

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA APLICADA

**Um Estudo sobre os Efeitos
Decorrentes da Inclusão de
Programas de Vacinação no
Modelo SIR**

por

Adriana Belmonte Bergmann

Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de
Mestre em Matemática Aplicada

Profa. Dra. Maria Cristina Varriale
Orientadora

Porto Alegre, dezembro de 2006

CIP - CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

Bergmann, Adriana Belmonte

Um Estudo sobre os Efeitos Decorrentes da Inclusão de Programas de Vacinação no Modelo SIR / Adriana Belmonte Bergmann.—Porto Alegre: PPGMAp da UFRGS, 2006

112 p.: il.

Dissertação (mestrado) —Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada, Porto Alegre, 2006.

Orientadora: Varriale, Maria Cristina

Dissertação: Matemática Aplicada

Modelos matemáticos determinísticos, sistemas não lineares, epidemiologia, vacinação

Um Estudo sobre os Efeitos Decorrentes da Inclusão de Programas de Vacinação no Modelo SIR

por

Adriana Belmonte Bergmann

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada do Instituto de Matemática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de

Mestre em Matemática Aplicada

Linha de Pesquisa: Sistemas não lineares e ecologia matemática

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Varriale

Banca examinadora:

Profa. Dra. Neli Regina Siqueira Ortega
USP

Profa. Dra. Diomar Cristina Mistro
UFSM

Prof. Dr. Jacques Aveline Loureiro da Silva
PPGMAp/UFRGS

Dissertação apresentada e aprovada em
15 de dezembro de 2006

Profa. Dra. Maria Cristina Varriale
Coordenadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que em todos os momentos de nossa vida está presente, guiando-nos com sua luz divina; pelos benefícios que nos tem concedido, indignos seríamos se os atribuíssemos ao acaso dos acontecimentos ou apenas aos nossos próprios esforços.

À professora Maria Cristina Varriale, pelo incentivo constante, carinho e compreensão nos momentos difíceis desta caminhada e pela dedicação no trabalho de orientação, o que foi fundamental para esta conquista.

Ao meu marido que, com amor, carinho e companheirismo, pela palavra ou pelo sorriso, deu-me coragem e determinação para traçar um caminho em busca de meus ideais.

Aos meus pais, pela dedicação sem medida e pelo amor e carinho com que compartilharam e alimentaram estes ideais, incentivando-me a prosseguir na jornada superando obstáculos.

À minha filha, pelo amor que me incentivou a vencer esta etapa e pela compreensão, mesmo que inconsciente, de minha ausência.

A todos os familiares pelo incentivo e compreensão.

À amiga Marli pela motivação, amizade e apoio manifestados sem medidas no decorrer deste trabalho e de todo o curso.

Aos professores e amigos Ingo, Maria Madalena e Claus, pelo incentivo demonstrado e pelo constante apoio e contribuição manifestados.

Aos colegas e professores do curso e demais amigos que de uma forma ou outra colaboraram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Um dos propósitos da modelagem de epidemias é estabelecer uma base racional para tomar decisões, tais como estratégias de vacinação para controlar a expansão de uma doença, isto é, para prevenir a ocorrência de uma epidemia. Assim, o estudo de vacinações é um ramo importante da epidemiologia de doenças infecciosas.

O objetivo deste trabalho é apresentar alguns conceitos que refletem quantidades relevantes envolvidas nas discussões sobre **cobertura de vacina**. Considerações do número reprodutivo básico e da máxima cobertura vacinal alcançável em um programa são aspectos de grande interesse em estratégia de saúde pública.

A partir da versão básica de um modelo epidêmico determinístico compartimental SIR (suscetível \rightarrow infectivo \rightarrow removido), e depois de esclarecer a diferença entre os termos “imunizado” e “vacinado”, define-se **eficácia da vacina** como a redução na porcentagem de incidência nos indivíduos vacinados quando comparada com indivíduos não vacinados. Porém, não são levados em conta **efeitos indiretos da vacinação**, tais como a redução na exposição causada pelo decréscimo na incidência em pessoas vacinadas próximas aos indivíduos sob observação; em outras palavras, a vacina confere proteção total contra a infecção (**efeito esterilizante**) para parte dos sujeitos vacinados, mas não confere nenhuma proteção para o restante. A seguir, esta suposição não realística, de que a vacinação não produz resultado algum em alguns indivíduos, pode ser corrigida, incluindo-se novos parâmetros, relacionados a três efeitos indiretos da vacinação, a saber, redução da suscetibilidade, da contagiosidade, bem como da duração da infecção. Para cada modelo, investigamos a existência e a estabilidade local dos estados de equilíbrio e construímos diagramas de bifurcação.

ABSTRACT

One of the purposes of modelling epidemics is to provide a rational basis for decision-making, such as vaccination strategies, in order to control the spread of a disease, that is, to prevent an epidemic occurring. So, the study of vaccinations is an important branch of infectious disease epidemiology.

The aim of this work is to point out some concepts which reflect relevant quantities involved in discussions about **vaccine coverage**. Thus, considerations of the basic reproductive number, and maximum vaccine coverage achievable in a program are very important real aspects of public health strategy.

Starting from the basic version of the SIR (susceptible \rightarrow infective \rightarrow removed) deterministic compartmental epidemic model, and after clarifying the difference between the terms 'immunized' and 'vaccinated', **vaccine efficacy** is defined as the percentage reduction in incidence in vaccinated compared to unvaccinated individuals. However, it does not take into account the **indirect effects of vaccination**, like the reduction in exposure caused by decreasing incidence in vaccinated people close to the study subjects; in other words, the vaccine gives total protection against infection (**sterilizing effect**) for a proportion of the vaccinated subjects but none for the rest. Then, this unrealistic assumption that some individuals get no effect at all from vaccination can be corrected, by including new parameters related to three indirect effects of vaccination, namely, decreased susceptibility, decreased contagiousness and shortened infection duration. For each model, the existence and the local stability of the equilibrium states are investigated and bifurcation diagrams are constructed.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Vacinação	1
1.1.1	Breve Histórico	1
1.1.2	Tipos de Vacina	9
1.1.3	Contra-Indicações à Vacina	10
1.2	Modelos Matemáticos em Epidemiologia	11
1.2.1	Breve Histórico	11
1.2.2	Teoria Epidemiológica	12
2	MODELO SIR SEM VACINAÇÃO	22
2.1	Formulação do modelo	22
2.2	Determinando R_0	24
2.3	Trabalhando com proporções	25
2.3.1	Formulação do modelo	25
2.3.2	Determinando R_0	26
2.4	Pontos de equilíbrio, análise de sua estabilidade e diagramas de bifurcação	27
2.5	Resolução Numérica	34
3	MODELO SIR COM VACINAÇÃO	37
3.1	Formulação do modelo	37
3.2	Pontos de equilíbrio, análise de sua estabilidade e diagramas de bifurcação	40
3.2.1	Equilíbrios do sistema reduzido	40
3.2.2	Equilíbrios do sistema completo	41
3.3	Resolução Numérica	49

