UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

INSTITUTO DE FISICA

Franco Antonio Bezerra Coutinho

Otávio Wilson

ESTUDO MATEMATICO DO MECANISMO DE REGULAÇÃO DA ESQUISTOSSOMIASE

SBI-IFUSP

305M810T1820

Hyun Mo Yang

tese de Doutorado apresentada no Instituto de Física da USP, sob a orientação de Prof. Dr. F. A. B. Coutinho.

Defesa: 16/10/90

SÃO PAULO - 1 990

530.15

Y22e

D

e.1

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação
do Instituto de Física da Universidade de São Paulo

Yang, Hyun Mo

Estudo matemático do mecanismo de regulação da esquistossomíase. São Paulo, 1990.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Instituto de Física. Departamento de Física Matemática.

Área de Concentração: Física Nuclear

Orientador: Prof^o Dr. Francisco Antonio Bezerra Coutinho

Unitermos: 1.Esquistossomíase; 2.Imunidade concomitante; 3.Epidemiologia.

USP/IF/SBI - 20/90

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco Antonio Bezerra Coutinho pela orientação durante todo o trabalho;

A Acessoria de CCE - USP pela ajuda na parte computacional;

Ao Desenho Técnico de IF - USP pela confecção de gráficos;

A FAPESP pelo apoio financeiro.

RESUMO

Neste trabalho foram estudados dois mecanismos de regulação de esquistossomíase: a nível de hospedeiro intermediário (Modelo de May) e a nível de hospedeiro definitivo (Modelo de Imunidade Concomitante por período de incubação). Estudou-se como ambos os modelos comportam-se quando da introdução de um modelo de regulação para a população do hospedeiro intermediário. Verificou-se que o modelo de regulação por imunidade concomitante é muito mais robusto, pois além de ajustar melhor a curva de prevalência forneceu uma região de estabilidade para os parâmetros epidemiológicos muito maior.

ABSTRACT

In this work two mechanisms for the regulation of the schistosomiasis were studied. In one model the regulation takes place at the intermediate host (May Model) and in the other model the regulation takes place at the definitive host (Concomitant Immunity). In both models the regulation of the intermediate host population was also included. It was found that regulation in the definitive host is much more robust than the regulation on the intermediate host allowing for a much greater range of the epidemiological parameters. Also the model of regulation on the definitive host allows for a very good fit of the prevalence curve.

INDICE

I. INTRODUÇÃO	1
II. MODELO MATEMATICO PARA A ESQUISTOSSOMIASE: PROCESSO SEMI-ESTOCASTICO BI-VARIADO	5
III. HOSPEDEIRO DEFINITIVO	16
A. PRIMEIRA APROXIMAÇÃO	
B. SEGUNDA APROXIMAÇÃO	
C. MECANISMOS DE REGULAÇÃO	
C.1. MODELO DE MAY	
C.2. MODELO DE NASELL MODIFICADO	
C.3. IMUNIDADE CONCOMITANTE POR PERIODO DE INCUBAÇÃO	
C.4. IMUNIDADE CONCOMITANTE POR PERIODO DE INCUBAÇÃO CONSIDERANDO O ATAQUE DE CERCARIAS	
D. FUNÇÃO DE ACASALAMENTO	
E. COMENTARIOS	
IV. HOSPEDEIRO INTERMEDIARIO	62
A. ESTUDO DE $X(0)$	
B. COMENTARIOS	
V. ESTUDO EPIDEMIOLOGICO	84
A. MODELO DE MAY	
B. MODELO DE IMUNIDADE CONCOMITANTE	
C. COMENTARIOS	
VI. BIBLIOGRAFIA	115
VII. APENDICE A	118

CAP. I - INTRODUÇÃO

A esquistossomíase, uma doença eminentemente tropical, ou então presente em outras regiões de plantação aquática (por exemplo, Japão), vem afligindo milhões de pessoas. A sua gravidade aumenta pelo fato desta doença predominar nos locais menos favorecidos economicamente e, assim, diminuir a sobrevivência das pessoas infectadas e de seus dependentes. Por isso ela também é conhecida como "doença dos subdesenvolvidos".

Com este trabalho a nossa intenção é colaborar para profilaxia da doença. Não será um estudo prontamente aplicável. O nosso propósito será "lançar um pouco de luz" sobre a compreensão de todo o processo dinâmico que envolve esse flagelo.

O parasita causador da doença, os esquistossomos, tem duas fases de vida, uma sexuada e outra assexuada. A fase de vida sexuada ocorre nos hospedeiros definitivos, entre os quais o homem, e o habitat é o sistema porta intra hepático, rico em nutrientes, onde eles se desenvolvem, acasalam e ovipõem.

#

Esta afirmação é uma simplificação extrema. Entre as três principais espécies de esquistossomoses que atacam a espécie humana, temos:

1. Esquistossomose japonicum que habitam as ramificações de veia mesentérica superior e migram frequentemente até as ramificações intra hepáticas da veia porta onde podem fazer posturas grandes, características desta espécie.
2. Esquistossomose haematobium que habitam os plexos venosos da mucosa da bexiga.
3. Esquistossomose mansoni que habitam as raízes da veia mesentérica inferior.

Os ovos eliminados através de urina ou fezes para o meio-ambiente em contato com águas eclodem e liberam os miracídios, uma fase larval, que ativamente procuram e penetram em algumas espécies de moluscos, ou caramujos, os hospedeiros intermediários. Ocorre nestes hospedeiros a segunda fase de vida, a assexuada. Uma vez instalados no organismo do molusco eles se desenvolvem e após um certo intervalo de tempo passam a eliminar para as águas as cercárias, a segunda fase larval. Algumas espécies de caramujos, nestas condições, tem a sua sobrevivência drasticamente encurtada. Finalmente estas cercárias penetram nos seus hospedeiros definitivos, onde atingem a vida adulta na corrente sanguínea, migram e se alojam no sistema porta intra hepático.

Todo este encadeamento de acontecimentos descritos muito sucintamente ocorre com certas chances de sucesso. Usaremos métodos estocásticos para compreender o ciclo vital do parasita, do ponto de vista quantitativo.

No II CAPÍTULO desenvolveremos um modelo estocástico onde as populações de parasitas presente no homem e o número de caramujos serão tratados juntos.

Nos III e IV CAPÍTULOS trataremos as duas populações, separando-as do modelo geral do II CAPÍTULO. No III CAPÍTULO a população de parasitas será estudada, considerando mecanismos de penetração de cercárias no homem. Permitindo que em cada infecção, ou melhor, em cada contato com águas infestadas, possa haver uma carga múltipla de parasitas. Estudaremos dois mecanismos de regulação. O primeiro mecanismo é representado pelo modelo de May, onde o controle da doença está todo na população dos caramujos e o segundo, proposto nesta tese, onde o controle

está no homem através da resistência imunitária concomitante. No último mecanismo estudaremos três tipos de controle imunitário: por carga parasitária máxima, onde uma vez atingida a tal carga o homem torna-se imune a novas infecções; por período de incubação, onde após o primeiro contato, decorrido certo tempo, desenvolve-se, durante este período, a imunidade; e, finalmente, incluindo neste último modelo, o ataque de cercárias de uma forma randômica. Contudo, apenas o modelo de May e o modelo de imunidade concomitante por período de incubação receberão um tratamento especial.

No IV CAPÍTULO estudaremos a população de caramujos. Eles serão separados em três grupos, os caramujos sãos, os infectados pré-patentes, aqueles que estão infectados por miracidios, mas ainda não estão eliminando cercárias, e os infectados patentes, aqueles que estão eliminando cercárias por ter decorrido o tempo necessário para o parasita ter desenvolvido a sua vida assexuada. Ainda neste CAPÍTULO construiremos um modelo muito simplificado para a regulação da população dos caramujos. Em muitos estudos da epidemiologia da esquistossomíase a população de caramujos é considerada constante. Entretanto, como em muitas populações de caramujos a mortalidade induzida pelo esquistossomíase é, muito grande é conveniente considerar efeitos (se algum) da doença sobre o número de caramujos. No modelo desenvolvido no IV CAPÍTULO a capacidade alimentar é considerada constante enquanto a população pode variar.

Finalmente, no V CAPÍTULO juntaremos os resultados parciais obtidos nos III e IV CAPÍTULOS e faremos um estudo epidemiológico, isto é, estudaremos o comportamento de variáveis

como a proporção de número de caramujos infectados patentes, o número médio de parasitas da comunidade toda em termos dos parâmetros epidemiológicos a serem definidos e também a região de estabilidade destes parâmetros.

Por que este estudo? Existe uma certa dúvida: quem realmente controla a doença, os caramujos ou o homem através da imunidade? O nosso objetivo é introduzir um fator a mais nesta questão para ajudar na escolha da melhor hipótese. Por isso a imunidade concomitante será estudada com detalhes junto com o modelo de May porque existe ainda a dúvida de que a imunidade concomitante possa melhorar a região de estabilidade.

Em todos os CAPÍTULOS as fórmulas serão escritas com o mesmo tipo com que se escreve o texto. Num APÊNDICE colocaremos as fórmulas mais importantes numa forma mais fácil de leitura, escrevendo-as a mão.

CAP. II - MODELO MATEMÁTICO PARA A ESQUISTOSSOMIASE: PROCESSO SEMI-ESTOCASTICO TETRA-VARIADO.

Como já vimos na INTRODUÇÃO, a esquistossomíase é uma doença que afeta o ser humano, cuja causa é o parasitismo por Schistosoma sp. Neste CAPÍTULO queremos ter uma visão global deste parasitismo, e, para essa finalidade, devemos estudar concomitantemente três populações: a população humana num determinado local, a população de caramujos num determinado rio ou lagoa, e a população de parasitas abrigada pela comunidade local. Um modelo matemático deve, portanto, levar em consideração estas três populações. A rigor também deveriam ser levadas em conta as populações de miracidios e de cercárias. Entretanto devido a vida extremamente curta destas formas pode-se não considerá-las.

Ao modelo que desenvolveremos aqui damos o nome "processo semi-estocástico tetra-variado" por dois motivos:

1) semi-estocástico porque consideraremos a população humana determinística, isto é, conhecemos muito bem o comportamento do número de indivíduos da comunidade, e as populações parasitária e molusca como sendo estocásticas, isto é, só conhecemos uma certa probabilidade de termos um determinado número destas populações.

2) tetra-variado porque serão estudadas num único processo estocástico a população de parasitas e três grupos de caramujos.

O modelo estocástico para o número de parasitas no organismo do ser humano será do tipo migração-morte, Saaty (1961). Um único parâmetro, a taxa de migração, ou melhor, a taxa de transmissão descreve todo o processo probabilístico desde a eliminação de cercárias pelos caramujos infectados e patentes

até a sua maturação num parasita adulto no interior do organismo humano. O modelo estocástico para o número de caramujos infectados e patentes será do tipo infecção-morte. A taxa de infecção, então, descreve todo o processo probabilístico desde a eliminação dos ovos pelos indivíduos até a infecção de um caramujo sã por um miracídio. Como podemos notar, as duas taxas, de transmissão e de infecção, estão fortemente ligadas com o meio-ambiente, principalmente com a água.

No modelo que vamos desenvolver levaremos em consideração os seguintes aspectos da endemia:

1) em cada contato com águas infectadas, o ser humano pode adquirir até um número máximo de r parasitas,

2) introduzimos a noção da imunidade concomitante, sendo a imunidade apenas parcial, e

3) suporemos que a comunidade humana tenha uma certa distribuição etária com uma certa taxa de mortalidade.

Vamos supor que ambos os processos estocásticos sejam processos da cadeia de Markov, Kemeny e Snell (1969) e Feller (1966). Definindo as variáveis aleatórias, todas no instante de tempo t ,

$$X(t) = n, \quad (1)$$

o número de caramujos sãos,

$$Y(t) = j, \quad (1.a)$$

o número de caramujos infectados pré-patentes,

$$Z(t) = l, \quad (1.b)$$

o número de caramujos infectados e patentes,

$$W(T,t) = k, \quad (1.c)$$

o número de parasitas num grupo etário T da comunidade, e

$$V(t) = \int_0^{\infty} W(T,t) dT = K, \quad (1.d)$$

o número total de parasitas sem considerar a distribuição etária da comunidade humana.

Definindo, também, a matriz transição, #

$$\begin{aligned} \bar{Q}(k,T,n,j,l,t;k_0,T_0,n_0,j_0,l_0,t_0) = \text{Prob. } \{W(T,t)=k \wedge X(t)=n \wedge \\ Y(t)=j \wedge Z(t)=l | W(T_0,t_0)=k_0 \wedge X(t_0)=n_0 \wedge Y(t_0)=j_0 \wedge Z(t_0)=l_0\}, \end{aligned} \quad (2)$$

onde o sinal $\wedge$ é o símbolo de conjunção. A matriz transição pode ser entendida como uma probabilidade condicional, a probabilidade de que ocorra transição de um estado inicial denotado pelo índice zero, para um estado posterior denotado por variáveis sem índice, obedecendo certas regras que controlam as transições. Nos modelos aqui propostos são possíveis as seguintes transições, com as suas taxas explicadas a seguir, entre os instantes de tempo t e $t+\Delta t$:

1) ocorre a "migração" de parasitas, de multiplicidade até r , no grupo de indivíduos com idade entre T e $T+\Delta t$,

$$\phi(k+i,T+\Delta t,n,j,l,t+\Delta t;k,T,n,j,l,t) = \underset{w}{A}(k,T,l,t)p(i)\Delta t + o(\Delta t), \quad i = 1,2,3,\dots,r \quad (3)$$

onde $p(i)$ é a probabilidade de adquirir i parasitas em cada contato com águas infectadas.

2) ocorre a morte de um parasita nesse grupo etário,

#

Para a matriz transição usamos a letra grega phi maiúscula e para a distribuição de probabilidade, a letra grega phi minúscula.

$$\phi(k-1, T+\Delta t, n, j, l, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = \lambda_w(k, T, t)\Delta t + o(\Delta t), \quad (3.a)$$

3) ocorre a infecção de um caramujo sã, tornando-o pré-patente,

$$\phi(k, T+\Delta t, n-1, j+1, l, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = A_s(K, n, t)\Delta t + o(\Delta t), \quad (3.b)$$

4) ocorre a morte de um caramujo sã,

$$\phi(k, T+\Delta t, n-1, j, l, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = \lambda_u(n, t)\Delta t + o(\Delta t), \quad (3.c)$$

5) ocorra a morte de um caramujo infectado e pré-patente, aquele que não está eliminando cercárias,

$$\phi(k, T+\Delta t, n, j-1, l, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = \lambda_i(j, t)\Delta t + o(\Delta t), \quad (3.d)$$

6) ocorre a passagem de um caramujo infectado e pré-patente a um caramujo infectado e patente, aquele que está eliminando cercárias,

$$\phi(k, T+\Delta t, n, j-1, l+1, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = b_s(j, t)\Delta t + o(\Delta t), \quad (3.e)$$

7) ocorre a morte de um caramujo infectado e patente,

$$\phi(k, T+\Delta t, n, j, l-1, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = \lambda_s(l, t)\Delta t + o(\Delta t), \quad (3.f)$$

8) não ocorre nenhuma transição,

$$\begin{aligned} \phi(k, T+\Delta t, n, j, l, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = 1 - [A_w(k, T, l, t) \sum_{i=1}^r p(i) + \\ \lambda_w(k, T, t) + A_s(K, n, t) + \lambda_u(n, t) + \lambda_i(j, t) + \lambda_s(l, t) + b_s(j, t)]\Delta t + \\ o(\Delta t), \end{aligned} \quad (3.g)$$

9) e uma distribuição etária determinística dos indivíduos

da comunidade,

$$\begin{aligned} & \phi(k, T + \Delta t, n, j, l, t + \Delta t; k_0, T_0, n_0, j_0, l_0, t_0) - \phi(k, T, n, j, l, t; k_0, T_0, \\ & n_0, j_0, l_0, t_0) = -\lambda_h(k, T, t) \phi(k, T, n, j, l, t; k_0, T_0, n_0, j_0, \\ & l_0, t_0) \Delta t + o(\Delta t). \end{aligned} \quad (3.h)$$

Vamos, agora, fazer algumas conjecturas a respeito das várias taxas. As taxas de transmissão e de infecção podem ser consideradas como a conjunção de vários processos probabilísticos independentes. A taxa de transmissão é proporcional à probabilidade de que as cercárias presentes nas águas infestadas, eliminadas pelos caramujos infectados e patentes, em número l , sobrevivam, encontrem um indivíduo e nele penetrem, com probabilidade $P_{s \rightarrow h}(t)$, e à resistência desse indivíduo em permitir a maturação de cercárias em parasitas adultos, que é regulada pela imunidade concomitante. Então essa taxa pode ser escrita como

$$A_w(k, T, l, t) = a_w(k, T, t) P_{s \rightarrow h}(t) l. \quad (4)$$

A taxa de infecção, por sua vez, é proporcional ao número de ovos eliminados pela comunidade toda para as águas, cujo valor é proporcional ao número de casais de parasitas abrigado pela comunidade toda, $\chi(V[t])$, onde χ é a função de acasalamento. Devemos considerar, também, a probabilidade da eclosão desses ovos, em contato com a água, produzindo miracídios que, num curto espaço de tempo, sobreviverão e infectarão os caramujos sãos em número n . Todo esse último processo na água

ocorrerá com probabilidade $P_{h \rightarrow s}^{\#}(t)$. Então esta taxa pode ser escrita como

$$A_s(K, n, t) = a_s(t) \chi(V[t]) P_{h \rightarrow s}^{\#}(t) n. \quad (4.a)$$

As taxas de mortalidade dos caramujos sãos, infectados pré-patentes e infectados e patentes faremos depender apenas da competição intra-populacional. Temos, então,

$$\lambda_u(n, t) = \lambda_u(t) n, \quad (4.b)$$

$$\lambda_i(j, t) = \lambda_i(t) j \quad (4.c)$$

e

$$\lambda_s(l, t) = \lambda_s(t) l. \quad (4.d)$$

Essa mesma dependência será considerada para a passagem dos caramujos infectados pré-patentes a patentes,

$$b_s(j, t) = b_s(t) j. \quad (4.e)$$

Vamos supor que a taxa de mortalidade dos indivíduos da comunidade dependa apenas do tempo t e que a taxa de mortalidade dos parasitas dependa do tempo t e da competição intra-populacional,

$$\lambda_h(k, T, t) = \lambda_h(t) \quad (4.f)$$

e

$$\lambda_w(k, T, t) = \lambda_w(t) k. \quad (4.g)$$

Retornando às possíveis transições, queremos que a possibilidade de "migração" seja limitada em até r parasitas.

#

Uma discussão mais detalhada das probabilidades, $P_{s \rightarrow h}$ e $P_{h \rightarrow s}$, encontra-se no artigo de Coutinho et alii. (1981).

