0, N_m=480, S_m=430, I_hiv=5, I_mhiv=5

#

I_h(0)=5

Y_h(0)=5

I_m(0)=20

#

@ delay =20

@ total=350

@ ylow=0

@ bell=0

@ bound=500

done