4	MODELO SIR COM VACINAÇÃO, COM EFEITOS ADICIONAIS	53
4.1	Formulação do modelo	53
4.2	Com um efeito adicional: decréscimo da infecciosidade	56
4.2.1	Pontos de equilíbrio	59
4.2.2	Análise da estabilidade destes equilíbrios	60
4.3	Com três efeitos adicionais: decréscimo da infecciosidade, da suscetibilidade e da duração da doença	66
4.3.1	Pontos de equilíbrio	67
4.3.2	Análise da estabilidade destes equilíbrios	70
4.4	Resolução Numérica	74
4.5	Significado da fração crítica de vacinação	79
5	OUTRAS ABORDAGENS	82
5.1	Um modelo SVIR	82
5.2	Estratégia de vacinação de pulso em um modelo epidêmico SIR	87
5.3	Diminuindo a imunidade e seus efeitos nos programas de vacinação	91
6	CONCLUSÕES	95
APÊNDICE A	EQUILÍBRIOS DE UM SISTEMA NÃO-LINEAR BIDIMENSIONAL AUTÔNOMO	98
APÊNDICE B	CONDIÇÕES DE ROUTH-HURWITZ	103
BIBLIOGRAFIA		108

1 INTRODUÇÃO

1.1 Vacinação

1.1.1 Breve Histórico

As informações que apresentamos nesta subseção foram retiradas do seguinte endereço eletrônico da Fiocruz:

[http : //www.bio.fiocruz.br/interna/vacinas_historia.htm#vacina.](http://www.bio.fiocruz.br/interna/vacinas_historia.htm#vacina)

A história das vacinações é um dos mais belos e bem-sucedidos capítulos da história da medicina. A descoberta e o aperfeiçoamento das vacinas foram impulsionados por muitos fatores, sendo os de natureza psicossocial (o terror das epidemias) e os de natureza econômica (como prejuízos na veterinária) os mais importantes.

Extraordinários esforços e riscos estiveram envolvidos na descoberta e aperfeiçoamento das vacinas. Por exemplo, ao perceberem que os sobreviventes de um ataque de **varíola** não voltavam a sofrer da doença, isto é, a doença atacava apenas uma vez, muitos povos tentaram provocar a moléstia numa forma mais branda. Segundo Reinaldo Menezes Martins, [Farhat et al(2000)], os primeiros registros desta prática, que recebeu o nome de *variolização* ou *variolação*, remontam aos chineses (antes de 1700), mas a técnica também era conhecida entre diversos povos da África e da Ásia, como egípcios, persas, indianos e árabes. Desde sua introdução na Europa, por volta de 1700, a variolização sempre enfrentou uma oposição ferrenha, que se agravou com a comprovação de que cerca de 2% dos inoculados morriam e muitos desenvolviam formas graves da doença. Com isso, em muitos locais, a prática foi suspensa.

Edward Jenner, um médico inglês, durante 25 anos, desde 1775, observou as relações entre “cowpox”, varíola e variolação, ou seja, investigou uma crença

comum entre os camponeses, de que os trabalhadores (ordenhadoras) que lidavam com vacas infectadas com a chamada “cowpox” (uma doença do gado semelhante à varíola, pela formação de pústulas, mas que não causava a morte dos animais) e se contaminavam com esta doença, não eram contagiados com a varíola. Em 1796, Jenner inoculou um menino de 8 anos, James Phipps (saudável, que nunca tinha tido varíola) com pus retirado de uma pústula de uma ordenhadora que sofria de “cowpox”. O rapaz contraiu uma infecção benigna da qual se recuperou em dez dias. Meses depois, o mesmo menino foi inoculado com o vírus da varíola humana, mas não desenvolveu a doença. Era a descoberta da vacina (originário do termo *vaccinia*, do latim *vacca*). Em resultado dessa observação, o vírus causador da varíola bovina passou a substituir o vírus da varíola humana na técnica de variação, originando uma mortalidade muito inferior à deste último. Hoje o fenômeno é explicado pela menor infecciosidade do vírus das vacas e pela sua introdução no corpo humano através de uma via diferente da natural - a pele, em vez da inalação - o que dá mais tempo ao sistema imunológico para desenvolver defesas eficazes antes do vírus se multiplicar. Em 1798, Jenner divulgava sua descoberta no trabalho: “Um inquérito sobre as causas e os efeitos da Vacina da Varíola”.

Jenner enfrentou sérias resistências. A classe médica demonstrava ceticismo. Os variolizadores (que praticavam a variolização com o vírus da varíola humana) fizeram ferrenha oposição. Grupos religiosos alertavam para o risco da degeneração da raça humana pela contaminação com material bovino: a “vacalização” ou “minotaurização”, como foi chamado. Mas, em pouco tempo, a vacina conquistou a Inglaterra. Em 1799, era criado o primeiro Instituto Vacínico em Londres e, em 1802, sob os auspícios da família real, fundava-se a Sociedade Real Jenneriana para a Extinção da Varíola. A descoberta de Jenner logo espalhou-se pelo mundo. Em 1804, o Marquês de Barbacena trouxe a vacina para o Brasil, transportando-a pelo Atlântico, por seus escravos, que iam passando a infecção vacinal, um para o outro, braço a braço, durante a viagem.

Por diversos motivos, a oposição à vacina jamais cessou. Nada contribuiu tanto para a resistência à vacinação quanto as epidemias de varíola na década de 1820, quando um grande número de imunizados adoeceu. Descobriu-se, então, que a proteção não era eterna. Era preciso revacinar-se. Além disso, a conservação da linfa braço a braço não só adulterava o fluido vacinal, como, com o tempo, fazia com que este perdesse sua potência. A solução foi retornar ao vírus original: o da varíola bovina. Apesar de toda a oposição, a vacinação aos poucos foi se generalizando, mesmo que sob a pressão governamental [Marques (2005)].

Em 6 de julho de 1885, chegava ao laboratório de Louis Pasteur um menino alsaciano de nove anos, Joseph Meister, que havia sido mordido por um cão raivoso. Pasteur, que vinha desenvolvendo pesquisas na atenuação do vírus da **raiva**, injetou na criança material proveniente da medula de um coelho infectado. Ao todo, foram 13 inoculações, cada uma com material mais virulento. Meister não chegou a contrair a doença. Em 26 de outubro, o cientista francês comunicava à Academia de Ciências a descoberta do imunizante contra a raiva, que chamou de vacina em homenagem a Jenner (Louis Pasteur já era famoso quando salvou Meister). Ao contrário da descoberta de Jenner, puramente empírica, as vacinas de Pasteur foram as primeiras obtidas de forma científica. Fundador da moderna microbiologia e da medicina experimental, Pasteur revolucionou a ciência, ao desenvolver um produto, produzido à vontade, por um método que podia ser generalizado.

Em 1888, Emile Roux e Alexander Yersin descobriram que o bacilo da **difteria** produzia uma toxina poderosa, responsável pelos sintomas da doença. Em 1891, Emil Behring injetava doses sub-letais desta toxina, provocando o aparecimento de moléculas antitóxicas, capazes de proteger contra a infecção e de ser transferidas para outros animais, imunizando-os. Ao aplicar este produto num caso agudo de difteria, deu início à *soroterapia*, logo empregada também no **tétano**. Por esta descoberta, Behring recebeu, em 1901, o primeiro Prêmio Nobel de Medicina (<http://pt.wikipedia.org/wiki/EmilAdolfvonBehring>). Foram Loewenstein e Glenny que provaram, em 1904, que toxinas poderiam ser inativadas por substâncias

químicas, no caso formol, mantendo seu potencial imunizador, mas sem causar infecção. Essa descoberta levou ao desenvolvimento dos primeiros *toxóides*: diftérico e tetânico. Sauer, Kendrick e Eldering desenvolveram o primeiro imunizador contra **coqueluche**. Em 1949, os toxóides tetânico e diftérico e o imunizador contra a coqueluche foram reunidos numa única vacina: a tríplice ou DTP, primeira no mundo a imunizar contra mais de um microorganismo.