Neste caso devemos ter

$$\sum_{i=1}^r p(i) = 1 \quad (5)$$

Suponhamos a cadeia (2) ergódica e regular, Kemeny e Snell (1969). As cadeias ergódicas e regulares têm a propriedade de que em um processo ocorrendo há um tempo muito grande a distribuição de probabilidade não depende da distribuição inicial. Podemos, então, simplificar a notação suprimindo a dependência das distribuições da cadeia (2) dos valores iniciais, isto é, fazendo

$$\phi(k, T, n, j, l, t; k_0, T_0, n_0, j_0, l_0, t_0) \rightarrow \phi(k, T, n, j, l, t). \quad (6)$$

Essa distribuição de probabilidades tem as seguintes distribuições marginais,

$$I(k, T, t) = \sum_{(n, j, l)=0}^{\infty} \phi(k, T, n, j, l, t), \quad (7)$$

para a distribuição dos parasitas em termos de grupos etários dos indivíduos da comunidade independentemente das distribuições dos caramujos, com as propriedades

$$J(k, t) = \int_0^{\infty} I(k, T, t) dT, \quad (7.a)$$

que dá a distribuição dos parasitas na comunidade sem considerar a distribuição etária, e

#

Quando alguns índices vierem entre parênteses sob o sinal de uma somatória, deve se entender que a soma se estende a todos os índices.

$$N_h(t) = \sum_{k=0}^{\infty} g(k, t) \quad (7.b)$$

para o número total de indivíduos da comunidade. Uma segunda distribuição marginal é a distribuição dos caramujos sem considerar a distribuição dos parasitas, definida por

$$f_h(n, j, l, t) = \frac{1}{N_h(t)} \sum_{k=0}^{\infty} \int_0^{\infty} \phi(k, T, n, j, l, t) dT. \quad (8)$$

A equação de Chapman-Kolmogorov, isto é, a decomposição de um estado final em termos de um estado anterior somado sobre todos os estados intermediários,

$$\phi(k, T+\Delta t, n, j, l, t+\Delta t) = \sum_{(a,b,c,d)=0}^{\infty} \phi(k, T+\Delta t, n, j, l, t+\Delta t; \quad (9)$$

$$a, T, b, c, d, t) \phi(a, T, b, c, d, t)$$

junto com as transições (3) a (3.g) e a distribuição etária (3.h), fornecem a equação de diferença-diferencial,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \phi(k, T, n, j, l, t) = & \{ (LP_{s \rightarrow h}(t) \sum_{i=1}^r a(k-i, T, t) p(i) \phi(k-i, T, n, j, \\ & l, t) + (k+1) \lambda_w(t) \phi(k+1, T, t, n, j, l, t) - [LP_{s \rightarrow h}(t) a(k, T, t) + \\ & k \lambda_w(t) + \lambda_h(t)] \phi(k, T, n, j, l, t) \} + \\ & \{ (n+1) \lambda(K) P_{h \rightarrow s}(t) a_s(t) \phi(k, T, n+1, j-1, l, t) + (n+1) \lambda_u(t) * \\ & \phi(k, T, n+1, j, l, t) + (j+1) \lambda_i(t) \phi(k, T, n, j+1, l, t) + (l+1) \lambda_s(t) * \\ & \phi(k, T, n, j, l+1, t) + (j+1) b_s(t) \phi(k, T, n, j+1, l-1, t) - [n \lambda(K) * \\ & P_{h \rightarrow s}(t) a_s(t) + n \lambda_u(t) + j \lambda_i(t) + l \lambda_s(t) + j b_s(t)] * \\ & \phi(k, T, n, j, l, t) \} \end{aligned} \quad (10)$$

que foi arranjada separando as distribuições de parasitas que dependem de (k, T, t) e de caramujos que dependem de (n, j, l, t) . Usamos, ainda, as propriedades,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\phi(k, T+\Delta t, n, j, l, t+\Delta t) - \phi(k, T, n, j, l, t)}{\Delta t} = \frac{d}{dt} \phi(k, T, n, j, l, t) \quad (11)$$

e para ordens superiores de Δt ,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{o(\Delta t)}{\Delta t} = 0. \quad (12)$$

A equação (10) é o modelo semi-estocástico tetra-variado. A equação determinística para o número de indivíduos N_h da

comunidade é obtida somando a equação (10) sobre todos os valores possíveis de (k, n, j, l) , integrando em T , supondo que exista as derivadas parciais, Gurtin e McCamy (1974), portanto usando

$$\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial T} \quad (13)$$

e mais as propriedades (7). O resultado é uma equação determinística para o agrupamento humano,

$$\frac{d}{dt} N_h(t) = I_h(0,0,t) - \lambda_h(t) N_h(t), \quad (14)$$

onde $I_h(0,0,t)$ é o número de recém-nascidos por ano. Para entender melhor este número de recém-nascidos, podemos aproximar por

$$I_h(0,0,t) = \varphi_h(N_h, t) N_h(t), \quad (15)$$

onde $\varphi_h(N_h, t)$ é a taxa de natalidade da comunidade, e a equação

(14) toma, então, uma forma de balanço da população humana,

$$\frac{d}{dt} N_h(t) = [\varphi_h(N_h, t) - \lambda_h(t)] N_h(t). \quad (14.a)$$

As equações das distribuições marginais que resultam da equação (10) quando somamos em todo (n, j, l) ou então, em

todo k , possuem termos do tipo

$$\sum_{[(n,j,l) \text{ ou } k]=0}^{\infty} \frac{1}{P} \frac{d}{dt} a(k,T,t) \phi(k,T,n,j,l,t) \quad (16)$$

e

$$\sum_{[(n,j,l) \text{ ou } k]=0}^{\infty} \frac{1}{P} \frac{d}{dt} \gamma[K(k)] a(k,T,t) \phi(k,T,n,j,l,t), \quad (16.a)$$

que são momentos mistos muito complicados. Entretanto, podemos fazer a seguinte suposição,

$$Z(t) \rightarrow \langle Z(t) \rangle \quad (17).$$

e

$$\gamma[V(t)] \rightarrow \gamma[\langle V(t) \rangle] \quad (17.a)$$

onde o sinal $\langle \dots \rangle$ é usado como símbolo de valor médio ou esperado. Isto deve ser boa aproximação pois geralmente é satisfeita a condição de que o número das duas populações é grande.

A equação (10) com as aproximações (17) permite-nos obter as duas equações das distribuições marginais. Somando-a em todos os valores possíveis de k e integrando-a em toda a idade T , e usando a relação (13) junto com a aproximação (15), obtemos a equação para a distribuição marginal dos caramujos, $f(n,j,l,t)$, dada por

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} f(n,j,l,t) = & (n+1)A'_s(\langle V(t) \rangle, t) f(n+1,j-1,l,t) + (n+1)\lambda_u(t) * \\ & f(n+1,j,l,t) + (j+1)\lambda_i(t) f(n,j+1,l,t) + (l+1)\lambda_s(t) * \\ & f(n,j,l+1,t) + (j+1)b_s(t) f(n,j+1,l-1,t) - [nA'_s(\langle V(t) \rangle, t) + \\ & n\lambda_u(t) + j\lambda_i(t) + l\lambda_s(t) + jb_s(t)] f(n,j,l,t). \end{aligned} \quad (18)$$

Somando a equação (10) em todos os valores possíveis de (n, j, l) obtemos a equação marginal da distribuição de parasitas nos grupos etários dos indivíduos, $I(k, T, t)$, dada por

$$\frac{d}{dt} I(k, T, t) = \sum_{i=1}^r A'_w(k-i, T, \langle Z(t) \rangle, t) p(i) I(k-i, T, t) + (k+1) \lambda_w(t) * I(k+1, T, t) - [A'_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) + k \lambda_w(t) + \lambda_h(t)] I(k, T, t), \quad (19)$$

onde usamos as notações

$$A'_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) = a_w(k, T, t) P_{s \rightarrow h}(t) \langle Z(t) \rangle \quad (20)$$

e

$$A'_s(\langle V(t) \rangle, t) = a_s(t) P_{h \rightarrow s}(t) \langle V(t) \rangle. \quad (20.a)$$

As equações (18) e (19) são mais fáceis de "manusear" e são uma aproximação da equação (10). Estas duas equações estão acopladas através das taxas de transmissão e de infecção. Nos próximos CAPÍTULOS estudaremos em separado as duas populações de parasitas e de caramujos, e, ao usarmos as duas taxas, usaremos as notações (20) mas sem as linhas. Finalmente acoplaremos as duas populações no estudo epidemiológico.

Nesta tese estamos considerando a entrada múltipla de parasitas. Mas em cada contato com águas infestadas podem penetrar de 1 até um máximo de r parasitas. Supusemos que estas entradas sejam aleatórias, com probabilidade $p(i)$. Neste trabalho consideraremos a mais simples distribuição possível para esta probabilidade e por isso usaremos a distribuição binomial.

CAP. III - MODELO MATEMATICO SEMI-ESTOCASTICO:

HOSPEDEIRO DEFINITIVO

Neste CAPITULO estudaremos a fase do ciclo vital do parasita que se dá no hospedeiro definitivo, onde a maturação é sexuada. Reescrevemos, aqui, a equação (19) do II CAPITULO,

$$\frac{d}{dt} I(k, T, t) = \sum_{i=1}^r A_w(k-i, T, \langle Z(t) \rangle, t) p(i) I(k-i, T, t) + (k+1) \lambda_w(t) * \\ I(k+1, T, t) - [A_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) + k \lambda_w(t) + \lambda_h(t)] I(k, T, t), \quad (1)$$

onde a taxa de transmissão, $A_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t)$, é dada pela equação

(20) do II CAPITULO, sem a linha na notação,

$$A_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) = a_w(k, T, t) P_{s \rightarrow h}(t) \langle Z(t) \rangle. \quad (1.a)$$

A equação (1) é uma situação particular da equação (10) do II CAPITULO. A partir da equação (1) precisamos obter expressões matemáticas para compararmos com as grandezas que os pesquisadores medem numa região endêmica em estudo, que são:

1) a curva de prevalência, isto é, a proporção de indivíduos infectados, diferenciada em grupos etários,

2) o número de ovos em amostras de fezes (ou urina), que fornece indiretamente a distribuição, por idade, do número médio de parasitas abrigados pela comunidade,

3) a relação de dispersão, que fornece o modo como os parasitas estão agrupados dentro da comunidade.

No próximo CAPITULO estudaremos o modo de infecção nos caramujos. Como a taxa de infecção depende do número total de parasitas acasalados que oviponham, determinaremos neste CAPI-

TULO, a partir das soluções da equação (1), a função de acasalamento, que relaciona o número de parasitas com a possibilidade de se formarem pares acasalados.

Todas as expressões matemáticas desejadas podem ser extraídas da equação (1). A seguir obteremos equações derivadas desta equação. O valor médio ou esperado do número de parasitas por grupo etário é

$$M(T, t) = \sum_{k=0}^{\infty} k I(k, T, t). \quad (2)$$

Usando as notações

$$\langle A(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) \rangle_w = \sum_{k=0}^{\infty} A(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) I(k, T, t) \quad (3)$$

para o valor médio da taxa de transmissão,

$$\bar{p} = \sum_{i=1}^r i p(i) \quad (3.a)$$

para o número médio de parasitas que penetram numa única infecção e

$$\sigma_p^2 = \sum_{i=1}^r i(i-1)p(i) \quad (3.b)$$

para o segundo momento da distribuição $p(i)$, multiplicando a equação (1) por k e somando sobre todos os seus possíveis valores, obtemos a equação para o valor médio de parasitas por grupo etário,

$$\frac{d}{dt} M(T, t) = \bar{p} \langle A(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) \rangle_w - [\lambda_w(t) + \lambda_h(t)] M(T, t). \quad (4)$$

O segundo momento da distribuição $I(k, T, t)$ é dado por

$$\lambda(T, t) = \sum_{k=1}^{\infty} k(k-1) I(k, T, t) \quad (5)$$

e usaremos a notação

$$\langle kA_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) \rangle = \sum_{k=0}^{\infty} kA_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) I(k, T, t). \quad (6)$$

Multiplicando a equação (1) por $k(k-1)$ e somando sobre k , obtemos a equação do segundo momento

$$\frac{d}{dt} \langle A_w(T, t) \rangle = 2\bar{p} \langle kA_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) \rangle + \sigma_p \langle A_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) \rangle - [2\lambda_w(t) + \lambda_h(t)] \langle A_w(T, t) \rangle. \quad (7)$$

As três equações, (1), (4) e (7) permitem-nos obter as expressões matemáticas que desejamos. Entretanto o estudo experimental da doença é feito com dois enfoques diferentes:

1) Estudo longitudinal que consiste em acompanhar a comunidade toda que está na região endêmica num período grande de tempo, para estudar como a doença se inicia, como ela se mantém e como ela se propaga.

2) Estudo transversal quando se supõe que a doença esteja em equilíbrio estacionário e, então, determina-se como a doença se manifesta nos indivíduos que compõem a comunidade.

Esses dois enfoques são possíveis se fizermos as seguintes duas aproximações:

III.A. PRIMEIRA APROXIMAÇÃO

A aproximação menos drástica que podemos fazer é supor que a taxa de transmissão seja independente da idade do hospedeiro definitivo, ou seja,

$$A_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) = A_w(k, \langle Z(t) \rangle, t) \rightarrow A_w(k, t). \quad (8)$$

Esta hipótese é necessária pois não existem estudos que tenham

detectado a dependência desta taxa de transmissão com a idade do hospedeiro definitivo e também a forma dessa dependência. A introdução desse tipo de dependência estaria fortemente ligada com a interpretação subjetiva do pesquisador. Por exemplo, Holford e Hardy (1975) construíram um modelo considerando a resistência dos indivíduos a novas infecções dependente da idade deles.

Esta primeira aproximação permite integrar as equações (1), (4) e (7) em toda a idade T permitindo, assim, o estudo longitudinal. Usando as equações (7.a) e (14) do II CAPÍTULO, as formas integradas destas três equações são, com a substituição a ser definida em (14),

$$\frac{d}{dt} J(k, t) = I(0, 0, t) \delta_{k,0} + \sum_{i=1}^r A_w(k-i, t) p(i) J(k-i, t) + (k+1) \lambda_w(t) * J(k+1, t) - [A_w(k, t) + k \lambda_w(t) + \lambda_h(t)] J(k, t) \quad (10)$$

$$\frac{d}{dt} M(t) = \bar{p} \langle A_w(k, t) \rangle - [\lambda_w(t) + \lambda_h(t)] M(t) \quad (10.a)$$

$$\frac{d}{dt} V(t) = 2\bar{p} \langle k A_w(k, t) \rangle + \bar{\sigma} \langle A_w(k, t) \rangle - [2\lambda_w(t) + \lambda_h(t)] V(t) \quad (10.b)$$

onde usamos as notações

$$M(t) = \int_0^\infty \mathcal{M}(T, t) dT \quad (11)$$

para o valor médio total dos parasitas abrigado pela comunidade toda, e

$$V(t) = \int_0^\infty 2\mathcal{V}(T, t) dT \quad (12)$$

para o segundo momento de toda a comunidade.

O símbolo $\delta_{m,n}$ é o delta de Kronecker

$$\delta_{m,n} = \begin{cases} 1, & \text{se } m = n, \\ 0, & \text{se } m \neq n. \end{cases} \quad (13)$$

As grandezas $M(t)$, $\langle A(k,t) \rangle_w$, $V(t)$ e $\langle kA(k,t) \rangle_w$, são iguais às definidas pelas equações (2), (3), (5) e (6), respectivamente, com a substituição

$$I(k,T,t) \rightarrow J(k,t) \quad (14)$$

Estamos, também, interessados em grandezas medidas por indivíduo. Definindo o número médio de parasitas e o segundo momento desta distribuição, por indivíduo, como

$$m(t) = M(t)/N_h(t) \quad (15)$$

e

$$v(t) = V(t)/N_h(t) \quad (15.a)$$

Dividindo as equações (10.a) e (10.b) por $N_h(t)$ e usando a equação (14.a) do II CAPÍTULO, obtemos as equações das grandezas por indivíduo,

$$\frac{d}{dt} m(t) = \bar{p} \langle A(k,t) \rangle_w / N_h(t) - [\lambda_w(t) + \gamma_h(N_h,t)] m(t) \quad (16)$$

e

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} v(t) = & 2\bar{p} \langle kA(k,t) \rangle_w / N_h(t) + \sigma_p \langle A(k,t) \rangle_w / N_h(t) - \\ & [2\lambda_w(t) + \gamma_h(N_h,t)] v(t) \end{aligned} \quad (17)$$

III.B. SEGUNDA APROXIMAÇÃO

O estudo da distribuição dos parasitas nos indivíduos, levando em consideração a idade desses hospedeiros, pode ser feito "congelando" as várias taxas no tempo t . Esta segunda aproximação

mação é traduzida por

$$A(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) = A(k, \langle Z \rangle) \rightarrow A(k) \quad (18)$$

e

$$\lambda_w(t) = \lambda_w. \quad (18.a)$$

Esta aproximação não é grotesca, pois em muitas regiões onde a doença é endêmica, as várias taxas não variam muito com o tempo, pelo fato das estações climáticas serem praticamente as mesmas durante o ano todo, e o número de caramujos infectados e patentes, que entra na taxa de transmissão, poder ser sempre considerado como estando em equilíbrio, pois $\lambda_s \gg \lambda_w$.

Com essas aproximações podemos usar o método de separação de variáveis para resolver a equação (1). Definindo

$$I(k, T, t) = A(t)B(k, T) \quad (19)$$

e a substituindo na equação (1), depois dividindo pela definição (19) e rearranjando, obtemos,

$$\begin{aligned} \frac{1}{A(t)} \frac{dA(t)}{dt} + \lambda_w(t) = \\ \frac{-1}{B(k, T)} \frac{dB(k, T)}{dT} + \sum_{i=1}^r \frac{A(k-i)p(i)B(k-i, T)}{B(k, T)} + (k+1) \lambda_w \frac{B(k+1, T)}{B(k, T)} \\ - [A(k) + k \lambda_w]. \end{aligned} \quad (20)$$

O primeiro membro só depende de t e o segundo, só de (k, T) que não dependem de t . Podemos, então, igualar ambos os membros a uma constante, α , Butkov (1978), resultando em

$$\frac{dA(t)}{dt} = [\alpha - \lambda_w(t)]A(t) \quad (21)$$

$$\begin{aligned} \frac{dB(k, T)}{dT} = \sum_{i=1}^r \frac{A(k-i)p(i)B(k-i, T)}{B(k, T)} + (k+1) \lambda_w \frac{B(k+1, T)}{B(k, T)} - \\ [A(k) + k \lambda_w + \alpha]B(k, T) \end{aligned} \quad (21.a)$$

A primeira equação é puramente determinística, dando o balanço do número de indivíduos da comunidade num determinado tempo t , e a segunda equação, semi-estocástica, dá o quadro da distribuição etária da comunidade, mais a distribuição estocástica dos parasitas nestes mesmos grupos etários.

A equação (21.a) fornece-nos a curva de prevalência, a proporção de indivíduos infectados da comunidade,

$$CP(T) = 1 - I(0, T) / J(T) \quad (22)$$

onde

$$J(T) = \sum_{k=0}^{\infty} B(k, T) = I(0, 0) \exp(-\alpha T) \quad (23)$$

é a distribuição etária dos indivíduos e $I(0, 0)$ é o número de recém-nascidos por ano. A mesma equação (21.a), com as definições (2), (4), (5) e (7) feita a modificação

$$I(k, T, t) \rightarrow B(k, T) \quad (24)$$

fornece as equações do valor médio e do segundo momento, dadas por

$$\frac{d}{dT} M(T) = \bar{p} \langle A(k) \rangle - [\lambda + \alpha] M(T) \quad (25)$$

e

$$\frac{d}{dT} V(T) = 2\bar{p} \langle kA(k) \rangle + \sigma_p^2 \langle A(k) \rangle - [2\lambda + \alpha] V(T). \quad (26)$$

Definindo o número médio de parasitas e o segundo momento da distribuição $B(k, T)$, por indivíduo, como

$$m(T) = M(T) / J(T) \quad (27)$$

e

$$v(T) = V(T) / J(T) \quad (27.a)$$

as equações (25) e (26) podem ser escritas, em termos de valores por indivíduos,

$$\frac{d}{dT} m(T) = \bar{p} \langle A(k) \rangle / g(T) - \lambda m(T) \quad (28)$$

e

$$\frac{d}{dT} \sigma(T) = 2\bar{p} \langle kA(k) \rangle / g(T) + \sigma \langle A(k) \rangle / g(T) - 2\lambda \sigma(T). \quad (29)$$

As aproximações das secções III.A e III.B serão idênticas se fizermos a taxa de transmissão depender somente da carga parasitária e a taxa de mortalidade dos parasitas não depender de tempo t . Isso é feito em todos os trabalhos até hoje publicados.

III.C. MECANISMOS DE REGULAÇÃO

Nesta secção estudaremos as duas aproximações anteriores no caso especial em que são idênticas, isto é, quando forem satisfeitas as condições do último parágrafo. A partir daquelas equações obteremos os modelos de May (1977) e de Nasell (1977) modificado para incorporar a noção de imunidade por carga parasitária, isto é, os indivíduos tornam-se imunes se atingirem uma certa carga parasitária máxima, digamos G . Também estudaremos o modelo proposto por Barbour (1978), que sugere a incorporação de heterogeneidade dos hospedeiros definitivos a infecções, e o modelo proposto por Coutinho et alii (1986) introduzindo a imunidade por tempo de incubação, isto é, o sistema imunitário do hospedeiro cria após o primeiro contato com a cercária um mecanismo de defesa que se completa após um período de incubação, τ , após o qual não mais pode reinfectar-se nas mesmas intensidades iniciais.

Estudaremos os quatro modelos em separado. A diferenciação dos modelos está na forma que a taxa de transmissão assume. As equações que nos interessam são as equações (10), (16) e

(17), com as taxas constantes no tempo, que permitem o estudo longitudinal e as equações (21.a), (28) e (29) que permitem o estudo transversal.

III.C.1 - MODELO DE MAY

O modelo proposto por May é o caso mais simples sendo também uma situação limite de todos os outros modelos propostos. A taxa de transmissão, neste modelo, tem a forma

$$A_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) = A_w(\langle Z(t) \rangle) = a P_{w \rightarrow h}(\langle Z \rangle) \rightarrow A_w. \quad (30)$$

As equações (10), (16) e (17) tomam as formas

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} J(k, t) &= I(0, 0, t) \delta_{k, 0} + \sum_{i=1}^r A_w p(i) J(k, t) + (k+1) \lambda_w * \\ &J(k+1, t) - (A_w + k \lambda_w + \lambda_h) J(k, t), \end{aligned} \quad (31)$$

$$\frac{d}{dt} m(t) = A_w \bar{p} - [\lambda_w + \gamma_h(N_h)] m(t), \quad (31.a)$$

$$\frac{d}{dt} v(t) = 2A_w \bar{p} m(t) + A_w \gamma_p - [2\lambda_w + \gamma_h(N_h)] v(t), \quad (31.b)$$

onde usamos a aproximação (15) do II CAPÍTULO. As equações (21.a), (28) e (29) tomam as formas

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT} B(k, T) &= A_w \sum_{i=1}^r p(i) B(k-i, T) + (k+1) \lambda_w B(k+1, T) - \\ &[A_w + k \lambda_w + \lambda_h] B(k, T), \end{aligned} \quad (31.c)$$

$$\frac{d}{dT} \mathcal{M}(T) = A_w \bar{p} - \lambda_w \mathcal{M}(T), \quad (31.d)$$

$$\frac{d}{dT} \mathcal{V}(T) = 2A_w \bar{p} \mathcal{M}(T) + A_w \gamma_p - 2\lambda_w \mathcal{V}(T). \quad (31.e)$$

A equação (31.c) pode ser facilmente resolvida resultando todas as distribuições de probabilidade $B(k,T)$. O método de resolução encontra-se em muitos textos como Bailey (1964) e Saaty (1961). Dessa solução obtemos a Curva de Prevalência. Das equações (31.d) e (31.e) obtemos o valor médio de parasitas e a relação de dispersão. A equação (31) pode ser usada para separar a comunidade em vários grupos de acordo com a carga parasitária, e as equações (31.a) e (31.b) fornecem os valores médios e a relação de dispersão em equilíbrio estacionário. Estudemos os casos em separado.

1) A Curva de Prevalência

A Curva de Prevalência é a fração de indivíduos infectados da comunidade, podendo ser interpretada como a probabilidade de se encontrar um indivíduo doente numa determinada idade. Obtemos

$$CP(T) = 1 - \exp\left(-\sum_{w=1}^r p(w) \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j [1 - \exp(-j\lambda_w T)] / j\lambda_w\right) \quad (32)$$

onde usamos a notação de combinação

$$\binom{i}{j} = i! / [j!(i-j)!] \quad (32.a)$$

Esta Curva de Prevalência pode ser ajustada aos valores obtidos no campo por Bradley and McCullough (1973). Usamos o método de "máxima verossimilhança" mas de uma forma bem rudimentar, isto é, montamos um programa de computador onde os parâmetros são alterados com pequenas variações e calculamos o logaritmo de máxima verossimilhança. Uma vez ajustados os parâmetros que forneceram o valor máximo de ajuste por máxima verossimilhan-

ça, estes parâmetros serão utilizados em toda a tese, como no cálculo de valor médio e a relação de dispersão, a ser definida pela equação (47). A unidade de tempo neste CAPÍTULO é ano.

O gráfico 3.1 mostra Curvas de Prevalência do Modelo de May. Os valores de parâmetros ajustados por máxima verossimilhança para os quatro casos de entradas máximas de parasitas por vez foram:

$$\begin{aligned} (r = 1, A_w = 0.38021, \lambda_w = 0.35441, \log(\max.v.) = -2701.70872)^\#, \\ (r = 4, A_w = 0.27403, \lambda_w = 0.41564, \log(\max.v.) = -2696.91207), \\ (r = 8, A_w = 0.21652, \lambda_w = 0.42512, \log(\max.v.) = -2695.48902) \text{ e} \\ (r = 12, A_w = 0.21647, \lambda_w = 0.49730, \log(\max.v.) = -2692.74015). \end{aligned}$$

Notamos que a taxa de transmissão diminui e a taxa de mortalidade dos parasitas aumenta quando o valor de entradas múltiplas aumenta. O ajuste que estes quatro casos fornecem é muito próximo um do outro com ligeira melhora para r maior. O ajuste é bom para idades pequenas mas falha para idades grandes, além de não apresentar o pico em torno de 16 anos. Por isso este ajuste é muito pobre.

#

Os quatro valores entre parênteses são: o primeiro, refere-se ao número máximo de parasitas que entram em cada infecção, r , o segundo, a taxa de transmissão A_w , o terceiro, a taxa de mortalidade dos parasitas λ_w , e o quarto, o valor de $\log(\max.ver.)$.

Gráfico 3.1. Curvas de Prevalência do Modelo de May.

2) O Número médio de Parasitas

Este número pode ser determinado por grupo etário e por toda a comunidade.

2a) por grupo etário, isto é, como se distribuem pelas faixas etárias

$$m(T) = A \bar{p} [1 - \exp(-\lambda T)] / \lambda \quad (33)$$

O gráfico 3.2 mostra o número médio de parasitas por grupo etário para os quatro casos. O gráfico é da função

$\log[1+g \cdot w(T)] \times T$. O valor de k constante foi introduzido porque os dados de Bradley e McCullough (1973) referem-se ao número de ovos encontrados por grupo etário. Este valor de k , aqui constante, pode depender da idade dos hospedeiros porque ele está ligado ao número de ovos postos por casal de parasitas no organismo do hospedeiro e à capacidade fisiológica deste hospedeiro em eliminar estes ovos ao meio ambiente. Os valores ajustados por mínimos quadrados foram: $(r=1, g=7.03288)$, $(r=4, g=4.5271)$, $(r=8, g=3.2511)$ e $(r=12, g=2.6104)$.

Gráfico 3.2. O número médio de parasitas por grupo etário do Modelo de May.

2b) de toda a comunidade

$$m = A \frac{\bar{p}}{w} / (\lambda + \alpha) \quad (33.a)$$

cujos valores, para os parâmetros ajustados, são: (r=1, m=1.02481), (r=4, m=1.58498), (r=8, m=2.20587) e (r=12, m=2.73809). O valor de taxa de mortalidade da comunidade humana, α , que utilizamos foi obtida do ajuste mostrado no gráfico 3.7.

3) Relação de Dispersão

A relação de dispersão fornece informações a respeito de como o parasita está distribuído dentro da comunidade. Quanto maior este valor maior é a agregação dos parasitas na comunidade humana, isto é, poucos indivíduos terão muitos parasitas e a maioria terá poucos parasitas.

3a) por grupo etário

$$Disp(T) = 1 + \frac{\sum_p [1 - \exp(-2\lambda_p T)]}{\sum_w [1 - \exp(-\lambda_w T)] 2\bar{p}} \quad (34)$$

O gráfico 3.3 mostra a relação de dispersão por grupo etário. Novamente a comparação é com os dados de Bradley e McCullough (1973). Quando se permite uma entrada simples de parasita em cada contato com a água, então a relação de dispersão por grupo etário é unitária, mostrando uma distribuição poissônica. Quando aumenta o número de entradas em cada contato, então a distribuição torna-se não poissônica, sendo tanto mais agregada quanto maior for a multiplicidade de entrada de parasitas. Os valores do campo para idades pequenas são mais confiáveis do que para idades grandes, por causa da amostragem ser bem maior para idade pequena.

Gráfico 3.3. A relação de dispersão por grupo etário para o Modelo de May.

3b) de toda comunidade

$$Disp = 1 + A \frac{\bar{p}}{w} / \left(\frac{\lambda}{w} + \frac{\omega}{w} \right) \left(\frac{2\lambda}{w} + \frac{\omega}{w} \right) + \left(\frac{\lambda}{w} + \frac{\omega}{p} \right) \frac{\sigma}{w} / \left[\left(\frac{2\lambda}{w} + \frac{\omega}{w} \right) \bar{p} \right] \quad (34.a)$$

cujos valores para os quatro casos são: ($r=1, disp=1.02344$), ($r=4, disp=1.94863$), ($r=8, disp=3.02388$) e ($r=12, disp=4.05506$). Para a comunidade toda a relação de dispersão não é poissônica para entrada simples porque a população humana não é constante.

4) Comportamento da Comunidade

A equação (31) pode ser separada em duas equações. para isso definimos três grupos de indivíduos:

1. Os indivíduos que não tem nenhuma carga parasitária dados por

$$Z_0(t) = J(0,t) \quad (35)$$

2. Os indivíduos que tem um único parasita,

$$Z_1(t) = J(1,t) \quad (35.a)$$

3. Os indivíduos com um ou mais parasitas,

$$Z_{in}(t) = \sum_{k=1}^{\infty} J(k,t) \quad (35.b)$$

Em termos destes três grupos de indivíduos a equação (31) fica

$$\frac{d}{dt} Z_0(t) = I(0,0,t) + \lambda_w Z_1(t) - [A_w + \lambda_h] Z_0(t) \quad (36)$$

$$\frac{d}{dt} Z_{in}(t) = A_w Z_0(t) - \lambda_w Z_1(t) - \lambda_h Z_{in}(t) \quad (36.a)$$

Usando a notação

$$Z(t) = Z_0(t) + Z_{in}(t) \quad (37)$$

obtemos, no equilíbrio, as proporções

$$Z_0/Z = [1 + \lambda_w Z_1/I(0,0)] \lambda_h / (A_w + \lambda_h) \quad (38)$$

$$Z_{in}/Z = A_w / (A_w + \lambda_h) - \lambda_h \lambda_w Z_1 / [(A_w + \lambda_h) I(0,0)] \quad (38.a)$$

que dependem da grandeza Z_1 . Isto difere dos resultados de Barbour

(1982). Se supusermos Z_1 muito pequeno comparado aos outros valores, então podemos reproduzir os resultados de Barbour. Trabalhos antigos sobre esquistossomíase costumam dividir a comunidade humana em dois ou três grupos e obter equações diferenciais acopladas entre estes grupos. Isto também foi feito por Barbour.

III.C.2 - MODELO DE NASELL MODIFICADO

Este modelo consta desta tese para ilustrar o uso do modelo geral do CAPÍTULO I. Entretanto não nos aprofundaremos na análise dos resultados. O modelo proposto por Nasell (1977) considera uma imunidade concomitante produzida por uma certa carga parasitária máxima, G , que em nenhuma hipótese pode ser ultrapassada. Os indivíduos que atingiram esta carga máxima, se porventura eliminarem um parasita então podem se reinfectar. Faremos uma ligeira modificação deste modelo. Separaremos os indivíduos em dois grupos: os suscetíveis, que estão se infectando porque ainda não atingiram a carga parasitária máxima, denotados por índice subscrito s , e os indivíduos imunes, que atingiram uma vez a carga parasitária máxima e por isso não mais estão se infectando nas mesmas proporções dos indivíduos suscetíveis mas podem se infectar com uma taxa menor, denotados por subscrito c de imunidade concomitante. Os dois grupos de indivíduos são mutuamente exclusivos, isto é, uma vez passado da condição de suscetível a imune, não há retorno. Este é o modelo de imunidade concomitante imperfeita por carga parasitária.

A taxa de transmissão tem a forma

$$A_w(k, T, \langle Z(t) \rangle, t) = A_w(k, \langle Z \rangle) \rightarrow A_w(1 - k/G) \theta(G - k), \quad (39)$$

onde $\theta(G - k)$ é a função de Heaviside,

$$\theta(G - k) = \begin{cases} 1, & G > k \\ 0, & \text{outros casos.} \end{cases} \quad (39.a)$$

Esta função foi introduzida só para especificar que os indivíduos, uma vez atingida a carga máxima G , não mais se infectarão com

este valor. Mas estamos considerando uma imunidade imperfeita. Vamos considerar a taxa de infecção dos imunes como tendo valor β . As transições (3) do II CAPÍTULO devemos juntar mais uma transição, a possibilidade de "migração" de parasitas nos indivíduos imunes, dada por

$$\phi_c(k+1, T+\Delta t, n, j, l, t+\Delta t; k, T, n, j, l, t) = \beta \Delta t + o(\Delta t). \quad (40)$$

Como podemos notar, na infecção de indivíduos imunes estamos considerando uma entrada simples de parasitas, um por vez.

A equação (10) é separada em termos dos dois grupos de indivíduos, resultando em

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} J_s(k, t) &= I(0, 0, t) \delta_{k,0} + A \sum_{i=1}^r p(i) \left(1 - \frac{k-i}{G}\right) J_s(k-i, t) + \\ &\quad (k+1) \lambda_w J_s(k+1, t) - [A \left(1 - \frac{k}{G}\right) + k \lambda_w + \lambda_h] J_s(k, t); \quad 0 \leq k \leq G-r, \\ \frac{d}{dt} J_s(k, t) &= A \sum_{i=1}^r p(i) \left(1 - \frac{k-i}{G}\right) J_s(k-i, t) + (k+1) \lambda_w J_s(k+1, t) - \\ &\quad - [A \left(1 - \frac{k}{G}\right) \sum_{i=1}^{G-k} p(i) + k \lambda_w + \lambda_h] J_s(k, t); \quad G-r < k < G, \end{aligned} \quad (41)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} J_c(G, t) &= A \sum_{i=1}^r p(i) \frac{i}{G} J_s(G-i, t) + \beta J_c(G-1, t) - \\ &\quad [G \lambda_w + \lambda_h] J_c(G, t), \\ \frac{d}{dt} J_c(k, t) &= \beta J_c(k-1, t) + (k+1) \lambda_w J_c(k+1, t) - [k \lambda_w + \beta + \lambda_h] J_c(k, t); \\ &\quad 0 \leq k < G. \end{aligned}$$

As equações (16) e (17) tomam as formas, usando a aproximação (15) do II CAPÍTULO, e as notações (42),

$$\frac{d}{dt} m(t) = A \frac{\bar{p}}{w} [N(t)/N(t) - m(t)/G] + \frac{[N(t) - J(G, t)]}{c} \frac{1}{h} - [\lambda + \gamma(N)] m(t) - \quad (41.a)$$

$$\frac{[A/N(t)]}{w} \sum_{i=G-k+1}^{r-1} \sum_{k=G-r+1}^{G-1} i p(i) (1 - \frac{k}{G}) \frac{J}{s}(k, t),$$

$$\frac{d}{dt} v(t) = A \frac{\sigma}{w} N(t)/N(t) + A \frac{[2\bar{p}(G-1) - \sigma]}{w} \frac{m(t)}{p} \frac{1}{s} - 2A \frac{\bar{p}}{w} \frac{v(t)}{s} + 2\beta m(t) - [2\lambda + \gamma(N)] v(t) - 2G \frac{\beta}{c} J(G, t) - \quad (41.b)$$

$$\frac{[A/N(t)]}{w} \sum_{i=G-k+1}^{r-1} \sum_{k=G-r+1}^{G-1} [i(i-1) + 2ik] p(i) (1 - \frac{k}{G}) \frac{J}{s}(k, t).$$

A equação (21.a) separada nos dois grupos de indivíduos resulta em

$$\frac{d}{dT} B(k, T) = A \sum_{i=1}^r p(i) (1 - \frac{k-i}{G}) \frac{B(k-i, T)}{s} +$$

$$(k+1) \lambda \frac{B(k+1, T)}{w} - [A (1 - \frac{k}{G}) + k \lambda + \alpha] \frac{B(k, T)}{w}; \quad 0 \leq k \leq G-r,$$

$$\frac{d}{dT} B(k, T) = A \sum_{i=1}^r p(i) (1 - \frac{k-i}{G}) \frac{B(k-i, T)}{s} + (k+1) \lambda \frac{B(k+1, T)}{w} -$$

$$[A (1 - \frac{k}{G}) \sum_{i=1}^{G-k} p(i) + k \lambda + \alpha] \frac{B(k, T)}{w}; \quad G-r < k < G, \quad (41.c)$$

$$\frac{d}{dT} B(G, T) = A \sum_{i=1}^r p(i) \frac{i B(G-i, T)}{G} + \beta \frac{B(G-1, T)}{c} -$$

$$[G \lambda + \alpha] \frac{B(G, T)}{w},$$

$$\frac{d}{dT} B(k, T) = \beta \frac{B(k-1, T)}{c} + (k+1) \lambda \frac{B(k+1, T)}{w} - [k \lambda + \beta + \alpha] \frac{B(k, T)}{w};$$

$$0 \leq k < G.$$

As equações (25) e (26) tomam as formas

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT} M(T) = & A \bar{p} \left[\sum_s J_s(T) - M_s(T)/G \right] + \beta \left[\sum_c J_c(T) - B_c(G, T) \right] - (\lambda + \alpha) M(T) \\ & - A \sum_{i=G-k+1}^{r-1} \sum_{k=G-r+1}^{G-1} i p(i) \left(1 - \frac{k}{G}\right) B_s(k, T), \end{aligned} \quad (41.d)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT} \mathcal{M}(T) = & A \sigma \sum_{w,p,s} J_{wps}(T) + A \left[2\bar{p}(G-1) - \sigma \right] M(T)/G - 2A \bar{p} \sum_{w,s} J_{ws}(T)/G \\ & + 2\beta M(T) - [2\lambda + \alpha] \mathcal{M}(T) - 2G\beta B_c(G, T) - \\ & A \sum_{i=G-k+1}^{r-1} \sum_{k=G-r+1}^{G-1} [i(i-1) + 2ik] p(i) \left(1 - \frac{k}{G}\right) B_s(k, T), \end{aligned} \quad (41.e)$$

onde usamos as seguintes notações para as equações (41)

$$N_s(t) = \sum_{k=0}^{G-1} J_s(k, t), \quad (42)$$

$$N_c(t) = \sum_{k=0}^G J_c(k, t), \quad (42.a)$$

$$N_h(t) = N_s(t) + N_c(t), \quad (42.b)$$

$$m_s(t) = \sum_{k=0}^{G-1} k J_s(k, t) / N_h(t), \quad (42.c)$$

$$m_c(t) = \sum_{k=0}^G k J_c(k, t) / N_h(t), \quad (42.d)$$

$$m(t) = m_s(t) + m_c(t), \quad (42.e)$$

$$v_s(t) = \sum_{k=0}^{G-1} (k-1) k J_s(k, t) / N_h(t), \quad (42.f)$$

$$v_c(t) = \sum_{k=0}^G (k-1) k J_c(k, t) / N_h(t), \quad (42.g)$$

$$v(t) = v_s(t) + v_c(t) \quad (42.h)$$

e para as equações (41.d) e (41.e) usamos as mesmas definições acima fazendo a substituição

$$J(k,t) \rightarrow B(k,T). \quad (43)$$

Neste modelo todos os cálculos são feitos numericamente. Os passos para o cálculo para obtenção de todos os valores que interessam estão a seguir:

1) A Curva de Prevalência

Esta curva é dada pela expressão

$$CP(T) = 1 - [B_s(0,T) + B_c(0,T)] / [\sum_{k=0}^{G-1} B_s(k,T) + \sum_{k=0}^G B_c(k,T)]. \quad (44)$$

2) O Número Médio de Parasitas

O número médio de parasitas por indivíduo é dado por

$$m(T) = [\sum_{k=0}^{G-1} kB_s(k,T) + \sum_{k=0}^G kB_c(k,T)] / [\sum_{k=0}^{G-1} B_s(k,T) + \sum_{k=0}^G B_c(k,T)]. \quad (45)$$

3) Relação de Dispersão

O segundo momento por indivíduo é dado por

$$v(T) = \frac{[\sum_{k=0}^{G-1} (k-1)kB_s(k,T) + \sum_{k=0}^G (k-1)kB_c(k,T)]}{[\sum_{k=0}^{G-1} B_s(k,T) + \sum_{k=0}^G B_c(k,T)]}, \quad (46)$$

e a relação de dispersão é obtida substituindo (45) e (46) na definição

$$Disp(T) = \{v(T) + m(T)[1 - m(T)]\} / m(T). \quad (47)$$

O numerador da equação (47) é a variância.

4) Comportamento da Comunidade

A equação (41) pode ser dividida em três equações. Para

isso separamos a comunidade em cinco grupos de indivíduos:

1. Os indivíduos que nunca entraram em contato com parasitas, dados por

$$Z_0(t) = \int_s (0, t). \quad (48)$$

2. Os indivíduos suscetíveis que tem apenas um parasita, ta,

$$Z_1(t) = \int_s (1, t). \quad (48.a)$$

3. Os indivíduos suscetíveis com mais de um parasita,

$$Z_s(t) = \sum_{k=1}^{G-1} \int_s (k, t). \quad (48.b)$$

4. Os indivíduos imunes com qualquer número de parasitas,

$$Z_c(t) = \sum_{k=0}^G \int_c (k, t). \quad (48.c)$$

5. Os indivíduos suscetíveis que podem tornar-se imunes,

$$Z_p(t) = \sum_{i=1}^r \int_s (G-i, t). \quad (48.d)$$

Temos, então, as equações do comportamento da comunidade,

$$\frac{d}{dt} Z_0(t) = I(0,0,t) + \lambda_w Z_1(t) - (A_w + \lambda_h) Z_0(t),$$

$$\frac{d}{dt} Z_s(t) = A_w Z_0(t) - \lambda_w Z_1(t) - A_w Z_p(t) - \lambda_h Z_s(t), \quad (49)$$

$$\frac{d}{dt} Z_c(t) = \lambda_w Z_p(t) - \lambda_h Z_c(t).$$

Usando a notação

$$Z(t) = Z_0(t) + Z_s(t) + Z_c(t), \quad (50)$$

no equilíbrio temos as proporções

$$\frac{Z_0}{Z} = \left[1 + \frac{\lambda Z}{w_1} \frac{1}{I(0,0)} \right] \frac{\lambda}{h} \frac{1}{(A + \lambda)}, \quad (51)$$

$$\frac{Z_s}{Z} = \frac{A}{w} \frac{1}{(A + \lambda)} - \frac{A Z}{w_p} \frac{1}{I(0,0)} - \frac{\lambda}{w_h} \frac{\lambda Z}{1} \frac{1}{[I(0,0)(A + \lambda)]},$$

$$\frac{Z_c}{Z} = \frac{A Z}{w_p} \frac{1}{I(0,0)},$$

novamente dependendo de dois parâmetros Z_1 e Z_p . Se supusermos esses dois parâmetros desprezíveis obtemos os resultados de Barbour (1982).

Deste modelo é fácil obter o modelo de Nasell (1977). Suprimindo as duas últimas equações de (41) e (41.c) e fazendo $r=1$, temos as equações obtidas por Nasell. Estes resultados são facilmente tratáveis.

III.C.3 - IMUNIDADE CONCOMITANTE POR PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Neste modelo consideraremos apenas o caso estacionário. A idéia central do modelo reside em considerar os indivíduos imunes após um período de tempo de incubação, ζ , contado a partir do primeiro contato, sendo que durante esse intervalo os indivíduos podem adquirir qualquer carga parasitária. Após esse período o indivíduo pode se infectar com uma taxa muito menor. Portanto consideraremos, novamente, a imunidade concomitante imperfeita. Esse período de incubação está de alguma forma ligado com o desenvolvimento do sistema de defesa dos indivíduos logo que este tenha tido o primeiro contato com os antígenos do parasita.