Entre 1900 e 1973, a utilização das vacinas esteve praticamente restringida aos países industrializados. Em escala mundial, a cobertura geográfica da vacinação era (e ainda é) muito heterogênea. Com exceção da varíola, nenhuma das doenças visadas pelas vacinas foi erradicada em escala planetária. As epidemias de doenças infecciosas continuam a ocorrer em todos os países, em alguns casos com periodicidade regular, embora nos países onde a vacinação foi implementada em grande escala, o período interepidêmico (espaço de tempo que decorre entre duas epidemias) tenha em geral aumentado. A primeira implementação em escala planetária de uma vacina deu-se com a da varíola e iniciou-se em 1956, com o patrocínio da Organização Mundial de Saúde (OMS). O objetivo foi, declaradamente, erradicar a doença. A doença foi erradicada nos países industrializados por volta de 1960 e, em escala planetária, em 1977 (este permanece como o único caso de erradicação global de uma doença infecciosa humana e deveu-se a condições muito favoráveis: uma estratégia bem delineada, uma vacina estável muito eficaz e barata). O caso seguinte de controle de uma doença infecciosa em larga escala ocorreu na Gâmbia, em 1967 - 1970, contra o **sarampo**. A doença foi eliminada no país por volta de 1972, mas manteve-se nos países vizinhos. A incapacidade de manter uma elevada cobertura vacinal de forma sustentada, fez com que em poucos anos se voltasse aos níveis de morbidade anteriores à campanha.

Em decorrência do sucesso da campanha de erradicação da varíola, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) propôs, em 1972, um plano mais ambicioso: reduzir o número de casos de doenças evitáveis por vacinação em todo o continente. Dois anos depois, em 1974, a OMS criou o “Expanded Programme of

Immunization” (EPI), ou Programa Ampliado de Imunizações (PAI); “Expanded” porque o programa incluía 6 vacinas: tuberculose (BCG), difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite e sarampo (mais tarde a OMS adicionaria a febre amarela e a hepatite B). A seleção foi feita com base na alta morbidade destas doenças e na disponibilidade de vacinas bem experimentadas e baratas. “Expanded” também significava maior cobertura. Incrivelmente, até então a porcentagem de crianças em países em vias de desenvolvimento que eram cobertas pelos serviços de vacinação não chegava a 5%. A cobertura mundial das 6 vacinas aumentou gradualmente, mas o sucesso do EPI não foi uniforme. Os países com maiores recursos, melhores infraestruturas e vontade política, conseguiram as melhores coberturas da população. Entre 1974 e 1980, o EPI desenvolveu cursos de formação, mobilizou enormes recursos humanos e distribuiu documentação por todo o mundo. Foi nesse período que a maioria das nações do mundo adotou o princípio de possuir um programa nacional de vacinação (muitos continuaram a chamá-lo de EPI). Para organizar seus esforços no setor, o Brasil institucionalizou o Programa Nacional de Imunizações e o sistema nacional de vigilância epidemiológica e logo conseguia ampliar sua cobertura vacinal de 20 para 40%. Mas isso não era suficiente. Em 1980, o país optou pela estratégia de campanhas, criando os dias nacionais de vacinação contra **poliomielite** e obtendo, naquele ano, uma drástica redução na incidência desta doença (de 1290 casos para 125). O sucesso fez com que diversos países da América passassem a copiar esta iniciativa.

Em 1985, a OPAS lançava a campanha para acabar com a transmissão da poliomielite nas Américas. Em 1988, a OMS encampou a iniciativa, adotando a meta de erradicação mundial da pólio até o ano 2000. Em 1989, foi registrado o último caso da doença no Brasil. No ano seguinte, o país decidiu aproveitar a mobilização dos dias nacionais de vacinação para imunizar também as crianças contra o sarampo, a difteria, o tétano e a coqueluche, conseguindo índices de 90% de cobertura vacinal. Neste mesmo ano, a OPAS organizou campanhas de bloqueio em todos os países, onde o vírus ainda circulava. Em 1991, era registrado o último caso de poliomielite por vírus selvagem no continente americano, em Junin, no Peru.

Em 1994, a Comissão Internacional para Certificação da Erradicação da Poliomielite declarava interrompida a transmissão do poliovírus selvagem nas Américas. Foi a primeira região do mundo a conseguir este feito.

É importante ressaltar que as vacinas têm o objetivo de manter alerta o sistema imunológico das pessoas ou animais contra determinadas doenças. São substâncias sintetizadas a partir de organismos vivos ou parte destes e que por sua vez são administrados por forma injetável ou por via oral. A vacina, portanto, induz o sistema imunológico a reagir como se tivesse realmente sido infectado pelo agente. A primeira resposta do sistema imunológico, quer a uma vacina, quer ao agente infeccioso, é, em geral, lenta e inespecífica. Porém, o fato de o agente não existir na vacina com capacidade para se multiplicar rapidamente e causar doença, dá ao sistema imunológico tempo precioso para preparar uma resposta específica e memorizá-la. No futuro, caso o vacinado seja realmente infectado, o sistema imunológico responderá com rapidez e eficácia suficiente para protegê-lo da doença. É claro que, além disso, a reação individual a uma vacina depende sempre dos antecedentes de estimulação do sistema imunológico do indivíduo vacinado, da genética subjacente às características do sistema imunológico e do seu estado geral de saúde. Segundo Yang, [Yang(2001)], as vacinas podem falhar em dois níveis; a falha primária da vacina consiste em não induzir a imunidade do indivíduo vacinado, isto pode ocorrer pela falha na produção da vacina ou pela deficiência do sistema imunológico do indivíduo; a falha secundária ocorre quando o nível de imunidade vacinal é baixo, resultando, portanto, em uma perda dessa imunidade em um curto período.

A administração de uma vacina ocorre em doses e reforços, sendo que o reforço é administrado somente nos casos em que a vacina produz imunidade em um espaço de tempo limitado conhecido, necessitando assim do reforço para dar continuidade à imunidade.

Considerando as vacinas abaixo com as respectivas doenças evitadas,

BCG-ID (BCG intra-dérmico) = Formas graves de tuberculose

VOP (vacina oral contra pólio) = Poliomelite (paralisia infantil)

DTP ou DPT (tríplice bacteriana) = Difteria, tétano e coqueluche

SRC ou MMR (tríplice viral) = Sarampo, rubéola e cachumba

DT (Dupla adulto) = Difteria e tétano

Tetraivalente (DTP + Hib) = Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b

FA = Febre Amarela,

temos hoje no Brasil o Calendário Básico de Vacinação da Criança, apresentado na Tabela (1.1):

Idade	Vacinas	Doses
Ao nascer	BCG - ID	dose única
	Contra hepatite B ⁽¹⁾	1 ^a dose
1 mês	Contra hepatite B ⁽¹⁾	2 ^a dose
2 meses	VOP	1 ^a dose
	Tetraivalente ⁽²⁾	1 ^a dose
4 meses	VOP	2 ^a dose
	Tetraivalente ⁽²⁾	2 ^a dose
6 meses	VOP	3 ^a dose
	Tetraivalente ⁽²⁾	3 ^a dose
	Contra Hepatite B ⁽¹⁾	3 ^a dose
9 meses	FA ⁽³⁾	dose única
12 meses	SRC	dose única
15 meses	VOP	reforço
	DTP ⁽²⁾	1 ^o reforço
4 a 6 anos	DTP ⁽²⁾	2 ^o reforço
	SRC	reforço
6 a 10 anos	BCG - ID ⁽⁴⁾	reforço
10 anos	FA ⁽³⁾	reforço