Vamos definir as seguintes funções:

$S(0,T)$: A densidade etária dos indivíduos com a distribui-

ção de probabilidade de nunca terem entrado em contato com os parasitas

$B_s(k, T)$: A densidade etária dos indivíduos com a distribuição de probabilidade de terem k parasitas na idade T e que são considerados suscetíveis

$B_c(k, T)$: A densidade etária dos indivíduos com a distribuição de probabilidade de terem k parasitas na idade T e que são considerados imunes por ter decorrido o período de incubação,

$b_s(k, T_0, T)$: A proporção da densidade dos indivíduos com a distribuição de probabilidade de terem k parasitas na idade T , que tiveram o primeiro contato com os parasitas na idade T_0 e ainda são suscetíveis, com $T_0 \leq T \leq T_0 + \tau$

$b_c(k, T_0, T)$: A proporção da densidade dos indivíduos com a distribuição de probabilidade de terem k parasitas na idade T , que tiveram o primeiro contato com os parasitas na idade T_0 e tendo passado o período de incubação, τ , são considerados imunes, com $T > T_0 + \tau$

As propriedades que decorrem das definições são

$$B_s(k, T) = \int_{T-\tau}^T b_s(k, T_0, T) dT_0 \quad (52)$$

e

$$B_c(k, T) = \int_0^{T-\tau} b_c(k, T_0, T) dT_0 \quad (52.a)$$

As possíveis transições são as relacionadas nas transições (3) do II CAPÍTULO mais (40) deste CAPÍTULO, com a notação ligeiramente diferente, pois estamos estudando o estado estacionário para dupla densidade, $b_s(k, T_0, T)$ ou $b_c(k, T_0, T)$, dada por

$$\phi(k, T, n, j, l, t) \rightarrow \phi'_0(k, T_0, T, n, j, l), \quad (53)$$

acrescida da transição de ocorrer o primeiro contato com os parasitas, dada por

$$\phi'_s(i, T + \Delta T, n, j, l; 0, T, n, j, l) = A_w p(i) \Delta T + o(\Delta T); \quad i = 1, 2, \dots, r \quad (54)$$

As equações estocásticas referentes a parasitas são

$$\frac{d}{dT} S(0, T) = -(A_w + \omega) S(0, T),$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT} b_s(k, T_0, T) &= A_w \sum_{i=1}^r p(i) b_s(k-i, T_0, T) + (k+1) \lambda_w b_s(k+1, T_0, T) \\ &\quad - [A_w + k \lambda_w + \omega] b_s(k, T_0, T); \quad T_0 \leq T \leq T_0 + \tau, \end{aligned} \quad (55)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT} b_c(k, T_0, T) &= \beta b_c(k-1, T_0, T) + (k+1) \lambda_w b_c(k+1, T_0, T) \\ &\quad - [\beta + k \lambda_w + \omega] b_c(k, T_0, T); \quad T > T_0 + \tau, \end{aligned}$$

com as condições

$$S(0, 0) = I(0, 0),$$

$$b_s(i, T_0, T_0) = A_w p(i) B_s(0, T_0); \quad i = 1, 2, \dots, r,$$

$$b_c(k, T_0, T_0 + \tau) = b_s(k, T_0, T_0 + \tau); \quad k = 1, 2, \dots$$

Da solução destas equações obtemos

1) Curva de Prevalência

Como a expressão é muito longa usaremos a notação abaixo para a dupla somatória como um "operador"

$$SUM = \sum_{i=1}^r p(i) \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j \quad (57)$$

mais uma função auxiliar

$$AUX(x) = 1 - \exp(-j \lambda_w x) \quad (57.a)$$

Temos, então,

$$CP(T) = 1 - \exp\left\{-\frac{A}{w} \sum_{w} \left[\frac{AUX(T)}{j} \right] \right\} ; \quad T \leq \tau \quad (58)$$

$$CP(T) = 1 - \exp\left\{-\frac{A}{w} \sum_{w} \left[\frac{AUX(\tau)}{j} \right] \right\} - A \int_0^{T-\tau} \left(1 + \sum_{w} \left[\frac{AUX(T-T_0)}{j} \right] \right) * \\$$

$$\exp\left\{ \frac{A}{w} \left[T - \sum_{w} \left(\exp[-j \lambda_w (T-T_0 - \tau)] \right) \frac{AUX(\tau)}{j} \right] \right\} * \\$$

$$\exp\left\{ - \left[\frac{\beta}{w} \lambda_w \right] \sum_{w} \left[\frac{AUX(T-T_0 - \tau)}{j} \right] \right\} dT_0 ; \quad T > \tau \quad (58.a)$$

O gráfico 3.4 mostra as Curvas de Prevalência obtidas a partir dos parâmetros ajustados por máxima verossimilhança para os quatro casos, $r=1, 4, 8$ e 12 , com ajustes dados por:

$(r=1, A_w = 0.22455, \lambda_w = 0.06918, \beta_w = 0.03112, \tau = 8.451, l(m.v.) = -2530.21244)$

$(r=4, A_w = 0.20323, \lambda_w = 0.10221, \beta_w = 0.05515, \tau = 5.723, l(m.v.) = -2523.99525)$

$(r=8, A_w = 0.19216, \lambda_w = 0.12252, \beta_w = 0.07055, \tau = 3.260, l(m.v.) = -2519.83253)$

e

$(r=12, A_w=0.18553, \lambda_w=0.12392, \beta=0.06944, \tau=1.0, l(m.v.)=-2518.81556)$ #

A taxa de transmissão, a taxa de mortalidade dos parasitas e o valor de ajuste de máxima verossimilhança seguem o mesmo padrão do Modelo de May. As duas taxas que não existem no Modelo de May, a taxa de reinfecção aumenta e o período de incubação diminui com o aumento da multiplicidade de entrada de parasitas. O Modelo de Imunidade ajusta muito bem a Curva de Prevalência obtida no campo, em todas as idades. O período de incubação ajuda para melhorar o ajuste da região de pico, pois quanto menor o seu valor mais estreita é a região do pico. A taxa de reinfecção ajuda para melhorar o ajuste para idades grandes. É conveniente lembrar que esta reinfecção é poissônica, isto é, entra um parasita em cada contato com águas infectadas.

#

Os seis valores entre os parênteses são: o primeiro refere-se ao número máximo de parasitas que entram em cada infecção, r , o segundo, a taxa de transmissão A_w , o terceiro, a taxa de mortalidade dos parasitas, λ_w , o quarto, a taxa de reinfecção, β , o quinto, o período de incubação dos parasitas no hospedeiro definitivo para desenvolver o sistema imunitário, τ , e o sexto, o valor de $\log(\max.ver.)$.

Gráfico 3.4. Curvas de Prevalência para o Modelo de Imunidade.

2) O Número Médio de Parasitas

Este número médio é obtido em termos de grupo etário e em termos de toda a comunidade.

2a) por grupo etário, isto é, como se distribuem pelas faixas etárias

$$m_w(T) = A_w \bar{p}_w [1 - \exp(-\lambda_w T)] / \lambda_w ; T \leq \tau_w, \quad (59)$$

$$m_w(T) = \{ A_w \bar{p}_w [1 - \exp(-\lambda_w \tau_w)] \exp[-A_w (T - \tau_w)] + \beta_w [1 - \exp(-A_w (T - \tau_w))] \} /$$

$$+ \{ \bar{p}_w [\exp(-\lambda_w \tau_w) + (A_w / \lambda_w) (1 - \exp(-\lambda_w \tau_w))] - (\beta_w / \lambda_w) \} * \\ A_w \{ \exp[-\lambda_w (T - \tau_w)] - \exp[-A_w (T - \tau_w)] \} / (A_w - \lambda_w) ; T > \tau_w. \quad (59.a)$$

O gráfico 3.5 mostra a curva do número médio de parasitas por grupo etário, com os parâmetros ajustados pela Curva de Prevalência. Novamente o gráfico representa a função $\log[1 + g m(T)]$ contra T , onde o valor de k , constante, ajustado por mínimos quadrados para os quatro casos foi: ($r=1$, $g=8.53318$), ($r=4$, $g=6.40392$), ($r=8$, $g=5.62732$) e ($r=12$, $g=5.48287$). Notamos um bom ajuste para idades grandes. Com exceção de entrada simples, outras curvas não resultaram em um bom ajuste, pois ficou deslocada para esquerda. Mas este ajuste é melhor que o obtido pelo Modelo de May. Notamos que a curva de média apresenta o pico de máximo deslocado para a esquerda em relação a Curva de Prevalência, conforme os dados de Bradley e McCullough (1973).

Gráfico 3.5. O número médio de parasitas por grupo etário do Modelo de Imunidade.

2b) de toda a comunidade

$$m = \left\{ \left(\frac{\lambda}{w} \right) / \left[1 + \left(\frac{\lambda}{w} \right) \right] \right\} \left\{ \left(\frac{A}{w} \right) / \left[1 + \left(\frac{\lambda}{w} \right) \left(\frac{A}{w} \right) \right] \right\} \times$$

$$\left\{ \left(\frac{\lambda}{w} \right) \left(\frac{\beta}{w} \right) \exp(-\alpha \bar{w}) + \bar{p} \bar{p} \left(\frac{\lambda}{w} \right) (1 - \exp[-\alpha \bar{w}]) \left(\frac{A}{w} \right) \right\}$$

(60)

cujos valores, para os parâmetros ajustados, são: ($r=1, m=0.7927$), ($r=4, m=1.0712$), ($r=8, m=1.2376$) e ($r=12, m=1.2803$).

3) Relação de Dispersão

O segundo momento junto com o primeiro momento fornecem-nos a relação de dispersão. Sendo esta relação muito extensa, escreveremos apenas o segundo momento:

3a) por grupo etário

$$V(T) = \left(\frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} \right) \bar{p} [1 - \exp(-\lambda T)]^2 + \left(\frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} \right) \sigma_p [1 - \exp(-2\lambda T)] / 2 ;$$

$$T < \tau, \quad (61)$$

$$V(T) = \left\{ \left[\frac{A}{w} \bar{p} (1 - \exp(-\lambda T)) \right] / \lambda \right\}^2 + \left(\frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} \right) \sigma_p [1 - \exp(-2\lambda \tau)] / 2 * \\ \exp[-A(T-\tau)] + \left(\beta / \lambda \right)^2 [1 - \exp(-A(T-\tau))] + 2 \left(\beta / \lambda \right) \left(\bar{p} \left[\frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} + \right. \right. \\ \left. \left. \exp(-\lambda \tau) (1 - \frac{A}{w} \frac{1}{\lambda}) \right] - \beta / \lambda \right) \left(\frac{A}{w} \left[\frac{A}{w} - \lambda \right] \right) \left(\exp[-\lambda(T-\tau)] - \right. \\ \left. \exp[-A(T-\tau)] \right) + \left(\left(\beta / \lambda \right) \left[\beta / \lambda - 2 \bar{p} \left(\frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} + \exp(-\lambda \tau) (1 - \right. \right. \right. \\ \left. \left. \frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} \right) \right] \right) + \left(\frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} \right) [2 \bar{p}^2 \exp(-\lambda \tau) (1 - \frac{A}{w} \frac{1}{\lambda} - \exp(-\lambda \tau) (1 - \\ \frac{A}{w} \frac{1}{2\lambda})] + \sigma_p^2 (1 - \exp(-2\lambda \tau)) / 2 + \frac{A}{w} \bar{p}^2 / \lambda + \sigma_p^2 \exp(-2\lambda \tau) * \\ \left(\frac{A}{w} \left[\frac{A}{w} - 2\lambda \right] \right) \left(\exp[-2\lambda(T-\tau)] - \exp[-A(T-\tau)] \right) ; \quad T > \tau. \\ (61.a)$$

Usando a definição (47) obtemos a relação de dispersão. Com esta definição construímos o gráfico 3.6 da relação de dispersão por grupo etário. Observamos que para entrada simples, o resultado é poissônico em quase toda a faixa etária, com excesso

de uma pequena faixa em torno de 15 anos onde o valor é ligeiramente inferior a unidade, mostrando uma distribuição uniforme. Para entrada múltipla, esta relação para idades grandes torna-se poissônica devido ao fato de que nestas idades ocorre predominantemente a reinfecção, que é poissônica, pois quase todos os indivíduos estão imunes. Para idades pequenas ocorre uma agregação grande que cai devagar em relação ao Modelo de May. Notamos um ajuste ligeiramente melhor para idades pequenas e pior para idades grandes comparado com o Modelo de May.

Gráfico 3.6. A relação de dispersão por grupo etário para o Modelo de Imunidade.

3b) de toda comunidade

$$\begin{aligned}
 v = & \left(\frac{\lambda}{w} / \left[1 + 2 \left(\frac{\lambda}{w} \right) \right] \right) \left(\frac{A}{w} / \lambda \right) / \left[1 + \left(\frac{\lambda}{w} \right) \left(\frac{A}{w} / \lambda \right) \right] \left(\sigma + \right. \\
 & \left. \left(\frac{\lambda}{w} \right) \left[2 \bar{p}^2 / \left(1 + \frac{\lambda}{w} \right) + \sigma \right] \left(\frac{A}{w} / \lambda \right) + \left[2 \left(\frac{\lambda}{w} \right) \bar{p}^2 / \left(1 + \frac{\lambda}{w} \right) \right] * \right. \\
 & \left. \left(\frac{A}{w} / \lambda \right)^2 + \exp(-\lambda \tau) \left[2 \beta / \lambda \left(\left(\beta / \lambda \right) \left(1 + \frac{\lambda}{w} \right) - \left(1 + 2 \frac{\lambda}{w} \right) / \left(1 + \right. \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. \frac{\lambda}{w} \right) + \bar{p} \exp(-\lambda \tau) \left(\frac{\lambda}{w} \right) / \left(1 + \frac{\lambda}{w} \right) + \left[2 \bar{p}^2 / \left(1 + \frac{\lambda}{w} \right) \right] * \right. \right. \\
 & \left. \left. \left[\beta \left(1 - \exp(-\lambda \tau) \right) / \lambda - \left(\frac{\lambda}{w} \right) \exp(-\lambda \tau) \right] - \sigma \frac{\lambda}{w} \left(\frac{A}{w} / \lambda \right) - \right. \right. \\
 & \left. \left. 2 \bar{p}^2 \left(\frac{\lambda}{w} \right) \left(1 - \exp(-\lambda \tau) + \frac{\lambda}{w} / \left(1 + \frac{\lambda}{w} \right) \left(\frac{A}{w} / \lambda \right)^2 \right] \right) \right) \right)
 \end{aligned}
 \tag{62}$$

cujos valores para os quatro casos são: (r=1, disp=5.26155), (r=4, disp=14.8782), (r=8, disp=24.5547) e (r=12, disp=25.4425). Notamos valores bem superiores ao do Modelo de May.

III.C.4 - IMUNIDADE CONCOMITANTE POR PERIODO DE INCUBAÇÃO CONSIDERANDO O ATAQUE DAS CERCARIAS

Este modelo é uma modificação do modelo anterior. Consideraremos que em cada contato com as águas infectadas o indivíduo pode permitir apenas a "migração" de um único parasita. Em compensação, a taxa de "migração" depende do número de cercárias presentes nas águas infectadas de uma forma aleatória. Definindo

$$L(t) = l \tag{63}$$

como a variável aleatória que dá o número de cercárias, então a taxa de transmissão fica

$$A_w = a_w L_w \quad (64)$$

Suporemos, também, que esta variável tenha uma distribuição Poissonica, isto é, com a função geratriz de probabilidades dada por

$$F(x) = \exp[nc(x-1)], \quad (65)$$

onde nc é o número médio de cercárias presentes nas águas infectadas.

Substituindo a taxa (64) nas soluções do modelo anterior o resultado vai depender da variável aleatória L . Interpretando estes resultados como uma função desta variável, tomamos a média desta função em relação a distribuição de probabilidade da variável aleatória L . Os resultados obtidos fazendo, também, $r=1$, são:

1) Curva de Prevalência

$$CP(T) = 1 - \exp\{-nc[1 - \exp(-a_w [1 - \exp(-\lambda_w T)])]\} ; \quad T \leq \tau, \quad (66)$$

$$\begin{aligned} CP(T) = & 1 - \exp\{-nc[1 - \exp(-a_w [(T-\tau) + (1 - \exp(-\lambda_w \tau))/\lambda_w])]\} - a_w nc * \\ & \int_0^{T-\tau} \{1 - \exp[-\lambda_w (T-T_0)]\} \exp\{-\beta_w [1 - \exp(-\lambda_w (T-T_0-\tau))]/\lambda_w\} * \\ & \exp\{-nc[1 - \exp(-a_w [T_0 + (\exp(\lambda_w \tau) - 1) \exp(-\lambda_w (T-T_0))/\lambda_w])]\} * \\ & \exp\{-a_w [T_0 + (\exp(\lambda_w \tau) - 1) \exp(-\lambda_w (T-T_0))/\lambda_w]\} ; \quad T > \tau. \end{aligned} \quad (66.a)$$

2) O Número Médio de Parasitas

Calculando o número médio por grupo etário, temos

$$m(T) = nc(a_w/\lambda_w)[1-\exp(-\lambda_w T)] ; T \leq T_0, \quad (67)$$

$$\begin{aligned} m(T) = & nc(a_w/\lambda_w)[1-\exp(-\lambda_w T_0)]\exp(-nc[1-\exp(a_w(T-T_0))]) * \\ & \exp[-a_w(T-T_0)] + nc \exp(-nc) a_w \int_0^{T-T_0} \exp[nc \exp(-a_w T_0)] * \\ & \exp(-a_w T_0) (\exp[-\lambda_w(T-T_0)] + (a_w/\lambda_w) \exp[-\lambda_w(T-T_0)] * \\ & [\exp(\lambda_w T_0) - 1] [nc \exp(-a_w T_0) + 1] + \\ & (\beta/\lambda_w) [1 - \exp(-\lambda_w(T-T_0-T_0))]) dT ; T > T_0. \quad (67.a) \end{aligned}$$

3) Relação de Dispersão

3a) o segundo momento é dado por

$$v(T) = nc(nc+1) \{ (a_w/\lambda_w) [1-\exp(-\lambda_w T)] \}^2 ; T \leq T_0, \quad (68)$$

$$\begin{aligned} v(T) = & nc \{ nc \exp[-a_w(T-T_0)+1] \{ (a_w/\lambda_w) [1-\exp(-\lambda_w T_0)] \}^2 * \\ & \exp(-nc[1-\exp(a_w(T-T_0))]) \exp[-a_w(T-T_0)] + \\ & nc \exp(-nc) a_w \int_0^{T-T_0} \exp[nc \exp(-a_w T_0)] \exp(-a_w T_0) * \\ & \{ [2 \exp(-\lambda_w(T-T_0)) + (a_w/\lambda_w) \exp(-\lambda_w(T-T_0)) (\exp(\lambda_w T_0) - 1)] * \\ & (nc \exp(-a_w T_0) + 1) + (\beta/\lambda_w) (1 - \exp(-\lambda_w(T-T_0-T_0))) \} * \\ & [(a_w/\lambda_w) \exp(-\lambda_w(T-T_0)) (\exp(\lambda_w T_0) - 1) (nc \exp(-a_w T_0) + 1) + \\ & (\beta/\lambda_w) (1 - \exp(-\lambda_w(T-T_0-T_0)))] + [(a_w/\lambda_w) \exp(-\lambda_w(T-T_0)) * \\ & (\exp(\lambda_w T_0) - 1)] nc \exp(-a_w T_0) \} dT ; T > T_0. \quad (68.a) \end{aligned}$$

Usando a definição (47) obtemos a relação de dispersão, a partir das soluções (67) e (68).

III.D. FUNÇÃO DE ACASALAMENTO

Na secção III.C. obtivemos as equações semi-estocásticas da distribuição de parasitas. As soluções destas equações fornecem-nos as distribuições de probabilidade, $J(k,t)$, no caso geral, e $B(k,T)$, no estado estacionário. E destas distribuições de probabilidade obtemos os valores médios de parasitas, $m(t)$, no caso geral, e m , no estado estacionário. Estas funções permitem-nos calcular a probabilidade de acasalamento dos parasitas abrigados nos indivíduos, denominada função de acasalamento.

Nós temos a distribuição $J(k,t)$, a probabilidade de haver k parasitas nos indivíduos, sem distinção de sexo dos parasitas. Estes k parasitas agora precisam ser distinguidos entre machos e fêmeos. Supondo que ambos os sexos tenham as mesmas chances de migração, então a probabilidade de haver j -machos e i -fêmeos, com

$$k = j+i \quad (69)$$

é dada por uma distribuição binomial positiva,

$$p_b[(i,j)|k] = [\Gamma(k)/\Gamma(j)\Gamma(i)](1/2)^{(i+j)} \quad (70)$$

com a função Gama,

$$\Gamma(x) = (x-1)! \quad (70.a)$$

Portanto, a probabilidade de haver j -machos e i -fêmeos, com $(i+j) = k$, é

$$p_b[(i,j)|k,t] = J(k,t)p_b[(i,j)|k] \quad (71)$$

Vamos considerar o casamento monogâmico. A probabilidade de haver exatamente j -pares de parasitas acasalados é dado por

$$P_p(j|k,t) = p[(i,j,j)|k,t] + p[(j,i,j)|k,t] \quad (72)$$

$$= \sum_{i=j}^k p[(i,j)|k,t] + \sum_{i=j+1}^k p[(j,i)|k,t].$$

Seguindo os passos de Nasell e Hirsch (1973) podemos calcular a função de acasalamento com a distribuição de probabilidade $f(k,t)$ que obtivemos nos diversos modelos. Mas, em vez de determinarmos a função de acasalamento para cada tipo de modelo, seguiremos os passos de May (1977) que, considerando uma distribuição binomial negativa, determinou a função de acasalamento em termos de grau de dispersão e do valor médio de parasitas. A distribuição binomial negativa descreve uma situação em que a variância é maior que o seu valor médio. E em todos os modelos nós temos esta situação.