Tabela 1.1: Calendário Básico de Vacinação da Criança, Fonte: Ministério da Saúde - Programa Nacional de Imunizações (PNI) em <http://pni.datasus.gov.br>

onde, as observações indicadas são:

(1) A primeira dose da vacina contra a Hepatite B deve ser administrada na maternidade, nas primeiras doze horas de vida do recém nascido. O esquema básico se constitui de três doses, com intervalos de trinta dias da primeira para a segunda dose e cento e oitenta dias da primeira para a terceira dose;

(2) O esquema de vacinação atual é feito com três doses da vacina Tetravalente aos dois, quatro e seis meses de idade respectivamente, e dois reforços com a DTP, sendo o primeiro reforço aos quinze meses e o segundo entre quatro e seis anos;

(3) A vacina contra Febre Amarela (FA) está indicada para crianças a partir dos nove meses de idade, que residem ou que irão viajar para alguma área endêmica (Estados: AP, TO, MA, MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos Estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) ou área de risco potencial (alguns municípios dos Estados: BA, ES e MG). Esta vacina deve ser administrada dez dias antes da viagem; o reforço aos dez anos é aplicado somente aos residentes;

(4) Em alguns Estados, esta dose de reforço não foi implantada, pois estão aguardando conclusão de estudos referentes à efetividade da mesma.

Cabe salientar que existem outros calendários de vacinação (do adolescente e do adulto), que, para algumas vacinas, devem ser seguidos, caso não tenha sido respeitado o calendário da criança; os mesmos encontram-se no site indicado na Tabela (1.1).

1.1.2 Tipos de Vacina

As vacinas são compostas, em geral, por quatro componentes:

- *O antígeno*: componente mais importante, cujas características dependem do tipo de vacina. Pode ser o agente infeccioso inativado ou atenuado, partes do agente, toxóides bacterianos inativados, etc...;
- *O solvente*: pode ser apenas água esterilizada, mas pode também ter pequenas quantidades dos constituintes biológicos em que são produzidas as vacinas (proteínas, células do meio de cultura, ...);
- *Conservantes, antibióticos, estabilizadores*: servem para evitar invasões bacterianas ou dar estabilidade ao antígeno;
- *Adjuvantes*: compostos à base de alumínio que aumentam o efeito da resposta imunológica do indivíduo vacinado.

De acordo com o antígeno, as vacinas são classificadas em três grandes tipos:

1. Vacinas Inativadas ou Inertes:

- Completas: o agente bacteriano ou viral é inativado (por exemplo, por formaldeído), mas de tal forma que preserva a sua capacidade de estimular o sistema imunológico. Temos como exemplos: VIP (Inativada contra poliomelite), SRC e Hepatite B;
- Frações ou sub-unidades do agente infeccioso: podem ser partículas virais fracionadas, toxinas naturais cuja atividade foi anulada, antígenos capsulares de bactérias ou de vírus, ou antígenos membranares de bactérias. Exemplos desta são a DTPa (difteria, tétano, coqueluche acelular) e Hib.

Estas vacinas têm a vantagem de serem muito seguras, não havendo possibilidade de originarem a doença contra a qual protegem. Têm a desvantagem de, em geral,

requererem a administração de várias doses para induzir uma resposta imunológica adequada e, mais tarde, esta resposta tem de ser mantida através de reforços da vacina.

2. Vacinas “vivas” atenuadas: o agente patogênico, obtido a partir de um indivíduo infectado, é enfraquecido por meio de passagens por um hospedeiro não natural, ou por um meio que lhe seja desfavorável. O resultado destas passagens é um agente que, quando inoculado no hospedeiro natural, multiplica-se sem causar doença. Exemplos: VAP (Atenuada contra poliometelite), sarampo, BCG-ID e DT.

Estas vacinas têm a vantagem de estar muito próximas do agente natural e de serem relativamente fáceis de produzir. Contudo, existe um pequeno risco de que o agente atenuado possa reverter para formas infecciosas perigosas.

3. Vacinas produzidas por Recombinação Genética: estas são produzidas através de técnicas modernas de biologia molecular e engenharia genética.

Os progressos na fabricação de vacinas e a necessidade de simplificar os programas de vacinação, têm conduzido à combinação de vacinas contra agentes diferentes, isto se for comprovado que a resposta imunológica e a tolerância à combinação é pelo menos tão boa quanto as vacinas isoladas. Estas vacinas são denominadas Combinadas ou Polivalentes. São os casos, por exemplo, das vacinas combinadas SRC, DTP e Tetravalente.

1.1.3 Contra-Indicações à Vacina

Algumas contra-indicações gerais, que merecem atenção, são citadas abaixo:

- Doença aguda (febre $> 38,5^{\circ}C$, sintomas clínicos acentuados ...), atual ou muito recente, contra-indica todas as vacinas;

- Reação clínica séria contra dose anterior da vacina, contra-indica a vacina em questão;
- Alergia grave à gema de ovo, contra-indica as vacinas SRC, sarampo e rubéola;
- Alergia a certos antibióticos contra-indica alguns tipos de vacina;
- Deficiência imunológica congênita, causada por uma doença, ou causada por terapia (corticóides, citoestáticos, radioterapia) contra-indica as vacinas “vivas”;
- Infecção por HIV contra-indica alguns tipos de vacina;

É importante citar que, não só o esquema deve prosseguir normalmente, como se contra-indica formalmente a utilização de recursos como o fracionamento das doses subseqüentes.

1.2 Modelos Matemáticos em Epidemiologia

1.2.1 Breve Histórico

Conforme Anderson e May [Anderson e May(1982)], os primeiros desenvolvimentos em Epidemiologia Matemática parecem ter sido realizados por Daniel Bernoulli que, na última metade do século XVIII, usou métodos matemáticos para avaliar a efetividade das “técnicas de variação” (ver seção 1.1.1 da Introdução) contra a varíola, com objetivo de influenciar a política pública.

Somente depois de um longo período, por volta de 1906, Hamer e Ross formularam teorias específicas sobre a transmissão de doenças infecciosas em uma modelagem matemática simples e investigaram as propriedades decorrentes destes modelos. Hamer postulou que a propagação de epidemias depende da forma do termo de interação entre indivíduos suscetíveis e infecciosos, resultante da aplicação do *princípio da ação das massas* [Massad(1996)] e [Yang(2001)].

Mais tarde, por volta de 1927, Kermack e McKendrick efetuaram estudos matemáticos mais elaborados, cujo resultado mais importante foi o *teorema do limiar*. Segundo esta teoria, a introdução de poucos indivíduos infectantes em uma comunidade totalmente suscetível não resultará em uma epidemia a menos que o número de indivíduos suscetíveis esteja acima de um certo valor crítico (este é o limiar).

A partir da segunda metade do século XX, a Epidemiologia Matemática passou por um rápido desenvolvimento. Estudos recentes têm desenvolvido temas como aplicações de teoria de controle em modelos epidêmicos, espalhamento espacial de doenças, investigação de mecanismos de sazonalidade de epidemias, teoria do limiar em modelos estocásticos e determinísticos mais complexos, além de outros temas [Anderson e May(1982)].

A Epidemiologia Matemática, como o próprio nome demonstra, é uma área de caráter interdisciplinar, resultado da interação entre epidemiologistas, biólogos, matemáticos e físicos, entre outros.