O grau de dispersão, que chamaremos de d , é obtido nos diversos modelos, onde ele é igual à relação de dispersão,

$$d = \text{Disp.} \quad (73)$$

Definindo

$$\delta(t) = m(t)/[m(t)+d], \quad (74)$$

então a distribuição binomial negativa em termos das definições (73) e (74) é

$$p_n[k|m(t),d] = [1-\delta(t)]^d [\delta(t)]^k \Gamma(k+d)/[\Gamma(d)\Gamma(k+1)]. \quad (75)$$

Fazendo a substituição

$$J(k,t) \rightarrow p_n[k|m(t),d] \quad (76)$$

na equação (70) e substituindo na equação (72), obtemos a probabilidade de haver j -pares de parasitas

$$P_p(j|m(t),d) = [1-\delta(t)]^d [\delta(t)/2]^{2j} [\Gamma(d+2j)/\Gamma(d)j!j!] * \\ [2F(d+2j, 1, j+1, \delta(t)/2) - 1], \quad (77)$$

com a função hiper-geométrica dada por

$$F(a,b,c,z) = [\Gamma(c)/\Gamma(a)\Gamma(b)] \sum_{n=0}^{\infty} [\Gamma(a+n)\Gamma(b+n)/\Gamma(c+n)] z^n / n!. \quad (77.a)$$

A probabilidade de acasalamento, ou função de acasalamento, $\gamma[m(t)]$, está relacionada com $\Psi[m(t)]$, o número de parasitas acasalados, por

$$\Psi[m(t)] = m(t)\gamma[m(t)]. \quad (78)$$

A probabilidade de se ter exatamente j -pares de parasitas é dada por (77). Agora determinaremos o número médio de parasitas que não estão acasalados. Este número é dado por

$$N_{np} = \sum_{k=0}^{\infty} k p_n[k|m(t),d] f(k) \quad (79)$$

onde $f(k)$ é a fração de parasitas que não estão acasalados dada por, com $k=2j$, se o número total for par e $k=2j-1$, caso ímpar,

$$f(k) = [(2j)!/(j!j!)] 2^{-2j}. \quad (80)$$

A expressão (79) somada sobre k resulta em

$$N_{np} = m(t) \{ [1-\delta(t)]^{d+1} / 2\pi \} \int_0^{2\pi} d\theta (1-\cos\theta) / \{ [1+\delta(t)\cos\theta]^{d+1} \}. \quad (81)$$

Uma outra maneira de se ter o número de parasitas acasalados é

$$\psi[m(t)] = m(t) - N_{np} \quad (82)$$

que, igualada à definição (78), resulta, para a função de acasalamento,

$$\chi[m(t)] = 1 - \{ [1 - \delta(t)]^{d+1} / 2\pi \} \int_0^{2\pi} d\theta (1 - \cos\theta) / \{ [1 + \delta(t)\cos\theta]^{d+1} \}. \quad (83)$$

Essa função de acasalamento é o que interliga o ciclo vital do parasita, pois o número de miracídios, que infectam caramujos sãos, depende do número de ovos eliminados na água pelos indivíduos infectados, que por sua vez depende do número de parasitas acasalados. No limite Poissônico, $d \rightarrow \infty$, temos

$$\chi[m(t)] = 1 - \exp[-m(t)] \{ I_0[m(t)] + I_1[m(t)] \} \quad (84)$$

onde $I_0[m(t)]$ e $I_1[m(t)]$ são funções de Bessel modificada.

III.E. COMENTARIOS

Neste CAPITULO foram desenvolvidos alguns modelos de regulação da esquistossomíase. Dentre eles focalizamos dois modelos, o modelo de May e o modelo de imunidade concomitante. Mas antes da discussão destes modelos, é necessário dizer como foi obtido o valor da taxa de mortalidade dos indivíduos da comunidade.

III.E.1 - AJUSTE DA TAXA DE MORTALIDADE

Os dados obtidos por Bradley e McCullough (1973) levaram em consideração a mesma proporção de indivíduos presentes em cada faixa etária. O gráfico 3.7 foi obtido ajustando a equação

(23) por mínimos quadrados que nos fornece o valor da taxa de mortalidade $\alpha = 0.01659$ e o valor de recém-nascidos por ano, $I(0,0)$, numa certa proporção em relação a população toda da comunidade.

Gráfico 3.7. Curva de sobrevivência da comunidade.

III.E.2 - SENSIBILIDADE EM RELAÇÃO A VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS

Estamos interessados, agora, como as Curvas de Prevalência comportam-se com a variação dos parâmetros ajustados. O

gráfico 3.8 mostra a Curva de Prevalência do Modelo de May para variações em torno de melhor ajuste em $\pm 40\%$. A variação de A_w em -40% equivale a variação de λ_w em $+40\%$, de maior efeito, e vice-versa. Quando se variam todos os parâmetros em $\pm 40\%$, quase nada ocorre para idades grandes, mas para idades pequenas, quando se variam todos em -40% , atinge-se o valor máximo em idade menor, e quando variam todos em $+40\%$, o valor máximo atinge-se em idade maior.

Gráfico 3.8. Estabilidade da Curva de Prevalência para o Modelo de May.

57

O gráfico 3.10 mostra a Curva de Prevalência quando se variam os parâmetros em +40%. Notamos quase que um fenômeno inverso ocorrido ao gráfico 3.9, mas numa escala menor.

Gráfico 3.10. Estabilidade da Curva de Prevalência do o Modelo de Imunidade quando variam as taxas em +40%.

III.E.3 - MODELO DE MAY VERSUS MODELO DE IMUNIDADE

Comparando os dois modelos de regulação, observamos:

1. Nos dois modelos, a taxa de transmissão, A_w , diminui com o aumento da multiplicidade de entrada de parasitas, r , enquanto que a taxa de mortalidade dos parasitas, λ_w , aumenta.

2. No modelo de May, A_w varia de 0.21647 a 0.38021 enquanto que no modelo de imunidade concomitante, de 0.18553 a 0.22455.

3. No modelo de May, λ_w varia de 0.35441 a 0.49730, fornecendo a vida média dos parasitas entre 2.01086 a 2.82159, enquanto que no modelo de imunidade concomitante, λ_w varia de 0.06918 a 0.12392, fornecendo a vida média dos parasitas entre 8.06972 a 14.4550. Os artigos de Goddard (1980), Vermund (1983), Harris et alii (1984) e Wilkins (1984) sugerem uma vida média para os parasitas bem acima dos 3.0 anos.

4. O modelo de imunidade concomitante fornece o período de incubação entre 1.0 a 8.451, razoável comparado com o intervalo proposto por Bradley e McCullough (1973) e Smithers e Terry (1969), este último sugere ainda um desenvolvimento gradual da imunidade.

5. O modelo de imunidade concomitante apresenta o pico para o valor médio dos parasitas por grupo etário antes do pico da curva de prevalência. Isto foi notado por Barbour (1982). À medida que r aumenta, a idade para a qual é máxima a curva de prevalência também aumenta, enquanto que para o valor médio ocorre o inverso.

6. O valor de $\log(\text{"Maximum Likelihood"})$ para o modelo de May varia entre os valores -2701.70872 a -2692.74015, enquanto que

para o modelo de imunidade concomitante, varia entre -2530.21244 a -2518.81556, dando um melhor ajuste para este último modelo.

7. O valor médio de número de parasitas da comunidade toda varia, no modelo de May, entre 1.02481 a 2.73809, enquanto que no modelo de imunidade concomitante, este valor situa-se entre 0.7927 a 1.2803, concordando com os dados do campo.

8. O valor da relação de dispersão, no modelo de May, está entre 1.02344 a 4.05506, enquanto que no modelo de imunidade concomitante, este valor está entre 5.26155 a 25.4425, este último mostrando uma maior agregação, conforme artigos de Anderson e May (1982) e Anderson e Gordon (1982).

9. Comparando os gráficos 3.8, 3.9 e 3.10, observamos que no Modelo de May quando diminui A_w ou aumenta λ_w o pico de Curva de Prevalência (CP) diminui, sendo que no último a idade para a qual o pico de CP é máximo diminui; e ocorre o fenômeno inverso quando aumenta A_w ou diminui λ_w . Quando se variam todos os parâmetros nas mesmas proporções, a CP não se altera muito, apenas o pico de CP fica deslocado para esquerda, se há aumento nos parâmetros; e desloca-se para direita quando há diminuição. No Modelo de Imunidade ocorre o mesmo fenômeno numa escala menor, acrescido do fato de que τ é pouco sensível e ainda tem a propriedade de tornar a região do pico de CP mais estreita (quando diminui) ou mais larga (quando aumenta). Quando se variam todos os parâmetros ocorre quase o mesmo fenômeno do Modelo de May, acrescido do aumento do valor de pico de CP numa idade menor, quando todos os valores são aumentados.

10. Em ambos os modelos foi considerada a distribuição

etária dos indivíduos. Em todos os itens, o modelo de Imunidade Concomitante foi superior ao modelo de May.

CAP. IV - HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO

A população de caramujos é considerada constante na maioria dos estudos epidemiológicos de esquistossomíase. Neste CAPÍTULO vamos estudar um modelo muito simplificado para a regulação das populações de caramujos que permita incluir o efeito da esquistossomíase sobre a população de caramujos. Reescrevemos a equação (18) do II CAPÍTULO,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} f(n, j, l, t) = & (n+1)A_s(\langle V(t) \rangle, t) f(n+1, j-1, l, t) + (n+1)\lambda_u(t) * \\ & f(n+1, j, l, t) + (j+1)\lambda_i(t) f(n, j+1, l, t) + (l+1)\lambda_s(t) * \\ & f(n, j, l+1, t) + (j+1)b_s(t) f(n, j+1, l-1, t) - [nA_s(\langle V(t) \rangle, t) + \\ & n\lambda_u(t) + j\lambda_i(t) + l\lambda_s(t) + jb_s(t)] f(n, j, l, t), \end{aligned} \quad (1)$$

onde a taxa de infecção $A_s(\langle V(t) \rangle, t)$ é dada pela equação (20.a)

do II CAPÍTULO, sem o índice linha,

$$A_s(\langle V(t) \rangle, t) = a_s(t) P_{h \rightarrow s}(t) \gamma[\langle V(t) \rangle]. \quad (1.a)$$

A equação (10) do II CAPÍTULO trata as duas populações, de parasitas abrigados pelos indivíduos e de caramujos, concomitantemente. Naquela ocasião não consideramos a idade dos caramujos porque a vida média dos caramujos (em meses) é muito menor que a vida média da população humana (em anos). Por isso a equação (1) é uma situação onde a idade dos caramujos não era considerada. Mas, estamos interessados no caso geral onde a idade dos caramujos é importante, pois queremos introduzir a noção de biomassa, Coutinho (1968).

Vamos definir uma nova matriz transição, só para caramujos com as variáveis aleatórias dadas pelas definições (1) a (1.b) do II CAPÍTULO. Aqui, entretanto, elas dão o número de caramujos dos três grupos de caramujos por grupo etário, T' . A linha no T , T' , para a idade dos caramujos, serve para diferenciar da idade dos indivíduos da comunidade. Mas, como trataremos apenas de caramujos neste CAPÍTULO, usaremos T sem linha.

$$F(n, j, l, T, t; n_0, j_0, l_0, T_0, t_0) = \text{Prob.}[X(T, t) = n \wedge Y(T, t) = j \wedge Z(T, t) = l | X(T_0, t_0) = n_0 \wedge Y(T_0, t_0) = j_0 \wedge Z(T_0, t_0) = l_0] \quad (2)$$

Utilizando as transições (3.b) a (3.g) do II CAPÍTULO e a equação de Chapman-Kolmogorov e tomando o limite $\Delta t \rightarrow 0$, novamente desprezando a notação de distribuição inicial, obtemos a equação geral

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} F(n, j, l, T, t) = & (n+1) a_s(\langle V(t) \rangle, t) F(n+1, j-1, l, T, t) + \\ & (n+1) \lambda_u(t) F(n+1, j, l, T, t) + (j+1) \lambda_i(t) F(n, j+1, l, T, t) + \\ & (l+1) \lambda_s(t) F(n, j, l+1, T, t) + (j+1) b_s(t) F(n, j+1, l-1, T, t) \\ & - [n a_s(\langle V(t) \rangle, t) + n \lambda_u(t) + j \lambda_i(t) + l \lambda_s(t) + j b_s(t)] * \\ & F(n, j, l, T, t), \end{aligned} \quad (3)$$

onde temos a identidade

$$f(n, j, l, t) = \int_0^\infty F(n, j, l, T, t) dT. \quad (4)$$

As equações (3), o caso geral, e (1) são ligeiramente diferentes. Integrando a equação (3) em toda idade T , resulta a

equação (1), a menos do termo $F(n,j,l,T=0,t)$, que aparece como condição inicial.

Em primeira aproximação o que nos interessa é o valor médio dos três grupos de caramujos. Definindo

$$\langle X(T,t) \rangle = \sum_{(n,j,l)=0}^{\infty} n F(n,j,l,T,t), \quad (5)$$

$$\langle Y(T,t) \rangle = \sum_{(n,j,l)=0}^{\infty} j F(n,j,l,T,t), \quad (5.a)$$

$$\langle Z(T,t) \rangle = \sum_{(n,j,l)=0}^{\infty} l F(n,j,l,T,t), \quad (5.b)$$

multiplicando a equação (3) por n ou j ou l e somando sobre todos os valores possíveis de (n,j,l) , obtemos as equações dos valores médios dos três grupos de caramujos,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \langle X(T,t) \rangle &= -[A_s(t) + \lambda_u(t)] \langle X(T,t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Y(T,t) \rangle &= A_s(t) \langle X(T,t) \rangle - [b_s(t) + \lambda_i(t)] \langle Y(T,t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Z(T,t) \rangle &= b_s(t) \langle Y(T,t) \rangle - \lambda_s(t) \langle Z(T,t) \rangle. \end{aligned} \quad (6)$$

Integrando as equações (6) em toda idade T , usando

$$\langle X(T=0,t) \rangle = \langle X(0,t) \rangle \quad (7)$$

e

$$\langle Y(T=0,t) \rangle = \langle Z(T=0,t) \rangle = 0 \quad (7.a)$$

obtemos

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \langle X(t) \rangle &= -[A_s(t) + \lambda_u(t)] \langle X(t) \rangle + \langle X(0,t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Y(t) \rangle &= A_s(t) \langle X(t) \rangle - [b_s(t) + \lambda_i(t)] \langle Y(t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Z(t) \rangle &= b_s(t) \langle Y(t) \rangle - \lambda_s(t) \langle Z(t) \rangle, \end{aligned} \quad (8)$$

com as seguintes definições,

$$\langle X(t) \rangle = \sum_{(n,j,l)=0}^{\infty} n f(n,j,l,t) = \int_0^{\infty} \langle X(T,t) \rangle dT, \quad (9)$$

$$\langle Y(t) \rangle = \sum_{(n,j,l)=0}^{\infty} j f(n,j,l,t) = \int_0^{\infty} \langle Y(T,t) \rangle dT, \quad (9.a)$$

$$\langle Z(t) \rangle = \sum_{(n,j,l)=0}^{\infty} l f(n,j,l,t) = \int_0^{\infty} \langle Z(T,t) \rangle dT. \quad (9.b)$$

Uma outra maneira de obter as equações (8) consiste em multiplicar a equação (1) por n ou j ou l e somar sobre todos os valores possíveis de (n,j,l) . Os resultados serão semelhantes, a menos do termo $\langle X(0,t) \rangle$. As equações (6) e (8) ser-nos-ão úteis.

Vamos introduzir a noção de período de incubação, τ' , isto é, o período necessário para que um caramujo infectado pré-patente passe, após este período, a eliminar cercárias, tornando-se caramujo infectado patente. Novamente, a linha para τ , τ' , aparece aqui para diferenciar do período de incubação de parasitas no hospedeiro definitivo, e esta linha será suprimida quando não houver confusão.

Os caramujos infectados pré-patentes que passam ao estado patente são dados por $\sum_s b_s(t) \langle Y(T,t) \rangle$ ou $\sum_s b_s(t) \langle Y(t) \rangle$. Mas, somente os caramujos que se infectaram no tempo anterior a τ e que tenham sobrevivido, cuja sobrevivência é dada por $\exp(-\lambda_i \tau)$, poderão passar de um estado para outro. Temos, assim,

$$\sum_s b_s(t) \langle Y(T,t) \rangle = \sum_s A_s(t-\tau) f_1 \langle X(T-\tau, t-\tau) \rangle, \quad (10)$$

$$\sum_s b_s(t) \langle Y(t) \rangle = \sum_s A_s(t-\tau) f_1 \langle X(t-\tau) \rangle, \quad (10.a)$$

onde usamos a notação

$$f_1 = \exp(-\lambda_i \tau). \quad (11)$$

Considerando todas as taxas constantes no tempo, as equações (6) e (8) tornam-se, com as suposições (10),

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \langle X(T, t) \rangle &= -(A_s + \lambda_u) \langle X(T, t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Y(T, t) \rangle &= A_s [\langle X(T, t) \rangle - f_1 \langle X(T-\tau, t-\tau) \rangle] - \lambda_i \langle Y(T, t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Z(T, t) \rangle &= A_s f_1 \langle X(T-\tau, t-\tau) \rangle - \lambda_s \langle Z(T, t) \rangle \end{aligned} \quad (12)$$

e

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \langle X(t) \rangle &= -(A_s + \lambda_u) \langle X(t) \rangle + \langle X(0, t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Y(t) \rangle &= A_s [\langle X(t) \rangle - f_1 \langle X(t-\tau) \rangle] - \lambda_i \langle Y(t) \rangle, \\ \frac{d}{dt} \langle Z(t) \rangle &= A_s f_1 \langle X(t-\tau) \rangle - \lambda_s \langle Z(t) \rangle. \end{aligned} \quad (13)$$

No equilíbrio, as soluções das equações (13) são,

$$\langle X(t) \rangle_{eq} = \langle X \rangle = X(0) / (A_s + \lambda_u), \quad (14)$$

$$\langle Y(t) \rangle_{eq} = \langle Y \rangle = A_s (1 - f_1) X(0) / [(A_s + \lambda_u) \lambda_i], \quad (14.a)$$

$$\langle Z(t) \rangle_{eq} = \langle Z \rangle = A_s f_1 X(0) / [(A_s + \lambda_u) \lambda_s] \quad (14.b)$$

onde usamos a notação

$$\langle X(0, t) \rangle_{eq} = X(0). \quad (15)$$

As equações (14) fornecem-nos os números de caramujos sãos, infectados pré-patentes e infectados patentes. No estudo epidemiológico as grandezas importantes são o número de caramujos infectados patentes e a proporção destes em relação a toda a

população. Definindo as proporções

$$x = \langle X \rangle / N_s, \quad (16)$$

$$y = \langle Y \rangle / N_s, \quad (16.a)$$

$$z = \langle Z \rangle / N_s, \quad (16.b)$$

onde

$$N_s = \langle X \rangle + \langle Y \rangle + \langle Z \rangle \quad (17)$$

é o número total de caramujos, e as funções auxiliares

$$f2 = \lambda_s / \lambda_i - (\lambda_s / \lambda_i - 1)f1, \quad (18)$$

$$f3 = A_s / \lambda_s, \quad (18.a)$$

temos as proporções dos três grupos de caramujos dadas por

$$x = 1/(1+f3f2), \quad (19)$$

$$y = f3(1-f1)/[(\lambda_i / \lambda_s)(1+f3f2)], \quad (19.a)$$

$$z = f3f1/(1+f3f2). \quad (19.b)$$

As expressões (14.b) e (19.b) são as que completam o ciclo vital do parasita, juntamente com o valor médio do número de parasitas e a sua função de acasalamento. Todos os parâmetros podem ser medidos, com exceção do valor $X(0)$. Precisamos entendê-lo melhor.

$X(0)$ é o número de recém-nascidos no estado estacionário. Este valor é difícil de ser medido, Coutinho (1968), pois os caramujos muito jovens apresentam elevada taxa de mortalidade pelo fato de haver muita competição pelo alimento disponível. Por isso, ao invés de considerarmos que o número de caramujos recém-

nascidos seja bem definido, faremos este número depender da disponibilidade de alimento. Com esta condição podemos estudar o comportamento de $X(0)$ em termos da taxa de infecção e das taxas de mortalidade dos caramujos.

IV.A. ESTUDO DE $X(0)$

Para este estudo precisamos das soluções das equações (12) independente de tempo. Usando as condições de contorno,

$$\langle X(T=0) \rangle = X(0) \quad (20)$$

e

$$\langle Y(T=0) \rangle = \langle Z(T=0) \rangle = 0 \quad (20.a)$$

obtemos

$$\langle X(T) \rangle = X(0) \exp[-(A_s + \lambda_u)T], \quad (21)$$

$$\langle Y(T) \rangle = \begin{cases} X(0)f_4\{\exp(-\lambda_i T) - \exp[-(A_s + \lambda_u)T]\} ; & T \leq \tau, \\ X(0)f_4\{\exp(-\lambda_i \tau) - \exp[-(A_s + \lambda_u)\tau]\} \exp[-(A_s + \lambda_u)(T-\tau)] & T > \tau, \end{cases} \quad (21.a)$$

$$\langle Z(T) \rangle = X(0)f'_4f_1\{\exp[-\lambda_s(T-\tau)] - \exp[-(A_s + \lambda_u)(T-\tau)]\}. \quad (21.b)$$

com

$$f_4 = A_s / (A_s + \lambda_u - \lambda_i) \quad (22)$$

e

$$f'_4 = A_s / (A_s + \lambda_u - \lambda_s). \quad (22.a)$$

Precisamos do valor da taxa de infecção e das taxas de mortalidade dos caramujos. Usaremos os valores obtidos por Anderson e May (1979) e a sua análise feita por Coutinho et

alii. (1 986). A unidade de tempo neste CAPÍTULO é mês. Os valores utilizados em todo este CAPÍTULO são: para a taxa de mortalidade dos caramujos sãos, $\lambda_u = 0.5$, e para as taxas de mortalidade dos caramujos infectados pré-patentes, $\lambda_i = 0.9$ e para os patentes, $\lambda_s = 1.8$, e para o período de incubação, $\tau = 1.0$. Ajustando por mínimos quadrados, com as taxas acima, obtemos a taxa de infecção dos caramujos, $A = 0.076746$, utilizando a expressão $\langle Z(T) \rangle / N(T)$. O gráfico 4.1 é o resultado deste ajuste.

Gráfico 4.1. Curva de ajuste para determinar o valor da taxa de infecção.

O número de caramujos recém-nascidos e o crescimento dos caramujos, em número e tamanho, dependem da capacidade do suprimento alimentar do meio-ambiente, que chamaremos de biomassa. Essa biomassa, que pode ser considerada como constante em todo o tempo em estudo, é utilizada pelos caramujos para dois fins:

- 1) para manter a massa dos caramujos, e
- 2) para aumentar o tamanho dos caramujos.