1.2.2 Teoria Epidemiológica

A epidemiologia estuda a incidência das Doenças Transmissíveis (DTs) em grandes populações. O impacto da vacinação sobre a epidemiologia da doença é determinado pelas características da vacinação e por fatores tais como:

- a interação entre o hospedeiro humano e o agente da doença, em nível individual,
- o processo de transmissão entre hospedeiros e a forma como este é influenciado por aspectos sócio-culturais do hospedeiro,
- as características demográficas da população humana.

A epidemiologia das DTs pode ser abordada de duas formas complementares [Gomes(2005)b]:

1. *Epidemiologia Descritiva*

Ao longo dos anos, os epidemiologistas recorreram à estatística para descrever os seus dados e formular as suas hipóteses. A epidemiologia clássica está muito associada à descrição do número de casos da doença por milhares de habitantes, por área geográfica e/ou por unidade de tempo, ou seja, a prevalência e a incidência da doença (termos que serão definidos mais tarde). Esta descrição pode resumir-se a simples gráficos de barras, técnicas de mapeamento ou mesmo a sofisticados métodos de análise multivariada. A Epidemiologia Descritiva consiste, portanto, no recurso a instrumentos da estatística para descrever a doença, no tempo e no espaço. Um exemplo simples é o cálculo do número médio de casos de uma doença por unidade de tempo ou o cálculo da taxa de letalidade. Outros exemplos, mais complexos, são a utilização de técnicas de séries temporais, o ajuste do modelo linear ou as análises multivariadas para descrever fenômenos epidemiológicos. Estas abordagens descrevem ou revelam os padrões epidemiológicos de uma DT, mas não explicam as razões da epidemia observada, ou seja, são meramente descritivas. Há quem as denomine de fenomenológicas, pois apenas descrevem fenômenos. Esta abordagem não é a que adotaremos neste trabalho.

2. *Epidemiologia Analítica*

Nas últimas décadas houve também avanços significativos na compreensão da propagação das doenças transmissíveis em grandes populações, os quais resultaram do recurso a modelos matemáticos menos familiares. As conclusões destes estudos são tão importantes que hoje desempenham papel fundamental na concepção dos programas de controle de DTs nos países desenvolvidos.

Na abordagem analítica, o epidemiologista expõe explicitamente os seus pressupostos acerca dos fatores determinantes da epidemiologia e estuda matemati-

camente as conseqüências desses pressupostos através da construção e análise de modelos matemáticos. Se as previsões do modelo matemático diferirem muito dos dados reais, os pressupostos devem ser revistos, isto é, a modelagem deve ser aprimorada.

Para os biólogos, a infecção, patologia e sintomatologia da maioria das doenças infecciosas humanas são razoavelmente compreendidas. Este conhecimento, porém, não é suficiente para prever a forma como a doença vai se propagar numa grande população. Para isso, precisa-se levar em consideração fatores que complicam imensamente a investigação. Estes fatores são: a biologia do agente infeccioso (ciclo de vida, vulnerabilidade e fatores climáticos), as características demográficas da população infectada (natalidade, mortalidade de infectados e não-infectados, estrutura etária, distribuição no espaço), aspectos comportamentais (taxa de contatos entre indivíduos, higiene, etc...) e, evidentemente, eventuais medidas de controle (vacinação, isolamento de infectados, etc...).

A complexidade do assunto impossibilita portanto que se possa prever o curso de uma epidemia, por exemplo, baseando-se apenas na intuição. Pelo contrário, é necessário integrar toda a informação relevante de forma eficaz e esta integração pode ser feita verbalmente, graficamente ou, de preferência, através de modelos matemáticos. A matemática oferece os instrumentos mais adequados à expressão de relações complexas de uma forma que torna relativamente fácil avaliar as conseqüências dessas relações. Trata-se de uma ciência que obriga o investigador a expor com máxima exatidão suas idéias sobre os fatores que determinam a epidemiologia da doença e permite investigar as conseqüências dessas idéias.

Os modelos mais freqüentemente usados para descrever a dinâmica das DTs são do tipo compartimental. São deste tipo, aqueles que abordaremos em nosso trabalho.

A complexidade do modelo depende do grau de realismo que se atinge e da complexidade da própria doença. Na tuberculose, por exemplo, existem mais

compartimentos do que no sarampo, pois há mais estágios pelos quais os infectados podem passar. Nas doenças sexualmente transmissíveis, são necessários compartimentos separados para os dois sexos. Nas doenças associadas a grupos sociais de risco, deve-se dar um tratamento separado a estes grupos, usando compartimentos com características diferentes, ressaltando que a probabilidade de contágio varia de grupo para grupo.

A população hospedeira é dividida em categorias ou “compartimentos”. Estas categorias levam em consideração o percurso pelo qual passa um hospedeiro infectado e a forma como a infecção se transmite. De forma bem simples e direta, vamos exemplificar isto para o sarampo: numa população em que o sarampo é endêmico, ou seja, há a presença constante da doença em um conjunto de pessoas de determinada área geográfica (no Brasil, as doenças parasitárias, em sua grande maioria, se manifestam como endemias), praticamente todos os recém-nascidos nascem com **imunidade passiva** herdada da mãe; passados alguns meses, estas crianças tornam-se **suscetíveis** e, mais tarde ou mais cedo, entram em contato com o vírus; entre o momento de recepção do vírus e o momento em que o **infectado** se torna capaz de transmití-lo, decorre um período de alguns dias, designado por período de **latência**, durante o qual se inicia a viremia; logo que o infectado se torna capaz de transmitir a doença, termina o período de latência e inicia-se o período de **infecciosidade**, durante o qual o indivíduo é denominado **infeccioso**.

Normalmente, para o sarampo, o infectado recupera-se da doença e, em princípio, torna-se imune para o resto da vida. Este percurso da infecção em nível individual, permite conceitualizar a população dividida em cinco categorias de indivíduos: os com proteção maternal ao sarampo (P), os suscetíveis (S), os indivíduos que estão no período de latência (L), a categoria dos infecciosos (I) e, finalmente, a categoria que inclui todos os indivíduos imunes ou removidos do processo de transmissão (R). Numa população muito grande existe o fluxo permanente de indivíduos entre essas cinco categorias e, se assumirmos que a imunidade ao sarampo, uma

vez adquirida, permanece pelo resto da vida, o fluxo decorre sempre no sentido que acaba de ser descrito: dos protegidos aos recuperados, conforme a figura 1.1.

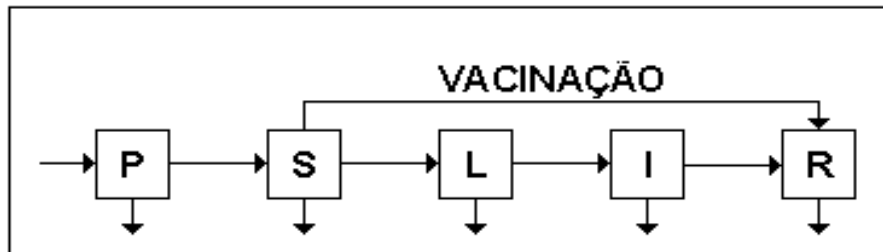


Figura 1.1: *Fluxograma de um modelo epidemiológico compartmental.*

No diagrama do modelo apresentado na Figura 1.1, considera-se que os recém-nascidos estão todos na classe P (seta horizontal que entra em P) e que possam ocorrer mortes naturais em qualquer um dos compartimentos (setas verticais saindo de todos os compartimentos).

Os valores médios das taxas de passagem entre compartimentos são conhecidos para a maioria das doenças infantis e dependem das características da interação entre o hospedeiro e o agente etiológico da infecção. A imunização por vacinação tem o efeito de transportar indivíduos diretamente da categoria dos suscetíveis para a dos removidos (seta que leva diretamente de S para R).

De fato, vacinar indivíduos regularmente, equivale a estabelecer um fluxo permanente de indivíduos de uma categoria populacional (os suscetíveis) para outra (os imunes/recuperados). Este fluxo pode ser representado matematicamente e é possível estudar as conseqüências que um programa de vacinação deve ter sobre a incidência de uma DT, o que é o objetivo deste trabalho.

Exemplos de perguntas relevantes a que os modelos matemáticos têm tentado responder são:

1. Qual é a porcentagem de cobertura vacinal necessária para eliminar uma doença infecciosa num país?

2. Qual é a importância que tem a idade em que se vacina os indivíduos?
3. Quando a vacinação não elimina a doença, que impacto se pode esperar que a vacinação tenha sobre as epidemias da doença?
4. Vale sempre a pena efetuar vacinação em massa?

Para o desenvolvimento do nosso trabalho iremos nos deter às perguntas 1,3 e 4 referidas acima.

Numa grande população, em que nascimentos, mortes e transferência de indivíduos entre as categorias (compartimentos) da Figura 1.1 ocorrem permanentemente, a variação do número de indivíduos dentro de qualquer categoria pode ser matematicamente representada por uma equação diferencial em que intervêm todos os fluxos de entrada para a categoria e saída da categoria. Um modelo com “ n ” categorias, é representado por um sistema com “ n ” equações, a partir das quais podemos calcular os equilíbrios e analisar a estabilidade dos mesmos. Cada equilíbrio é caracterizado por um conjunto de valores, sendo um valor para a população de cada compartimento. Um equilíbrio indicando que a doença é endêmica é identificado por um valor de I não-nulo, apresentando uma prevalência média que caracteriza o seu endemismo. A introdução da vacinação em massa vem perturbar este equilíbrio. Uma das tarefas do modelador matemático consiste, precisamente, em prever qual é o novo equilíbrio para o qual o sistema tende após a implementação continuada da vacinação. Nesse novo equilíbrio, o número de indivíduos latentes e infecciosos irá depender da proporção de indivíduos que é vacinada todos os anos. Previsivelmente, latentes e infecciosos irão diminuir, mas não é garantido que sejam eliminados.

Estes sistemas de equações diferenciais, por serem não-lineares, terão raramente uma solução analítica e se quisermos conhecer a evolução temporal do sistema de equações, torna-se necessário resolvê-lo numericamente (trabalho computacional). Esta resolução numérica, além de informar, para valores específicos de t , as correspondentes populações em cada compartimento, poderá responder perguntas tais como:

- Devem-se esperar epidemias periódicas ou, pelo contrário, a doença tende a permanecer endêmica na população com um determinado **nível de morbidade** (proporção de infectados constante)?
- Quais são as conseqüências da introdução de um programa de controle por vacinação?
- Em que condições este programa conseguirá eliminar a infecção?

O enfoque principal do nosso trabalho, dar-se-á nas duas últimas questões acima citadas.

O número de pessoas infectadas por uma DT num dado instante (a prevalência da doença), bem como o número de novos infectados por unidade de tempo (a incidência da doença), variam à medida que o tempo passa. O estudo dessa variação é designado por estudo da dinâmica da doença e pode ser feito recorrendo a modelos matemáticos. Quando não existe qualquer controle da infecção (por vacinação, isolamento de infectados, etc...), cada doença adquire uma dinâmica própria (história natural da doença). Os modelos matemáticos têm sido muitas vezes capazes de recriar estas dinâmicas em computador, ajudando-nos a compreender a causa das mesmas e, ao mesmo tempo, dando-nos alguma capacidade de predição acerca daquilo que podemos esperar de uma DT numa população com determinadas características demográficas e sócio-culturais. É importante ressaltar o papel crucial que desempenha o **número básico de reprodução da doença**, que é um parâmetro adimensional, simbolicamente representado por R_0 . O número básico de reprodução é o número de novos infectados gerados por um indivíduo infeccioso quando este é introduzido numa população em que todos os indivíduos são suscetíveis à infecção. R_0 é portanto o número de contatos “efetivos” tidos por um infeccioso, por unidade de tempo. Ele é, em geral, superior a um e isso é condição necessária mas não é condição suficiente para que a doença possa se propagar [Gomes(2005)b]. Na tabela 1.2, apresentamos os valores de R_0 para algumas doenças conhecidas [Keeling (2001)]:

Doença	Valor de R_0
AIDS	2 – 5
Varíola	3 – 5
Sarampo	16 – 18
Malária	> 100

Tabela 1.2: Valores de R_0 para algumas doenças conhecidas.

Neste trabalho, utilizaremos o modelo compartimental SIR, que será abordado mais detalhadamente nos capítulos seguintes. Neste modelo, S indica a população (número de indivíduos) do compartimento dos suscetíveis, I , a população (número de indivíduos) do compartimento dos infectados (neste caso, também infecciosos), e R a população (número de indivíduos) do compartimento dos recuperados ou imunes, como mostra a Figura 1.2.

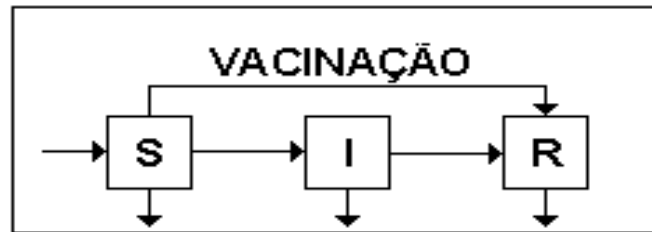


Figura 1.2: *Modelo Compartimental SIR.*

Comparando com o fluxograma apresentado na Figura 1.1, observamos que no modelo compartimental SIR não estão presentes nem o compartimento P nem o compartimento L , ou seja, não consideramos a possibilidade de existência de uma população P com proteção maternal, e todo indivíduo infectado é imediatamente infeccioso, sem passar por período latente. Assim sendo, os nascimentos são agora indicados pela seta entrando em S ; as mortes naturais continuam acontecendo em cada um dos compartimentos existentes (setas verticais saindo dos mesmos).

O modelo SIR é um modelo simples de propagação epidêmica, em que a doença é transmitida pelo contato direto entre hospedeiros, e depois de recuperado,

o indivíduo não volta a ser suscetível, pois a imunidade é considerada permanente (até o final da vida). Neste modelo, não existe período latente, portanto todo infectado é infeccioso. Na catapora, por exemplo, um indivíduo infectado entra em contato com um suscetível, infectando-o. Depois de um período de tempo, o indivíduo se recupera, ficando imune para a doença, não correndo mais o risco de contrair a catapora (não é mais suscetível para esta doença).

Este modelo foi introduzido em 1927 por Kermack e McKendrick e teve papel muito importante na epidemiologia matemática. É usado na modelagem de doenças, tais como: caxumba, rubéola, sarampo e varíola [Hethcote(1989)]. Como já foi dito anteriormente, no modelo *SIR*, a população é dividida em três grupos:

- *S*: número de suscetíveis, isto é, de indivíduos que podem contrair a doença;
- *I*: número de infectados ou infectivos, isto é, de indivíduos que estão doentes e podem transmitir a doença;
- *R*: número de recuperados ou removidos, isto é, de indivíduos que já estiveram doentes e já não podem nem infectar outros nem serem infectados.