Seja $m(T)$ a distribuição da massa dos caramujos por grupo etário, e $d(al)$, o alimento usado por caramujo por idade. Então esse alimento consumido pode ser igualado à quantidade para manutenção da massa mais ao aumento do tamanho dos caramujos, Coutinho (1968), pela expressão

$$\frac{d}{dT}(al) = km(T) + k' \frac{d}{dT} m(T), \quad (23)$$

onde k é a constante que relaciona o gasto alimentar com a manutenção dos caramujos e k' , com o crescimento da massa dos caramujos, resultando no gasto alimentar total dos caramujos na mesma faixa etária em

$$\frac{d}{dT} A(T) = km(T)N_s(T) + k' N_s(T) \frac{d}{dT} m(T), \quad (24)$$

com

$$A(T) = (al)N_s(T). \quad (24.a)$$

Vamos supor $k \gg k'$, isto é, o alimento consumido seja usado basicamente para a manutenção da massa dos caramujos. Neste caso o alimento gasto por todos os caramujos é

$$A = kM, \quad (25)$$

onde

$$M = \int_0^{\infty} m(T) N_s(T) dT \quad (25.a)$$

é a massa total dos caramujos e A é o consumo alimentar de todos os caramujos. Consideremos que este consumo alimentar tenha saturado a capacidade do suprimento alimentar do meio-ambiente. Então a massa total dos caramujos não pode variar e esta massa é igual à biomassa do meio-ambiente, sendo a biomassa definida como

$$M = A/k. \quad (26)$$

No nosso caso temos três grupos de caramujos. A capacidade de busca alimentar, dada pela constante k , é possivelmente maior nos caramujos sãos, diminuindo para os caramujos infectados pré-patentes, e sendo menor para os caramujos infectados patentes. Entretanto consideraremos que a capacidade de conseguir alimento seja igual para todos os três grupos. Temos, então,

$$A = k(M_u + M_i + M_s) \quad (27)$$

com

$$M_u = \int_0^{\infty} m(T) \langle X(T) \rangle dT, \quad (28)$$

$$M_i = \int_0^{\infty} m(T) \langle Y(T) \rangle dT, \quad (28.a)$$

$$M_s = \int_0^{\infty} m(T) \langle Z(T) \rangle dT. \quad (28.b)$$

Vamos considerar uma distribuição simples da massa dos caramujos, como um crescimento exponencial, dada por

$$m(T) = \theta[1 - \zeta \exp(-\lambda T)] \quad (29)$$

resultando, assim, para a biomassa,

$$M = X(0) \left(\frac{\theta}{\lambda} \right) \left\{ \frac{(1 + f_3 f_2)}{(f_3 + f_5)} - \right. \quad (30)$$

$$\left. \zeta \left[\frac{(1 + f_6)(1 + f_7) + f_3(f_6 + f_8)}{(f_3 + f_5 + f_7)(1 + f_6)(1 + f_7)} \right] \right\}$$

com

$$f_5 = \frac{\lambda_u}{\lambda_s}, \quad (31)$$

$$f_6 = \frac{u_i}{\lambda_i}, \quad (31.a)$$

$$f_7 = \frac{u_s}{\lambda_s} \quad (31.b)$$

e

$$f_8 = \frac{\lambda_i}{\lambda_s} - \left(\frac{\lambda_i}{\lambda_s} - 1 \right) \exp \left[- \left(\frac{\lambda_i}{\lambda_s} + 1 \right) \zeta \right]. \quad (31.c)$$

Usando o estudo do crescimento em massa dos caramujos feito por Cordani et alii. (1988) ajustamos, por mínimos quadrados, os parâmetros da equação (29). Isso está mostrado no gráfico 4.2. Os parâmetros ajustados foram: $\theta = 10.28$, $\zeta = 1.0$ e $\lambda = 0.215$. A função exponencial usada para ajustar o crescimento dos caramujos não é muito boa, mas é a mais simples possível. Uma função sigmóide ajustaria esse crescimento muito melhor.

Gráfico 4.2. Curva de ajuste de crescimento dos caramujos.

A expressão para o número de caramujos recém-nascidos (ou muito jovens) que queremos é dada por

$$X(0) = \frac{(M/\theta) \lambda}{s} \left[\frac{(1+f_3 f_2)}{(f_3+f_5)} - \right. \quad (32)$$

$$\left. \frac{\gamma[(1+f_6)(1+f_7)+f_3(f_6+f_8)]}{[(f_3+f_5+f_7)(1+f_6)(1+f_7)]} \right]$$

O gráfico 4.3 mostra a curva de $X(0)/(M/\theta)$ em função de taxa de infecção. Variamos a taxa de incubação em $\pm 70\%$. Notamos

que para período de incubação menor, o valor é maior para a taxa de infecção maior.

Gráfico 4.3. Curva de $X(0)$ em função de A em unidades de (M/θ) .

Da expressão (32) podemos ver claramente que o número de caramujos recém-nascidos depende da disponibilidade alimentar e da taxa de infecção, isto é, quanto maior a taxa de infecção, maior é o número de recém-nascidos, e menor a disponibilidade alimentar para cada um. O número total de caramujos, em termos do número de caramujos jovens é dado por

$$N_s = (M/\theta) [(1+f_3f_2)/(f_3+f_5)] / \{ (1+f_3f_2)/(f_3+f_5) - \tau [(1+f_6)(1+f_7)+f_3(f_6+f_8)] / [(f_3+f_5+f_7)(1+f_6)(1+f_7)] \} \quad (32.a)$$

$$\tau [(1+f_6)(1+f_7)+f_3(f_6+f_8)] / [(f_3+f_5+f_7)(1+f_6)(1+f_7)]$$

que será um valor constante, May (1977), se $\tau = 0$, isto é, a distribuição da massa dos caramujos não depender da idade. O gráfico 4.4 mostra a curva de $N_s / (M/\theta)$ em função de A_s variando em $\pm 70\%$. Se o valor de τ for grande, a variação é imperceptível. Notamos um crescimento semelhante ao gráfico 4.3.

Gráfico 4.4. Curva de N_s em função de A_s em unidades de (M/θ) .

IV.B. COMENTÁRIOS

Reescreveremos todos os valores importantes encontrados:

$$z = f_3 f_1 / (1 + f_3 f_2) \quad (33)$$

para a fração de caramujos que eliminam cercárias. O gráfico 4.5 mostra como z varia com a taxa de infecção, quando varia o período de incubação em $\pm 70\%$. Notamos que para período de incubação menor o valor máximo de z é maior.

Gráfico 4.5. Curva de z em função de A_s .

$$N_s = (M/\theta) \left[\frac{(1+f_3f_2)}{(f_3+f_5)} \right] / \left\{ \frac{(1+f_3f_2)}{(f_3+f_5)} - \right. \quad (33.b)$$

$$\left. \frac{\{[(1+f_6)(1+f_7)+f_3(f_6+f_8)]/[(f_3+f_5+f_7)(1+f_6)(1+f_7)]\}}{1} \right\}$$

para número total de caramujos da toda a comunidade da lagoa, e

$$\langle Z \rangle = (M/\theta) \left[\frac{f_3f_1}{(f_3+f_5)} \right] / \left\{ \frac{(1+f_3f_2)}{(f_3+f_5)} - \right. \quad (33.a)$$

$$\left. \frac{\{[(1+f_6)(1+f_7)+f_3(f_6+f_8)]/[(f_3+f_5+f_7)(1+f_6)(1+f_7)]\}}{1} \right\}$$

para o número total de caramujos que eliminam cercárias. O gráfico 4.6 mostra como $\langle Z \rangle / (M/\theta)$ varia com a taxa de infecção

Gráfico 4.6. Curva de $\langle Z \rangle$ em função de A_s em unidades de (M/θ) .

quando varia período de incubação em $\pm 70\%$. Notamos um comportamento semelhante ao gráfico 4.3, como era de se esperar.

As equações (33) nos limites para A_s pequeno e grande resultam em:

$$1. A_s \rightarrow 0$$

$$N_s \rightarrow (M/\theta)(\lambda_u + 2)/(\lambda_u(1-\zeta) + 2) \quad (34)$$

$$\langle Z \rangle \rightarrow 0 \quad (34.a)$$

$$z \rightarrow 0 \quad (34.b)$$

$$2. A_s \rightarrow \infty$$

$$N_s \rightarrow (M/\theta)/(1 - \zeta(f_6 + f_8)/((1+f_6)(1+f_7)f_2)) \quad (35)$$

$$\langle Z \rangle \rightarrow (M/\theta)(f_1/f_2)/(1 - \zeta(f_6 + f_8)/((1+f_6)(1+f_7)f_2)) \quad (35.a)$$

$$z \rightarrow 1/(1 + (\lambda_s/\lambda_i)(f_1 - 1)) \quad (35.b)$$

Nós estudamos as variações de $X(0)$, N_s , z e $\langle Z \rangle$ em função de A_s , quando se varia o período de incubação. Ainda existem as taxas de mortalidade de caramujos sãos, de caramujos infectados, de caramujos infectados patentes e de crescimento de caramujos que precisam ser estudadas. Escolhemos a taxa de mortalidade de caramujos sãos e estudaremos como as quatro variáveis acima se comportam quando ela varia em $\pm 70\%$. O gráfico 4.7 mostra que $X(0)/(M/\theta)$ em função de taxa de infecção é tanto maior quanto maior for a taxa de mortalidade, e todas as curvas começam em

pontos diferentes para a taxa de infecção nula.

Gráfico 4.7. Curva de $X(0)$ em função de A em unidades de (M/θ) .

O gráfico 4.8 mostra a curva de $N / (M/\Theta)$ em função de A e mostra um comportamento semelhante ao do gráfico 4.7, numa escala menor.

Gráfico 4.8. Curva de N em função de A em unidades de (M/Θ) .

O gráfico 4.9 mostra a curva de z em função da taxa de infecção. A equação (33) mostra a independência da curva de z deste parâmetro.

Gráfico 4.9. Curva de z em função de A .

O gráfico 4.10 mostra a curva de $\langle Z \rangle / (M/\theta)$ em função de taxa de infecção mostrando que quanto maior for a taxa de mortalidade maior é este valor.

Gráfico 4.10. Curva de $\langle Z \rangle$ em função de A em unidades de (M/θ) .

Neste CAPÍTULO encontramos os seguintes resultados:

1. Por causa de período de incubação existe o valor máximo para z menor que 1, quando a taxa de infecção é grande, dado por (35.b).

2. A introdução de biomassa torna o número de caramujos dependente da taxa de infecção.

3. A variação de λ_i e λ_s segue um padrão semelhante a variação de $\mathcal{C}$ para z e $\langle Z \rangle$; mas para $X(0)$ e N_s , segue um padrão inverso, isto é, aumentando as duas taxas, aumenta-se $X(0)$ e N_s .

4. Variação de $\mathcal{L}$ segue padrão inverso a λ_u , numa escala maior.

5. A nível puramente de caramujos a introdução de biomassa como um fator que ajude a controlar o número de caramujos tornou este modelo mais robusto, quando permite que o número de caramujos varie bastante quando se variam as várias taxas.

CAP. V - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO

Nos CAPÍTULOS III e IV desenvolvemos em separado modelos matemáticos que descrevem o comportamento quantitativo dos parasitas no hospedeiro definitivo e do número de caramujos infectados numa determinada região. Neste CAPÍTULO estudaremos as duas populações, de parasitas e de caramujos, como um todo, fechando o ciclo vital da esquistossomíase. Neste estudo epidemiológico usaremos os resultados dos valores médios das duas populações obtidos nos CAPÍTULOS anteriores no estado estacionário, bem como os valores dos parâmetros ajustados.

O número médio de parasitas depende dos parâmetros

$$m = m(A_w, \lambda_w, \tau, \alpha) \quad (1)$$

com

$$A_w = a P_{w \rightarrow h} \langle Z \rangle \quad (1.a)$$

e

$$\langle Z \rangle = \langle Z \rangle (M/\theta, A_s, \lambda_u, \lambda_i, \lambda_s, \tau'). \quad (1.b)$$

A proporção de caramujos infectados depende dos parâmetros

$$z = z(A_s, \lambda_i, \lambda_s, \tau') \quad (2)$$

com

$$A_s = a P_{s \rightarrow h} [m \gamma(m) N_h] \quad (2.a)$$

e

$$\gamma(m) = 1 - e^{(-m)} [I_0(m) + I_1(m)]. \quad (2.b)$$

As equações (1) e (2) permitem-nos o estudo epidemiológico. Vamos definir dois novos parâmetros,

$$T_{s \rightarrow h} = a P_{w s \rightarrow h} (M/\theta) / \Lambda_w \quad (3)$$

e

$$T_{h \rightarrow s} = a P_{s h \rightarrow s} N / \lambda_s \quad (3.a)$$

com

$$\Lambda_w = \lambda_w + \alpha. \quad (3.b)$$

$T_{s \rightarrow h}$ e $T_{h \rightarrow s}$ são análogos aos parâmetros epidemiológicos definidos por Nasell (1973), onde o número de caramujos foi suposto constante. Aqui entretanto a constante não é o número total de caramujos, mas o suprimento alimentar, a biomassa, M , dividido pela máxima massa que os caramujos podem atingir, θ , (M/θ) . Então as duas taxas tem as formas

$$A_w = \sum_w T_{w s \rightarrow h} \langle Z \rangle / (M/\theta) \quad (4)$$

e

$$A_s = \sum_s T_{s h \rightarrow s} m \gamma(m) \quad (4.a)$$

A dependência geral das equações (1) e (2) com os parâmetros epidemiológicos e valores médios, esquecendo as várias taxas de mortalidade e os períodos de incubação que são valores fixados, é

$$m = m(T_{s \rightarrow h}, \langle Z \rangle / (M/\theta)) \quad (5)$$

e

$$z = z(T_{h \rightarrow s}, m) \quad (5.a)$$

mostrando que elas estão relacionadas de forma complicada. No caso de Nasell (1973), (M/θ) é o número total de caramujos, portanto

$$\langle Z \rangle / (M/\theta) = z \quad (6)$$

e as equações simplificam-se muito. Temos, assim, dois modos de tratar a regulação da população de caramujos: ou considerando o número total de caramujos fixo, Barbour (1982), ou a biomassa do ecossistema constante. Faremos o estudo epidemiológico para dois modelos de regulação da esquistossomíase, como foi feito no CAPÍTULO III: o modelo de May (sem imunidade) e o modelo de imunidade concomitante por período de incubação e compararemos os resultados.

As equações (5), acopladas, permitem-nos uma análise do comportamento da doença diante das variações de parâmetros epidemiológicos e de variáveis médias. O III CAPÍTULO fornece-nos o valor médio dos parasitas, m , e o IV CAPÍTULO, o valor médio de caramujos infectados e patentes, $\langle Z \rangle$, e a proporção de caramujos infectados e patentes, z .

Qualquer que seja o modelo de regulação da população de caramujos, a proporção de caramujos infectados patentes é o mesmo, dada pela equação (33) do IV CAPÍTULO. Escrevemos essa equação em termos dos parâmetros epidemiológicos já definidos

$$z(T_{h \rightarrow s}, m) = T_{h \rightarrow s} m \gamma(m) f_1 / (1 + T_{h \rightarrow s} m \gamma(m) f_2), \quad (7)$$

onde usamos as notações

$$f1 = e^{(-\lambda_i \tau')} \quad (7.a)$$

e

$$f2 = \lambda_s / \lambda_i - (\lambda_s / \lambda_i - 1) f1. \quad (7.b)$$

Se o número de caramujos for constante, então as equações (5) e (7) juntamente com (6) fecham o ciclo vital do parasita. Mas se a biomassa for constante, então necessitamos do valor do número total de caramujos infectados e patentes em termos dos parâmetros epidemiológicos. A equação (33.a) do IV CAPITULO fica

$$\begin{aligned} [Z]/(M/\theta)(T_{h \rightarrow s}, m) &= \{T_{h \rightarrow s} m \gamma(m) f1 / [T_{h \rightarrow s} m \gamma(m) + f3]\} / \\ &\{ [1 + T_{h \rightarrow s} m \gamma(m) f2] / [f3 + T_{h \rightarrow s} m \gamma(m)] - \xi [f6 + T_{h \rightarrow s} m \gamma(m) * \\ &f7] / [(T_{h \rightarrow s} m \gamma(m) + f3 + f5) f6] \}, \end{aligned} \quad (8)$$

com as notações

$$f3 = \lambda_u / \lambda_s, \quad (8.a)$$

$$f4 = \lambda_i / \lambda_s, \quad (8.b)$$

$$f5 = \lambda_s / \lambda_s, \quad (8.c)$$

$$f6 = (1 + f4)(1 + f5) \quad (8.d)$$

e

$$f7 = \lambda_s / \lambda_i + f4 - (\lambda_s / \lambda_i - 1) e^{[-(\lambda_i + \lambda_s) \tau']}. \quad (8.e)$$

A equação (8) pode ser escrita em termos de proporção de caramujos infectados patentes,

$$\begin{aligned} [\langle Z \rangle / (M/\theta)](z) = & z / \{ 1 - \zeta [(f_9 + f_4) f_1 - (f_9 - 1) f_{11} - f_6 \{ 1 + f_9 [f_{10} - \\ & 1] \} z + f_6] / [f_6 (1 + (\lambda_s / \lambda_u) (1 - z [1 + f_9 (f_{10} - 1)])) / (1 + \\ & z [(f_8 - f_9) f_{10} + (f_9 - 1)])] \} \}, \end{aligned} \quad (9)$$

com as notações

$$f_8 = \lambda_s / \lambda_u, \quad (9.a)$$

$$f_9 = \lambda_s / \lambda_i, \quad (9.b)$$

$$f_{10} = e^{(\lambda_i \tau')}, \quad (9.c)$$

e

$$f_{11} = e^{(-\lambda_i \tau')}. \quad (9.d)$$

Vamos, para simplificar as notações, definir as seguintes novas funções

$$g(z) = [\langle Z \rangle / (M/\theta)](z) \quad (10)$$

e

$$h(m) = m \gamma(m). \quad (10.a)$$

Então as equações gerais (5) tomam as formas

$$m = m[T_{s \rightarrow h}, g(z)] \quad (11)$$

e

$$z = z[T_{h \rightarrow s}, h(m)]. \quad (11.a)$$

Podemos, também, reescrever a equação (7) usando a nova notação (10.a), resultando

$$z[T_{h \rightarrow s}, h(m)] = T_{h \rightarrow s} h(m) f1 / \{1 + T_{h \rightarrow s} h(m) f2\}. \quad (12)$$

Uma outra expressão útil que resulta da equação (12) é o valor do parâmetro $T_{h \rightarrow s}$ em função de z e de $h(m)$, dado por

$$T_{h \rightarrow s}[z, h(m)] = z / \{[f1 - zf2]h(m)\}. \quad (12.a)$$

A equação (12) fornece, no limite para $T_{h \rightarrow s}$ grande, o valor máximo de z ,

$$z_{\max} = f1/f2. \quad (13)$$

Portanto, temos, para os valores de taxas considerados,

$$0 < z < z_{\max} = 0.2552 \quad (13.a)$$

O gráfico 5.1 mostra como o valor de z varia quando se varia a taxa de infecção fixando o valor de m . Notamos que, quanto maior for o valor de m mais rápido atinge-se o valor máximo de z , $z_{\max}$. Os parâmetros usados são aqueles ajustados nos CAPÍTULOS anteriores.

Gráfico 5.1. Curva de z em função de A_s fixando o valor de m .

Basta, agora, juntar o valor médio de parasitas a estes valores referentes a caramujos e podemos estudar a esquistossomíase como um todo. Estudaremos, agora, em separado, os modelos de May e de imunidade concomitante por período de incubação, denominado simplesmente imunidade concomitante. A restrição que existe para o valor limite de z não existe para o valor médio de número de parasitas.

V.A. MODELO DE MAY

A equação (33.a) do III CAPITULO em termos de parâmetros epidemiológicos fica, junto com a definição (3.b),

$$m[T_{s \rightarrow h}, g(z)] = \bar{p} T_{s \rightarrow h} g(z). \quad (14)$$

Podemos, nessa última equação, isolar o valor de $T_{s \rightarrow h}$, resultando em

$$T_{s \rightarrow h} [m, g(z)] = m / [\bar{p} g(z)]. \quad (14.a)$$

Para as equações acima não há restrições. Os valores limites são:

$$z(m=0) = z(T_{h \rightarrow s} = 0) = 0 \quad \text{e} \quad m(z=0) = m(T_{s \rightarrow h} = 0) = 0, \quad (15)$$

$$z(m \rightarrow \infty) = z(T_{h \rightarrow s} \rightarrow \infty) = f_1/f_2, \quad (15.a)$$

$$m(z_{\max}) = \bar{p} g(z_{\max}) T_{s \rightarrow h}, \quad (15.b)$$

$$m(T_{s \rightarrow h} \rightarrow \infty) \rightarrow \infty. \quad (15.c)$$

Resolvendo o sistema de equações formado pelas equações (12) e (14) obtemos as seguintes soluções:

1. A primeira raiz

$$z = 0 \quad \text{e} \quad m = 0. \quad (16)$$

2. As outras duas raízes da solução de

$$(g(z)/z) [\bar{p} T_{s \rightarrow h} g(z)] (f_1 - f_2 z) - 1/pTT = 0, \quad (16.a)$$

onde

$$p_{TT} = \bar{p}_{T_{s \rightarrow h}}^{T_{h \rightarrow s}}. \quad (16.b)$$

No caso particular, $\xi=0$ (isto é, $g(z)=z$) e $\gamma(m)=1$, (16.a) tem uma única raiz dada por

$$z = (f1p_{TT}-1)/(f2p_{TT}) \quad (17)$$

e

$$m = (f1p_{TT}-1)/(f2T_{h \rightarrow s}), \quad (17.a)$$

que fornece a relação de "threshold", isto é, a condição a partir da qual há raiz não nula, dada por

$$T_{s \rightarrow h}^{T_{h \rightarrow s}} \geq 1/(f1\bar{p}) \quad (17.b)$$

ou seja, todos os valores de parâmetros epidemiológicos que sejam maiores que a condição (17.b) tem duas raízes.