Podemos subdividir o modelo *SIR* em dois grupos: *SIR sem dinâmica vital* e *SIR com dinâmica vital*. Entende-se por *dinâmica vital* os nascimentos e mortes naturais que ocorrem dentro do período de tempo considerado.

Assim sendo, o modelo *SIR sem dinâmica vital* é usado quando a escala temporal da enfermidade é muito pequena quando comparada à dinâmica demográfica da população, ou seja, este modelo pode ser aplicado somente caso a doença estudada ocorra durante curtos intervalos de tempo.

Por outro lado, o modelo *SIR com dinâmica vital* é usado quando a dinâmica da doença é de médio/longo prazo (duração da ordem de meses ou anos),

pois neste caso é necessário introduzir efeitos demográficos, ou seja, nascimentos e mortes naturais.

Para o nosso trabalho, como queremos analisar o efeito causado por métodos de controle da doença, com ênfase na administração da vacina em populações, nos restringiremos ao modelo *SIR* com dinâmica vital e sem imigração ou emigração. Vamos supor que mortes naturais ocorram em cada classe com taxa “*per capita*” igual à de nascimento ($\mu > 0$), de forma que a população total pode ser tomada como constante. Trabalharemos com equações diferenciais ordinárias, onde a única variável independente é o tempo (t), isto é, a população é considerada homogeneamente misturada; como consequência, a probabilidade de um indivíduo ter contato com qualquer outro é uma constante, independentemente de sua localização espacial.

Este modelo, apesar de não levar em conta todos os possíveis estágios da história natural da doença, contém os elementos essenciais no processo de transmissão da infecção.

Após inserirmos a palavra “vacinação” em um contexto histórico, e também após ter introduzido os diversos termos relacionados com o assunto, passaremos, no capítulo 2, ao estudo do modelo *SIR* sem vacinação para, nos capítulos seguintes (capítulo 3 e 4), focar como se pode introduzir a vacinação no modelo matemático e os efeitos provenientes desta introdução. Em especial, obtivemos os equilíbrios bem como a análise de estabilidade dos mesmos, para cada um dos modelos apresentados. Frisamos, outrossim, que tal análise não estava desenvolvida no artigo que serviu de base para nosso trabalho, constituindo, portanto, contribuição nossa nesta dissertação.

Reservamos o capítulo 5 para fazer uma breve síntese de outras abordagens do mesmo problema.

Por fim, no capítulo 6, apresentamos nossas conclusões finais bem como propostas para trabalhos futuros.

2 MODELO SIR SEM VACINAÇÃO

2.1 Formulação do modelo

Neste modelo, cujo fluxograma apresentamos na Figura 2.1, a população é dividida em três grupos: os indivíduos suscetíveis (S), os indivíduos infectados ou infectivos (I) e os indivíduos recuperados (R).

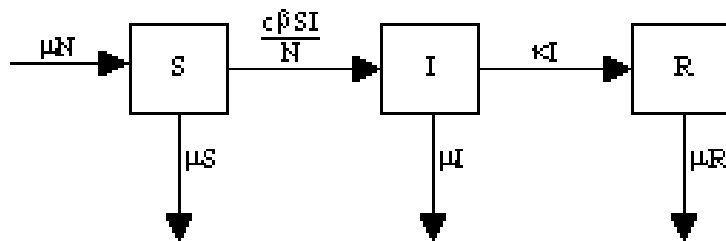


Figura 2.1: Fluxograma representando o modelo SIR com dinâmica vital, sem vacinação.

Para entendermos o fluxograma, onde N é a população total, considerada constante, os fluxos são estabelecidos como segue:

- μN : taxa de nascimentos.
- μS , μI , μR : taxa de mortalidade natural em cada um dos compartimentos S , I e R , respectivamente.
- c : número de possibilidades de contato, por unidade de tempo, entre quaisquer dois indivíduos da população N .
- cS : número de contatos que toda subpopulação suscetível faz, por unidade de tempo, com algum indivíduo da população.
- $\frac{I}{N}$: probabilidade de um indivíduo dentro da população ser infeccioso.

- $cS\frac{I}{N}$: número de contatos, por unidade de tempo, de toda população de suscetíveis com infecciosos.
- β : probabilidade de que, em um encontro entre um suscetível e um infeccioso, haja transmissão da doença.
- $\frac{c\beta SI}{N}$: é o número de indivíduos infectados, por unidade de tempo, em encontros de suscetíveis com infecciosos, também denominado de força de infecção. Este mesmo termo também poderia ser construído a partir do produto $\frac{c}{N}.c\beta SI$, onde:

$$\beta SI = \text{taxa de contato infectante,}$$

$$\frac{c}{N} = \text{probabilidade do contato.}$$

- κI : taxa de recuperação.

O modelo não prevê mortes causadas pela doença.

A dinâmica da doença é portanto estabelecida através do seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{c\beta SI}{N} + \mu N - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{c\beta SI}{N} - (\mu + \kappa)I \\ \frac{dR}{dt} &= \kappa I - \mu R\end{aligned}\tag{2.1}$$

Adicionando as equações do sistema (2.1) e sabendo que:

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t)\tag{2.2}$$

obtemos

$$\frac{dN(t)}{dt} = 0,\tag{2.3}$$

o que confirma nossa hipótese de que a população total N é constante. Esta conservação da população total facilita nossa análise, pois podemos trabalhar com apenas duas das equações do sistema (2.1), as duas primeiras, por exemplo, sendo que:

$$R(t) = N(t) - S(t) - I(t),\tag{2.4}$$

para qualquer instante de tempo t .

2.2 Determinando R_0

O parâmetro R_0 pode ser determinado de várias formas, das quais vamos exemplificar duas:

1. A doença se propaga se o número I , de indivíduos infectados, aumenta com o passar do tempo, isto é:

$$\frac{dI}{dt} > 0 \quad \Rightarrow \quad \frac{c\beta SI}{N} - (\mu + \kappa)I > 0, \quad (2.5)$$

isto é, como $I > 0$,

$$\frac{c\beta S}{(\mu + \kappa)N} > 1, \quad (2.6)$$

que, para uma população inteiramente suscetível ($S = N$), fornece:

$$\frac{c\beta}{\mu + \kappa} > 1 \quad (2.7)$$

Levando em consideração que: $[c\beta] = [t]^{-1}$ e $[\mu + \kappa] = [t]^{-1}$ temos que $\frac{c\beta}{\mu + \kappa}$ é adimensional, logo, podemos dizer que o parâmetro adimensional, **número básico de reprodução da doença**, no modelo SIR , é dado por:

$$R_0 = \frac{c\beta}{\mu + \kappa}. \quad (2.8)$$

2. Usando a definição de R_0 :

Considerando o que já vimos na introdução, seção 1.2.2, podemos calcular R_0 como sendo a probabilidade que um infectado tem de passar a doença, por unidade de tempo, quando a população é toda suscetível ($S = N$), multiplicada pelo tempo de infecciosidade.

A probabilidade, por unidade de tempo, referida acima, corresponde à parte positiva da equação $\frac{dI}{dt}$ (termo de interação) do sistema (2.1) com $S = N$, dividida por I , uma vez que se refere à probabilidade de cada infeccioso, ou seja, $c\beta$.

O tempo médio de infecciosidade, τ , é o inverso do módulo do coeficiente no termo negativo que multiplica I , na mesma equação, ou seja:

$$\tau = \frac{1}{\mu + \kappa} \quad (2.9)$$

Assim, multiplicando a probabilidade, por unidade de tempo, pelo tempo de infecciosidade, teremos um termo adimensional, pois $[c\beta] = [t]^{-1}$ e $[\mu + \kappa] = [t]^{-1}$, logo:

$$R_0 = \frac{c\beta}{\mu + \kappa}. \quad (2.10)$$

Podemos notar que as equações (2.8) e (2.10) são exatamente as mesmas, como já esperávamos.