Em geral, a equação (16.a) tem duas raízes. A raiz menor é o ponto de equilíbrio instável, e a raiz maior, junto com a raiz (16), são pontos de equilíbrio estável do sistema dinâmico. Existem certos valores de parâmetros epidemiológicos que não permitem nenhuma solução. Mas também há valores que permitem duas raízes. Na transição de nenhuma para duas raízes há valores que apresentam uma única raiz. A raiz menor é o "breaking point", e abaixo desse valor não há a possibilidade de manter a endemia.

Os valores limites da solução particular, equações (17) e (17.a), são:

$$z(T_{s \rightarrow h} \rightarrow \infty) = z(T_{h \rightarrow s} \rightarrow \infty) = f1/f2, \quad (18)$$

$$m(T_{s \rightarrow h} \rightarrow \infty) \rightarrow \infty, \quad (18.a)$$

$$m(T_{h \rightarrow s} \rightarrow \infty) = \bar{p}g(z_{\max})T_{s \rightarrow h}, \quad (18.b)$$

e no caso da igualdade da condição de "threshold", (17.b), tanto z como m são nulos.

As equações (12) e (14) permitem-nos obter os seguintes gráficos, que serão comparados com modelos onde há ausência de controle de caramujos e onde não há função de acasalamento de parasitas. Embaixo dos gráficos está a explicação.

Gráfico 5.2. Curva de $T_{s \rightarrow h}$ em função de m fixando o

valor de z . No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico desloca-se para cima e o espaçamento entre as curvas é menor. Se fizermos $\gamma(m)=1$, o gráfico não se altera. Isso mostra que este parâmetro é insensível à função de acasalamento e bastante sensível ao controle de caramujos quando se fixa o valor de z .

Gráfico 5.3. Curva de $T_{h \rightarrow s}$ em função de m fixando o

valor de z . No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico não se altera. Se fizermos $\gamma(m)=1$, as curvas caem mais rápido para m pequeno e para m grande não se alteram. Isso mostra que este parâmetro é insensível ao controle de caramujos e sensível a função de acasalamento quando se fixa o valor de z .

Gráfico 5.4. Curva de $T_{s \rightarrow h}$ em função de m fixando o valor de $T_{h \rightarrow s}$. No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico desloca-se para cima, e o ponto de mínimo, para esquerda. O espaçamento entre as curvas diminui. Se fizermos $\gamma(m)=1$, o gráfico não apresenta o "breaking point", nem o mínimo e a função torna crescente. Da curva pontilhada notamos uma parte decrescente e uma crescente. O valor mínimo corresponde a "threshold" e a parte da função decrescente, os pontos de "breaking point".

Gráfico 5.5. Curva de m em função de z fixando o valor de $T_{s \rightarrow h}$. No caso particular, fazendo $\gamma = 0$, o número médio de parasitas cresce lentamente. Se fizermos $\gamma(m) = 1$, o gráfico não se altera. Isto mostra que m é insensível a função de acasalamento e sensível a controle de caramujos, para $T_{s \rightarrow h}$ fixo.

Gráfico 5.6. Curva de T em função de z fixando o valor de m .

No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico desloca-se para cima, com queda acentuada para z pequeno e fica inalterado para z grande. Se fizermos $\gamma(m)=1$, o gráfico desloca-se para cima, com queda acentuada para z pequeno e o espaçamento entre as curvas é menor.

Gráfico 5.7. Curva de $T_{h \rightarrow s}$ em função de z fixando o valor de m . No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico não se altera. Se fizermos $\gamma(m)=1$, o espaçamento entre as curvas diminui, e para m grande a curva não se altera. Isso mostra que este parâmetro é insensível a controle de caramujo e sensível a função de acasalamento.

Gráfico 5.8. Curva de $T_{h \rightarrow s}$ em função de z fixando o valor de $T_{s \rightarrow h}$. No caso particular, fazendo $\zeta = 0$, o gráfico desloca-se para cima com espaçamento maior entre as curvas e o mínimo deslocando para esquerda. Se fizermos $\gamma(m) = 1$, o gráfico não apresenta o "breaking point", nem mínimo. Para $T_{s \rightarrow h}$ grande a curva para z grande não se altera.

Gráfico 5.9. Curva de z em função de m fixando o valor de T . No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico não se altera. Se fizermos $\gamma(m)=1$, as curvas crescem mais acentuadamente para m pequeno e para m grande não se alteram. Isso mostra que z é insensível a controle de caramujo e sensível a função de acasalamento quando se fixa T .

Gráfico 5.10. Curva de $T_{s \rightarrow h}$ em função de $T_{h \rightarrow s}$, fixando os valores de m e z , para $\zeta=1$ e $\gamma(m)=1$. No caso geral as curvas de m fixo não se alteram. Para z fixo grande se $T_{h \rightarrow s}$ for pequeno a curva não se altera, mas se for grande, a curva afasta-se do "threshold" aumentando a região de estabilidade. Para z fixo pequeno, o afastamento de "threshold" é mais acentuado para $T_{h \rightarrow s}$ grande. Assim a introdução de função de acasalamento aumenta a região de estabilidade, a ser explicado no próximo gráfico.

Gráfico 5.11. Curva de $T_{s \rightarrow h}$ em função de $T_{h \rightarrow s}$, fixando os valores de m e z , para $\zeta=0$ e $\gamma(m)=1$. Se introduzirmos a função de acasalamento, o que ocorre no gráfico anterior é observado. Observa-se que na ausência de controle de caramujos a região de estabilidade é maior. Entende-se por região de estabilidade a intersecção das curvas de m e z fixos limitado inferiormente pela curva de "threshold".

V.B. MODELO DE IMUNIDADE CONCOMITANTE

A equação (60) do III CAPÍTULO em termos de parâmetros epidemiológicos fica, junto com a definição (3.b),

$$m[T_{s \rightarrow h}, g(z)] = \{T_{s \rightarrow h} g(z) / [1 + f_{14} T_{s \rightarrow h} g(z)]\} \times \\ (f_{15} + \bar{p} f_{14} (1 - f_{12})) T_{s \rightarrow h} g(z) \quad (19)$$

onde

$$f_{12} = e^{(-\alpha \tau)} \quad (19.a)$$

$$f_{13} = \lambda / \alpha, \quad (19.b)$$

$$f_{14} = 1 + f_{13}, \quad (19.c)$$

$$f_{15} = (\beta / \alpha) f_{12} + \bar{p} \quad (19.d)$$

e

$$f_{16} = \bar{p} (1 - f_{12}) f_{14}. \quad (19.e)$$

Podemos, desta última equação, isolar o valor de $T_{s \rightarrow h}$, resultan-

do em

1. Se $f_{15} > m f_{14}$

$$T_{s \rightarrow h} [m, g(z)] = (f_{15} - m f_{14}) \{ [1 + (4\bar{p} \{1 - f_{12}\} m f_{14}) / ((f_{15} - m f_{14})^2 - 1)]^{1/2} / [2\bar{p} f_{14} (1 - f_{12}) g(z)] \}. \quad (20)$$

1. Se $f_{15} < m f_{14}$

$$T_{s \rightarrow h} [m, g(z)] = (m f_{14} - f_{15}) \{ [1 + (4\bar{p} \{1 - f_{12}\} m f_{14}) / ((f_{15} - m f_{14})^2 + 1)]^{1/2} / [2\bar{p} f_{14} (1 - f_{12}) g(z)] \}. \quad (20.a)$$

Os valores limites são idênticos ao Modelo de May com exceção de

$$m(z) = \frac{[g(z)T_{\max}][f_{15} + \bar{p}f_{14}(1-f_{12})g(z)T_{\max}]}{[1 + f_{14}g(z)T_{\max}]} \quad (21)$$

Resolvendo o sistema formado pelas equações (12) e (19) obtemos as seguintes raízes:

1. A primeira raiz

$$z = 0 \quad e \quad m = 0. \quad (22)$$

2. As outras duas raízes da solução de

$$(g(z)/z) \{g(z)T_{\max} [f_{15} + f_{16}g(z)T_{\max}] / [1 + f_{14}g(z)T_{\max}]\} \times \\ (f_1 - f_2 z) [f_{15} + f_{16}g(z)T_{\max}] / [1 + f_{14}g(z)T_{\max}] - \bar{p}/p_{TT} = 0. \quad (22.a)$$

Se fizermos $\xi=0$ (isto é, $g(z)=z$) e $\gamma(m)=1$, temos uma única raiz para (22.a), dada por

$$z = \{f_1 p_{TT}(1-f_{12})f_{14} - f_2 f_{15}T_{\max} - f_{14} + \sqrt{[f_1 p_{TT}(1-f_{12})f_{14} + \\ f_2 f_{15}T_{\max}^2 - f_{14}] + 4f_2 f_{12}f_{14}(\bar{p} + 1)T_{\max}}\} / \\ \{2f_2 p_{TT}f_{14}(1-f_{12})\} \quad (23)$$

e

$$m = m(z) \quad (23.a)$$

onde m é dado pela equação (19). As equações (19) e (23) do

Modelo de Imunidade tendem para as equações (14) e (17) do Modelo de May no limite de $\tau \rightarrow \infty$.

As equações (12) e (19) permitem-nos obter os seguintes gráficos, que serão tratados como no Modelo de May:

Gráfico 5.12. Curva de T em função de m fixando o $s \rightarrow h$

valor de z . No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico desloca-se para cima e o espaçamento entre as curvas é menor. Se fizermos $\gamma(m)=1$, o gráfico não se altera. Isso mostra que este parâmetro é insensível a função de acasalamento e bastante sensível ao controle de caramujos quando se fixa o valor de z .

Gráfico 5.13. Curva de $T_{h \rightarrow s}$ em função de m fixando o valor de z . Igual ao Modelo de May, gráfico 5.3.

Gráfico 5.14. Curva de $T_{s \rightarrow h}$ em função de m fixando o valor de $T_{h \rightarrow s}$. No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico desloca-se para cima, e o ponto de mínimo, para esquerda. O espaçamento entre as curvas diminui. Se fizermos $\gamma(m)=1$, o gráfico não apresenta o "breaking point" nem o mínimo. É uma função crescente.

Gráfico 5.15. Curva de m em função de z fixando o valor de $T_{s \rightarrow h}$. No caso particular, fazendo $\gamma=0$, o número médio de parasitas cresce lentamente. Se fizermos $\gamma(m)=1$, o gráfico não se altera. Isso mostra que m é insensível a função de acasalamento e sensível a controle de caramujos, para $T_{s \rightarrow h}$ fixo.

Gráfico 5.16. Curva de T em função de z fixando o $s \rightarrow h$

valor de m . No caso particular, fazendo $\zeta = 0$, o gráfico desloca-se para cima, com queda acentuada para z pequeno e inalterada para z grande. Se fizermos $\gamma(m) = 1$, o gráfico desloca-se para cima, com queda acentuada para z pequeno e o espaçamento entre as curvas é menor.

Gráfico 5.17. Curva de T em função de z fixando o $h \rightarrow s$

valor de m . Igual ao Modelo de May, gráfico 5.7.

Gráfico 5.18. Curva de $T_{h \rightarrow s}$ em função de z fixando o valor de $T_{s \rightarrow h}$. No caso particular, fazendo $\zeta=0$, o gráfico desloca-se para cima com espaçamento maior entre as curvas e o mínimo deslocando para esquerda. Se fizermos $\gamma'(m)=1$, o gráfico não apresenta o "breaking point", nem mínimo. Para $T_{s \rightarrow h}$ grande a curva para z grande não se altera.

Gráfico 5.19. Curva de z em função de m fixando o valor de $T_{h \rightarrow s}$. Igual ao Modelo de May, gráfico 5.9.

Gráfico 5.20. Curva de $T_{s \rightarrow h}$ em função de $T_{h \rightarrow s}$, fixando os valores de m e z , para $\zeta=1$ e $\gamma(m)=1$. No caso geral as curvas de m fixo não se alteram. Para z fixo grande se $T_{h \rightarrow s}$ for pequeno a curva não se altera, mas se for grande, afasta se do "threshold" aumentando a região de estabilidade. Para z fixo pequeno, o afastamento de "threshold" é mais acentuado para $T_{h \rightarrow s}$ grande. Assim a introdução de função de acasalamento aumenta a região de estabilidade.

Gráfico 5.21. Curva de $T_{s \rightarrow h}$ em função de $T_{h \rightarrow s}$, fixando os valores de m e z , para $\zeta=0$ e $\gamma(m)=1$. Se introduzirmos a função de acasalamento, o que ocorre no gráfico anterior é observado. Observa-se que na ausência de controle de caramujos a região de estabilidade é maior.

V.C. COMENTARIOS

1. O valor de z mínimo ("threshold") depende do valor de T fixo. Quanto maior T menor será o valor de mínimo.
 $s \rightarrow h$ $s \rightarrow h$

Quando T fica muito pequeno o valor de z mínimo aproxima do
 $s \rightarrow h$
valor máximo possível para z , $z_{\max}$. Se houver controle nos parâmetros, para o mesmo parâmetro fixo, o valor de z mínimo é maior. Isso ocorre para os dois modelos de regulação. A diferença entre os dois modelos está em que para o mesmo parâmetro fixo, o mínimo ocorre para z menor no Modelo de Imunidade, mas é muito pequeno. Isso mostra uma ligeira superioridade do Modelo de Imunidade sobre o modelo sem imunidade, como pode ser visto a partir dos gráficos 5.8 e 5.18.

2. O valor de m mínimo ("threshold") depende do valor de T fixo, sendo maior para o referido parâmetro menor. Em ambos
 $h \rightarrow s$
os modelos a partir de um certo valor deste parâmetro e maior do que este ($T_{h \rightarrow s} > 1000.0$), não há mais o "breaking point", passando a se comportar como se não houvesse a função de acasalamento.

A medida que o valor de T diminui, o valor de m mínimo
 $s \rightarrow h$

("threshold") aumenta. No Modelo de Imunidade, o valor de m "threshold" atinge um valor máximo (para $T_{s \rightarrow h} < 0.01$) em torno

de 0.39. No Modelo de May não existe um valor limite para m , aumentando sempre que o valor de T diminui. Por apresentar o valor de

"threshold" pequeno, o Modelo de Imunidade é muito mais

robusto que o Modelo de May, como pode ser visto a partir dos gráficos 5.4 e 5.14.

3. A introdução de controle dos caramujos pela biomassa torna a região de estabilidade menor, afetando a robustez, conforme os gráficos 5.10 e 5.11 e os gráficos 5.20 e 5.21. Entretanto a introdução da função de acasalamento melhora a região de estabilidade, tornando ambos os modelos mais robusto. Mesmo assim a variação dessa região é muito pequena. Introduzindo um mecanismo de regulação nos indivíduos pela Imunidade Concomitante, ocorre uma melhora muito grande na região de estabilidade, principalmente para valor de $T_{h \rightarrow s}$ pequeno, como pode se ver comparando os gráficos 5.10 e 5.20 e os gráficos 5.11 e 5.21. Assim o Modelo de Imunidade é bem superior ao Modelo de May.

4. Comparando os gráficos 5.2 e 5.12 notamos que o Modelo de Imunidade permite uma variação para valores maiores de $T_{s \rightarrow h}$ para m grande e para m pequeno a variação é igual, mostrando uma maior robustez.

5. Comparando os gráficos 5.5 e 5.15 notamos que o Modelo de Imunidade necessita um valor de m muito menor para as mesmas condições que o Modelo de May, sugerindo que o valor médio do primeiro é sempre menor que o último para as mesmas condições de parâmetros epidemiológicos, o que concorda com os dados de campo.

6. Comparando os gráficos 5.6 e 5.16 notamos que para z pequeno o Modelo de Imunidade apresenta valores de $T_{s \rightarrow h}$ maiores que o Modelo de May e para z grandes não há diferença, mostrando uma robustez maior.

7. O parâmetro $T_{h \rightarrow s}$ comporta-se de forma idêntica nos dois modelos, pois o modelo de crescimento dos caramujos é idêntico nos dois modelos.

8. O Modelo de Imunidade forneceu:

- a. Melhor ajuste para a Curva de Prevalência,
- b. Melhor valor para o número médio de parasitas,
- c. Uma dispersão maior,
- d. Valores de m e z para "threshold" menores e
- e. Região de estabilidade maior.

9. A introdução de controle a nível de caramujos pela biomassa piorou a região de estabilidade. Enquanto que a introdução de fator de acasalamento a nível de hospedeiro definitivo melhorou a região de estabilidade.

CAP. VI - BIBLIOGRAFIA

01. Anderson, R. M. and Gordon, D. M.. Processes influencing the distribution of parasite numbers within host population with special emphasis on parasite-induced host mortalities. Parasitology, 85, 1982 (373-398).

02. Anderson, R. M. and May, R. M.. Prevalence of schistos. infectious within molluscan population: Observed patterns and theoretical predictions. Parasitology, 79, 1979 (63-94).

03. Anderson, R. M. and May, R. M.. Population dynamics of human helminth infections: Control by chemotherapy. Nature, 297, 1982 (557-563).

04. Bailey, N. T. J.. The elements of stochastic processes. John Willey & Sons, Inc., New York, 1964. 249 p.

05. Barbour, A. D.. Macdonald model and the transmission of bilharzia. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 72, 1978 (6-15).

06. Barbour, A. D.. Schistosomiasis. In population dynamics of infectious disease. Ed. Anderson, R. M.. Chapman & Hall, London, 1982.

07. Bradley, D. J. and McCullough, F. S.. Egg output stabil. and the epidemiology of S. haematobium. Part III: An analysis of the epidemiology of endemic S. haematobium. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 67 (4), 1973 (491-500).

08. Butkov, E.. Física Matemática. Ed. Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1978. 725p.

09. Cordani, L. K.; Paula, L. de e Marco, R. C. de. Análise de padrões isozimicos de duas espécies de Biomphalaria (B. tenagophila e B. occidentalis). São Paulo, IME-USP, 1988, 45p.

(SEA. Relatório de Análise Estatística, 8803).

10. Coutinho, A. B. e Coutinho, F. A. B.. The conservation of the biomass density and the age structure of the populations. Bull. Math. Biophy., 30, 1968 (553-563).

11. Coutinho, F. A. B.; Griffin, M. and Thomas, J. D.. A model of schistosomiasis incorporating the searching capacity of the miracidium. Parasitology, 82, 1981 (111-120).

12. Coutinho, F. A. B. and Griffin, M.. A schistosomiasis transmission model incorporating concomitant immunity. 1986. Preprint.

13. Feller, W.. An introduction to probability theory and its applications. John Willey & Sons, Inc., New York, 1966. 2nd Ed., 2 vol..

14. Goddard, M. J. and Jordan, P.. On the longevity of S. mansoni in man in St. Lucia, West Indies. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 74 (2), 1980 (185-191).

15. Gurtin, M. E. and McCamy, R.C.. Non-linear age-dependent population dynamics. Arch. Rat. Mech. Anal., 54 (3), 1970 (281-300).

16. Harris, A. R. C.; Russell, R. J. and Charters, A. D.. A review of schistosomiasis in immigrants in Western Australia, demonstrating the unusual longevity of S. mansoni. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 78, 1984 (227-232).

17. Holford, T. R. and Hardy, R. J.. A stochastic model for the analysis of age specific prevalence curves in schistosomiasis. J. Chron. Dis., 29, 1976 (445-458).

18. Kemeny, J. G. and Snell, J. L.. Finite Markov chains. D. van Nostrand Company, Inc., New Jersey, 1969. 210p.

19. May, R. M.. Togetherness among schistosomes: Its effects on the dynamics of the infection. Math. Biosc., 35, 1977 (301-343).

20. Nasell, I. and Hirsch, W. M.. The transmission dynamics of schistosomiasis. Comm. on Pure App. Math., 26 (2), 1973 (395-454).

21. Nasell, I.. Schistosomiasis with concomitant immunity. Bull. Int. Stat. Inst., 47 (2), 1977 (3-21).

22. Saaty, T. L.. Elements of queueing theory with applications. Dover Publications, Inc., New Jersey, 1961. 423p.

23. Smithers, R. S. and Terry, R. J.. The immunology of schistosomiasis. Adv. Parasitol., 7, 1969a (41-93).

24. Vermund, S. H.; Bradley, D. J. and Ruiz-Tiben, E.. Surv. of S. mansoni in the human host: estimates from a community-based prospective study in Puerto Rico. Am. J. Med. Hyg., 32 (5), 1983 (1040-1048).

25. Wilkins, H. A.; Goll, P. H.; Marshall, T. T. de C. and Moore, P. J.. Dynamics of S. haematobium infection in a gambian community. Part III. Acquisition and loss of infection. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 78, 1984 (385-388).

APENDICE A

As expressões matemáticas constantes nos CAPÍTULOS II, III, IV e V, as mais importantes, serão escritas manualmente.

CAPÍTULO II

$$\begin{aligned} \phi(k, T+\Delta t, n, j, \ell, t+\Delta t; k_0, T_0, n_0, j_0, \ell_0, t_0) - \phi(k, T, n, j, \ell, t; k_0, T_0, n_0, j_0, \ell_0, t_0) = \\ = -\lambda_h(k, T, t) \phi(k, T, n, j, \ell, t; k_0, T_0, n_0, j_0, \ell_0, t_0) \Delta t + o(\Delta t) \end{aligned}$$

(3.h)

CAPÍTULO III

$$CP(T) = 1 - e^{\left\{ A_w \sum_{i=1}^T p(i) \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j \frac{1 - e^{-j\lambda_w T}}{j\lambda_w} \right\}}$$

(32)

$$\binom{i}{j} = \frac{i!}{j! (i-j)!}$$

(32.a)

$$m(t) = \frac{A_w \bar{p}}{\lambda_w} (1 - e^{-\lambda_w T})$$

(33)

$$DISP(T) = 1 + \sigma_p \frac{1 - e^{-2\lambda_w T}}{(1 - e^{-\lambda_w T}) 2\bar{p}}$$

(34)

$$CP(T) = 1 - e^{\frac{A_w}{\lambda_w} \sum_{i=1}^T p(i) \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j \frac{1 - e^{-j\lambda_w T}}{j}}$$

; $T \leq \infty$

(58)

$$\begin{aligned}
 CP(\tau) = 1 - e & \left[-A_\omega \left[(\tau - \tau_0) - \sum_{i=1}^r p(i) \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j \frac{1 - e^{-j\lambda\omega\tau}}{j\lambda\omega} \right] \right. \\
 & - A_\omega \int_0^{\tau - \tau_0} \left[1 + \sum_{i=1}^r p(i) \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j e^{-j\lambda\omega(\tau - \tau_0)} \right] \frac{\beta}{\lambda\omega} [1 - e^{-\lambda\omega(\tau - \tau_0)}] \\
 & \cdot e^{-A_\omega \left[\tau_0 - \sum_{i=1}^r p(i) \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j e^{-j\lambda\omega(\tau - \tau_0)} \frac{e^{j\lambda\omega\tau_0} - 1}{j\lambda\omega} \right]} ;
 \end{aligned}$$

$$T > \tau_0$$

(58. a)

$$m(\tau) = \frac{A_\omega \bar{p}}{\lambda\omega} (1 - e^{-\lambda\omega\tau}) ; \tau \leq \tau_0 \quad (59)$$

$$\begin{aligned}
 m(\tau) = \frac{1}{\lambda\omega} & \left\{ A_\omega \bar{p} (1 - e^{-\lambda\omega\tau_0}) e^{-A_\omega(\tau - \tau_0)} + \beta (1 - e^{-A_\omega(\tau - \tau_0)}) \right\} + \\
 & + \left\{ \bar{p} \left[e^{-\lambda\omega\tau_0} + \frac{A_\omega}{\lambda\omega} (1 - e^{-\lambda\omega\tau_0}) \right] - \frac{\beta}{\lambda\omega} \right\} \frac{\lambda\omega}{A_\omega - \lambda\omega} \cdot \\
 & \cdot [e^{-\lambda\omega(\tau - \tau_0)} - e^{-A_\omega(\tau - \tau_0)}] ; \tau > \tau_0
 \end{aligned}$$

(59. a)

$$m = \frac{\left(\frac{\lambda\omega}{\alpha} \right) \left(\frac{A_\omega}{\lambda\omega} \right)}{\left(1 + \frac{\lambda\omega}{\alpha} \right) \left(1 + \frac{\lambda\omega}{\alpha} \frac{A_\omega}{\lambda\omega} \right)} \left\{ \frac{\lambda\omega}{\alpha} \frac{\beta}{\lambda\omega} e^{-\alpha\tau_0} + \bar{p} + \bar{p} \frac{\lambda\omega}{\alpha} (1 - e^{-\alpha\tau_0}) \frac{A_\omega}{\lambda\omega} \right\} \quad (60)$$

$$v(\tau) = \left[\frac{A_\omega}{\lambda\omega} \bar{p} (1 - e^{-\lambda\omega\tau}) \right]^2 + \frac{A_\omega}{\lambda\omega} \frac{\beta}{\alpha} (1 - e^{-2\lambda\omega\tau}) ; \tau \leq \tau_0 \quad (61)$$

$$\begin{aligned}
v(T) = & e^{-A_\omega(T-\tau)} \left\{ \left[\frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \bar{p} (1 - e^{-\lambda_\omega \tau}) \right]^2 + \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \frac{\sigma_p}{2} (1 - e^{-2\lambda_\omega T}) \right\} + \\
& + \frac{\beta^2}{\lambda_\omega^2} [1 - e^{-A_\omega(T-\tau)}] + 2 \frac{\beta}{\lambda_\omega} \left[\bar{p} \left\{ \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} + e^{-\lambda_\omega \tau} \left(1 - \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \right) \right\} + \right. \\
& \left. - \frac{\beta}{\lambda_\omega} \right] \frac{A_\omega}{A_\omega - \lambda_\omega} \left[e^{-\lambda_\omega(T-\tau)} - e^{-A_\omega(T-\tau)} \right] + \left[\frac{\beta}{\lambda_\omega} \left\{ \frac{\beta}{\lambda_\omega} - 2\bar{p} \cdot \right. \right. \\
& \cdot \left. \left. \left[\frac{A_\omega}{\lambda_\omega} + e^{-\lambda_\omega \tau} \left(1 - \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \right) \right] \right\} + \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \left\{ 2\bar{p}^2 e^{-\lambda_\omega \tau} \left[\left(1 - \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \right) + \right. \right. \right. \\
& \left. \left. \left. - e^{-\lambda_\omega \tau} \left(1 - \frac{A_\omega}{2\lambda_\omega} \right) \right] + \frac{\sigma_p}{2} (1 - e^{-2\lambda_\omega \tau}) + \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \bar{p}^2 \right\} + \sigma_p e^{-2\lambda_\omega \tau} \right] \cdot \\
& \cdot \frac{A_\omega}{A_\omega - 2\lambda_\omega} \left[e^{-2\lambda_\omega(T-\tau)} - e^{-A_\omega(T-\tau)} \right] ; \quad T > \tau
\end{aligned}$$

(61. a)

$$\begin{aligned}
v = & \frac{\lambda_\omega}{\alpha} \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \left\{ \sigma_p + e^{-\alpha \tau} \left\{ \frac{2\beta}{\lambda_\omega} \left[\frac{\beta}{\lambda_\omega} \left(1 + \frac{\lambda_\omega}{\alpha} \right) - \frac{1 + 2 \frac{\lambda_\omega}{\alpha}}{1 + \frac{\lambda_\omega}{\alpha}} + \right. \right. \right. \\
& \left. \left. \left. + \frac{\bar{p} \frac{\lambda_\omega}{\alpha} e^{-\lambda_\omega \tau}}{1 + \frac{\lambda_\omega}{\alpha}} \right] \right\} + \left[\frac{\lambda_\omega}{\alpha} \left(\frac{2\bar{p}^2 (\frac{\lambda_\omega}{\alpha})^2}{1 + \frac{\lambda_\omega}{\alpha}} + \sigma_p \right) + e^{-\alpha \tau} \left\{ \frac{2\bar{p}^2}{1 + \frac{\lambda_\omega}{\alpha}} \left[\frac{\beta}{\lambda_\omega} \cdot \right. \right. \right. \right. \\
& \cdot \left. \left. \left. \left(1 - e^{-\lambda_\omega \tau} \right) - \frac{\lambda_\omega}{\alpha} e^{-\lambda_\omega \tau} \right] - \sigma_p \frac{\lambda_\omega}{\alpha} \right\} \right] \frac{A_\omega}{\lambda_\omega} + \frac{2\bar{p}^2 (\frac{\lambda_\omega}{\alpha})^2}{1 + \frac{\lambda_\omega}{\alpha}} + \right. \\
& \left. - e^{-\alpha \tau} \frac{2\bar{p} \frac{\lambda_\omega}{\alpha} (1 - e^{-\lambda_\omega \tau} + \frac{\lambda_\omega}{\alpha})}{1 + \frac{\lambda_\omega}{\alpha}} \right] \left(\frac{A_\omega}{\lambda_\omega} \right)^2 \Big\} \quad (62)
\end{aligned}$$

$$F(x) = e^{nc(x-1)} \quad (65)$$

$$CP(T) = 1 - e^{-nc} \left[1 - e^{-\frac{a_\omega}{\lambda_\omega} (1 - e^{-\lambda_\omega T})} \right] ; \quad T \leq \tau \quad (66)$$

$$\begin{aligned}
 C\bar{P}(T) = & 1 - e^{-nc \left[1 - e^{-a_w \{ (T-\bar{c}) + \frac{1 - e^{-\lambda_w \bar{c}}}{\lambda_w} \}} \right]} - a_w nc \int_0^{T-\bar{c}} \left[1 - e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} \right] \\
 & \cdot e^{-\frac{\beta}{\lambda_w} [1 - e^{-\lambda_w (T-\bar{c})}]} \cdot e^{-a_w \left[\bar{c} + \frac{e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} (e^{\lambda_w \bar{c}} - 1)}{\lambda_w} \right]} \\
 & \cdot e^{-nc \left\{ 1 - e^{-a_w \left[\bar{c} + \frac{e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} (e^{\lambda_w \bar{c}} - 1)}{\lambda_w} \right]} \right\}} d\bar{c} ; T > \bar{c}
 \end{aligned}$$

(66. a)

$$m(T) = nc \frac{a_w}{\lambda_w} (1 - e^{-\lambda_w T}) ; T \leq \bar{c}$$

(67)

$$\begin{aligned}
 m(T) = & nc \frac{a_w}{\lambda_w} (1 - e^{-\lambda_w \bar{c}}) e^{-nc [1 - e^{-a_w (T-\bar{c})}]} e^{-a_w (T-\bar{c})} + \\
 & + nc e^{-nc} a_w \int_0^{T-\bar{c}} e^{nc} e^{-a_w \bar{c}} e^{-a_w \bar{c} T_0} \left\{ e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} + \left[\frac{\beta}{\lambda_w} (1 - e^{-\lambda_w (T-\bar{c})}) + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{a_w}{\lambda_w} e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} (e^{\lambda_w \bar{c}} - 1) (nc e^{-a_w \bar{c} T_0} + 1) \right] \right\} d\bar{c} ; T > \bar{c}
 \end{aligned}$$

(67. a)

$$v(T) = nc(nc+1) \left\{ \frac{a_w}{\lambda_w} [1 - e^{-\lambda_w T}] \right\}^2 ; T \leq \bar{c} \quad (68)$$

$$\begin{aligned}
 v(T) = & nc \left[\frac{a_w}{\lambda_w} (1 - e^{-\lambda_w \bar{c}}) \right]^2 e^{-nc [1 - e^{-a_w (T-\bar{c})}]} \left[nc e^{-a_w (T-\bar{c})} + 1 \right] e^{-a_w (T-\bar{c})} + \\
 & + nc e^{-nc} a_w \int_0^{T-\bar{c}} e^{nc} e^{-a_w \bar{c}} e^{-a_w \bar{c} T_0} \left\{ \left[\frac{\beta}{\lambda_w} (1 - e^{-\lambda_w (T-\bar{c})}) + \frac{a_w}{\lambda_w} e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} \right. \right. \\
 & \cdot \left. \left. (e^{\lambda_w \bar{c}} - 1) (nc e^{-a_w \bar{c} T_0} + 1) \right] \left[2 e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} + \frac{\beta}{\lambda_w} (1 - e^{-\lambda_w (T-\bar{c})}) + \frac{a_w}{\lambda_w} \right. \right. \\
 & \cdot \left. \left. e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} (e^{\lambda_w \bar{c}} - 1) (nc e^{-a_w \bar{c} T_0} + 1) \right] + \left[\frac{a_w}{\lambda_w} e^{-\lambda_w (T-\bar{c})} (e^{\lambda_w \bar{c}} - 1) \right]^2 \right. \\
 & \cdot \left. nc e^{-a_w \bar{c} T_0} \right\} d\bar{c} ; T > \bar{c}
 \end{aligned}$$

(68. a)

$$f(u(t)) = 1 - \frac{[1 - \delta(t)]^{d+1}}{2\pi} \int_0^{2\pi} \frac{d\theta (1 - \cos \theta)}{[1 + \delta(t) \cos \theta]^{d+1}} \quad (83)$$

$$f(u(t)) = 1 - e^{-u(t)} [I_0(u(t)) + I_1(u(t))] \quad (84)$$

CAPITULO IV

$$x = \frac{1}{1 + \frac{A_s}{\lambda_s} \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i G} \right]} \quad (19)$$

$$y = \frac{\frac{A_s}{\lambda_s} (1 - e^{-\lambda_i G})}{\frac{\lambda_i}{\lambda_s} \left\{ 1 + \frac{A_s}{\lambda_s} \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i G} \right] \right\}} \quad (19.a)$$

$$z = \frac{\frac{A_s}{\lambda_s} e^{-\lambda_i G}}{1 + \frac{A_s}{\lambda_s} \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i G} \right]} \quad (19.b)$$

$$X(T) = X(0) e^{-(\lambda_s + \lambda_u)T} \quad (21)$$

$$Y(G) = \begin{cases} X(0) \frac{A_s}{\lambda_s + \lambda_u - \lambda_i} \left[\frac{-\lambda_i T}{e} - e^{-(\lambda_s + \lambda_u)T} \right]; T \leq G \\ X(0) \frac{A_s}{\lambda_s + \lambda_u - \lambda_i} \left[\frac{-\lambda_i G}{e} - e^{-(\lambda_s + \lambda_u)G} \right] e^{-(\lambda_s + \lambda_u)(G-T)}; T > G \end{cases} \quad (21.a)$$

$$Z(T) = X(0) e^{-\lambda_i G} \frac{A_s}{\lambda_s + \lambda_u - \lambda_s} \left[\frac{-\lambda_i (T-G)}{e} - e^{-(\lambda_s + \lambda_u)(G-T)} \right] \quad (21.b)$$

$$M = X(0) \frac{\theta}{\lambda_S} \left\{ \frac{1 + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_S} - 1 \right) e^{-\lambda_i \tau} \right]}{\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S}} + \right. \\ \left. - \gamma \frac{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{2}{\lambda_i} + \frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-(\lambda_i + 2)\tau} \right]}{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) \left(\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S} + \frac{2}{\lambda_S} \right)} \right\} \quad (30)$$

$$X(0) = \frac{\frac{M}{\theta} \cdot \lambda_S}{\frac{1 + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \tau} \right]}{\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S}} - \gamma \frac{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{2}{\lambda_i} + \frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-(\lambda_i + 2)\tau} \right]}{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) \left(\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S} + \frac{2}{\lambda_S} \right)}} \quad (32)$$

$$N_S = \frac{\left(\frac{M}{\theta} \right) \left\{ 1 + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \tau} \right] \right\} / \left(\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S} \right)}{\frac{1 + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \tau} \right]}{\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S}} - \gamma \frac{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{2}{\lambda_i} + \frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-(\lambda_i + 2)\tau} \right]}{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) \left(\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S} + \frac{2}{\lambda_S} \right)}} \quad (32.a)$$

$$\langle Z \rangle = \frac{\left(\frac{M}{\theta} \right) \frac{A_S}{\lambda_S} e^{-\lambda_i \tau} / \left(\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S} \right)}{\frac{1 + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \tau} \right]}{\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S}} - \gamma \frac{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) + \frac{A_S}{\lambda_S} \left[\frac{2}{\lambda_i} + \frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-(\lambda_i + 2)\tau} \right]}{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_S} \right) \left(\frac{A_S}{\lambda_S} + \frac{\lambda_u}{\lambda_S} + \frac{2}{\lambda_S} \right)}} \quad (33.a)$$

CAPITULO V

$$Z(T_{h_{2S}}, u) = \frac{T_{h_{2S}} u \gamma(u) e^{-\lambda_i \tau}}{1 + T_{h_{2S}} u \gamma(u) \left[\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_S}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \tau} \right]} \quad (7)$$

$$\frac{\langle \varepsilon \rangle}{M/\theta} (T_{hs}, u) = \frac{T_{hs} u f(u) e^{-\lambda_i \varepsilon}}{T_{hs} u f(u) + \frac{\lambda_u}{\lambda_s}} \left/ \left\{ \frac{1 + T_{hs} u f(u) \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \varepsilon} \right]}{T_{hs} u f(u) + \frac{\lambda_u}{\lambda_s}} + \right. \right.$$

$$\left. - \frac{\left(1 + \frac{2}{\lambda_s} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) + \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} + \frac{2}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-(\lambda_i + 2)\varepsilon} \right] T_{hs} u f(u)}{\left(1 + \frac{2}{\lambda_s} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(T_{hs} u f(u) + \frac{\lambda_u}{\lambda_s} + \frac{2}{\lambda_s} \right)} \right\} \quad (8)$$

$$\frac{\langle \varepsilon \rangle}{M/\theta} (\beta) =$$

$$= \frac{\beta}{1 - \frac{\left\{ \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} + \frac{2}{\lambda_i} \right) e^{\lambda_i \varepsilon} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \varepsilon} - \left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_s} \right) \left[1 + \frac{\lambda_s}{\lambda_i} (e^{\lambda_i \varepsilon} - 1) \right] \right\} \beta + \left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_s} \right)}{\left(1 + \frac{2}{\lambda_i} \right) \left(1 + \frac{2}{\lambda_s} \right) \left\{ 1 + \frac{2}{\lambda_i} \cdot \frac{1 - \beta \left[1 + \frac{\lambda_s}{\lambda_i} (e^{\lambda_i \varepsilon} - 1) \right]}{1 + \beta \left[\left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \frac{\lambda_s}{\lambda_i} \right) e^{\lambda_i \varepsilon} + \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) \right]} \right\}} \quad (9)$$

$$\beta(T_{hs}, h(u)) = \frac{T_{hs} h(u) e^{-\lambda_i \varepsilon}}{1 + T_{hs} h(u) \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \varepsilon} \right]} \quad (12)$$

$$T_{hs}(\beta, h(u)) = \frac{\beta}{e^{-\lambda_i \varepsilon} - \beta \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i \varepsilon} \right]} \cdot \frac{1}{h(u)} \quad (12.a)$$

$$m(T_{sh}, g(\beta)) = \bar{p} T_{sh} g(\beta) \quad (14)$$

$$T_{sh}(u, g(\beta)) = \frac{m}{\bar{p} g(\beta)} \quad (14.a)$$

$$\frac{g(z)}{z} \mu(\bar{p} T_{sh} g(z)) \left[e^{-\lambda_i z} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right] e^{-\lambda_i z} \right) z \right] - \frac{1}{\bar{p} T_{sh} T_{hs}} = 0$$

(16. a)

$$z = \frac{e^{-\lambda_i z} \bar{p} T_{sh} T_{hs} - 1}{\left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i z} \right] \bar{p} T_{sh} T_{hs}}$$

(17)

$$m = \frac{e^{-\lambda_i z} \bar{p} T_{sh} T_{hs} - 1}{\left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i z} \right] T_{hs}}$$

(17. a)

$$T_{sh} T_{hs} = \frac{1}{e^{-\lambda_i z} \bar{p}}$$

(17. b)

$$m(T_{sh}, g(z)) = \frac{T_{sh} g(z)}{1 + \left(1 + \frac{\lambda_w}{\alpha} \right) T_{sh} g(z)} \left\{ \frac{\beta}{\alpha} e^{-\alpha z} + \bar{p} + \bar{p} \left(1 + \frac{\lambda_w}{\alpha} \right) (1 - e^{-\alpha z}) T_{sh} g(z) \right\}$$

(19)

$$T_{sh}(m, g(z)) = \frac{\left[\frac{\beta}{\alpha} e^{-\alpha z} + \bar{p} - m \left(1 + \frac{\lambda_w}{\alpha} \right) \right] \left\{ \sqrt{1 + \frac{4\bar{p}(1 - e^{-\alpha z}) m \left(1 + \frac{\lambda_w}{\alpha} \right)}{\left[\frac{\beta}{\alpha} e^{-\alpha z} + \bar{p} - m \left(1 + \frac{\lambda_w}{\alpha} \right) \right]^2}} - 1 \right\}}{2\bar{p}(1 - e^{-\alpha z}) \left(1 + \frac{\lambda_w}{\alpha} \right)}$$

(20)

$$T_{Sh}(u, g(z)) = \frac{\left[u \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) - \left(\frac{\beta}{\alpha} e^{\alpha C} + \bar{p} \right) \right] \left\{ \sqrt{1 + \frac{4\bar{p}(1-e^{\alpha C})u(1+\frac{\lambda_0}{\alpha})}{\left[\frac{\beta}{\alpha} e^{\alpha C} + \bar{p} - u \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) \right]^2}} - 1 \right\}}{2\bar{p}(1-e^{\alpha C}) \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right)}$$

(20. a)

$$\frac{g(z)}{z} y \left(\frac{T_{Sh} g(z)}{1 + \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{Sh} g(z)} \left[\frac{\beta}{\alpha} e^{\alpha C} + \bar{p} + \bar{p}(1-e^{\alpha C}) \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{Sh} g(z) \right] \right) \cdot$$

$$\cdot \frac{\frac{\beta}{\alpha} e^{\alpha C} + \bar{p} + \bar{p}(1-e^{\alpha C}) \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{Sh} g(z)}{1 + \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{Sh} g(z)} - \frac{1}{T_{Sh} T_{hys}} = 0$$

(22. a)

$$z = \left\{ e^{-\lambda_i C} \bar{p}(1-e^{\alpha C}) \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{Sh} T_{hys} - \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i C} \right] \left(\frac{\beta}{\alpha} e^{\alpha C} + \bar{p} T_{hys} + \right. \right.$$

$$\left. - \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) \right\} \sqrt{\left\{ e^{-\lambda_i C} \bar{p}(1-e^{\alpha C}) \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{Sh} T_{hys} + \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i C} \right] \left(\frac{\beta}{\alpha} e^{\alpha C} + \right. \right.$$

$$\left. \left. + \bar{p} T_{hys} - \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) \right\}^2 + 4 \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i C} \right] \left(\bar{p} + \frac{\beta}{\alpha} \right) e^{\alpha C} \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{hys} \right\} /$$

$$2 \left[\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - \left(\frac{\lambda_s}{\lambda_i} - 1 \right) e^{-\lambda_i C} \right] \bar{p}(1-e^{\alpha C}) \left(1 + \frac{\lambda_0}{\alpha} \right) T_{hys} T_{Sh} \quad (23)$$