2.3 Trabalhando com proporções

2.3.1 Formulação do modelo

Definindo as proporções:

$$s \equiv \frac{S}{N}, \quad i \equiv \frac{I}{N} \quad \text{e} \quad r \equiv \frac{R}{N}, \quad (2.11)$$

donde

$$s(t) + i(t) + r(t) = \frac{S(t) + I(t) + R(t)}{N(t)} \Rightarrow s(t) + i(t) + r(t) = 1, \quad (2.12)$$

onde, s, i e $r \in [0, 1]$, obtemos um novo sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -c\beta si + \mu - \mu s \\ \frac{di}{dt} &= c\beta si - (\mu + \kappa)i \\ \frac{dr}{dt} &= \kappa i - \mu r, \end{aligned} \quad (2.13)$$

cujos fluxogramas é apresentado na Figura 2.2:

Podemos novamente desconsiderar a última equação do sistema (2.13), pois:

$$r(t) = 1 - s(t) - i(t) \quad (2.14)$$

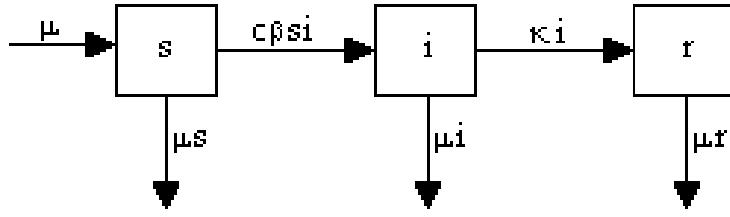


Figura 2.2: Fluxograma representando o modelo (2.13).

2.3.2 Determinando R_0

Para determinar o parâmetro R_0 vamos seguir os mesmos passos usados para o sistema anterior:

1. A condição:

$$\frac{di}{dt} > 0 \quad \Rightarrow \quad c\beta si - (\mu + \kappa)i > 0, \quad (2.15)$$

isto é, como $i > 0$,

$$\frac{c\beta s}{(\mu + \kappa)} > 1, \quad (2.16)$$

que, para uma população inteiramente suscetível ($s = 1$), fornece:

$$\frac{c\beta}{\mu + \kappa} > 1 \quad (2.17)$$

Levando em consideração que: $[c\beta] = [t]^{-1}$ e $[\mu + \kappa] = [t]^{-1}$ temos que $\frac{c\beta}{\mu + \kappa}$ é adimensional, logo, podemos dizer que:

$$R_0 = \frac{c\beta}{\mu + \kappa}. \quad (2.18)$$

A condição (2.17), de $R_0 > 1$, pode ser interpretada como uma exigência de grande força de infecção, a qual pode ser atingida por muitos contatos, ou de mortalidade e recuperação pequenas, para que a doença se propague.

2. Usando a definição de R_0 :

Calcularemos novamente R_0 como sendo a probabilidade que cada infeccioso tem de passar a doença, por unidade de tempo, quando a população é toda suscetível ($s = 1$), multiplicada pelo tempo de infecciosidade.

Analogamente ao raciocínio utilizado para obter a expressão (2.10), substituindo-se populações por proporções, obtém-se novamente:

$$R_0 = \frac{c\beta}{\mu + \kappa}. \quad (2.19)$$

A obtenção das equações (2.8), (2.10), (2.18) e (2.19) levam, evidentemente, ao mesmo resultado para o parâmetro R_0 , referente ao modelo SIR em questão (seja com populações ou com proporções). No restante do trabalho os estudos dos modelos epidemiológicos serão efetuados a partir dos sistemas de equações diferenciais para as proporções de populações em cada compartimento.

2.4 Pontos de equilíbrio, análise de sua estabilidade e diagramas de bifurcação

Lembrando que o valor de $r(t)$ pode ser obtido em qualquer tempo t , a partir da equação (2.14), observamos que os equilíbrios são do tipo $(s^*, i^*, 1 - s^* - i^*)$, onde s^* e i^* satisfazem, das duas primeiras equações do sistema (2.13):

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} = 0 & \quad \Rightarrow \quad -c\beta s^* i^* + \mu - \mu s^* = 0 \\ \frac{di}{dt} = 0 & \quad \Rightarrow \quad c\beta s^* i^* - (\mu + \kappa) i^* = 0 \end{aligned}$$

Os pontos de equilíbrio obtidos desta forma são:

- o equilíbrio livre de doença (trivial)

$$(s_0^*, i_0^*, r_0^*) \equiv (1, 0, 0) \quad (2.20)$$

- o equilíbrio endêmico

$$(s_1^*, i_1^*, r_1^*) \equiv \left(\frac{\mu + \kappa}{c\beta}, \frac{\mu}{\mu + \kappa} \left(1 - \frac{\mu + \kappa}{c\beta} \right), 1 - (s_1^* + i_1^*) \right) \quad (2.21)$$

Para que o equilíbrio endêmico seja biologicamente viável, devemos verificar se $i_1^* > 0$ e $r_1^* > 0$ ($s_1^* > 0$ é certamente positivo, pois todos os parâmetros envolvidos são positivos).

- Para ter $i_1^* > 0$, deve ser satisfeita a condição:

$$\frac{\mu + \kappa}{c\beta} < 1; \quad (2.22)$$

- Para $r_1^* > 0$, certamente vale $s_1^* + i_1^* < 1$, e portanto:

$$\frac{\mu + \kappa}{c\beta} \left(1 - \frac{\mu}{\mu + \kappa}\right) + \frac{\mu}{\mu + \kappa} < 1, \quad (2.23)$$

que é sempre verdade para $0 < \frac{\mu + \kappa}{c\beta} < 1$, visto que:

$$\frac{\mu + \kappa}{c\beta} = 1 \quad \Rightarrow \quad \frac{\mu + \kappa}{c\beta} \left(1 - \frac{\mu}{\mu + \kappa}\right) + \frac{\mu}{\mu + \kappa} = 1, \quad (2.24)$$

ou seja, $r_1^* = 1 - (s_1^* + i_1^*) > 0$, sempre que a condição (2.22) estiver satisfeita.

Observando a condição (2.22), reconhecemos, na fração do lado esquerdo da desigualdade, o inverso do valor anteriormente calculado para R_0 . Em outras palavras, o equilíbrio endêmico existe se, e somente se, $R_0 > 1$.

Desta forma podemos reescrever o equilíbrio endêmico como:

$$(s_1^*, i_1^*, r_1^*) \equiv \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\mu + \kappa} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), 1 - (s_1^* + i_1^*) \right) \quad (2.25)$$

desde que

$$R_0 > 1. \quad (2.26)$$

Cabe frisar que para ter significado biológico, não apenas cada uma das componentes s^* , i^* e r^* devem ser não negativas, mas também devem ser menores ou iguais a 1. Portanto temos ainda as condições $s^* = \frac{\mu + \kappa}{c\beta} \leq 1$, que novamente leva à condição (2.22); assim como a condição $r^* = 1 - s^* - i^* \leq 1$ que levará à mesma relação.

No que segue, apresentaremos a análise de estabilidade dos equilíbrios, através das seguintes abordagens:

- 1) análise do campo de direções;
- 2) linearização do sistema;

1) Análise do campo de direções

No plano si , a isóclina de inclinação nula (“nullcline”) de s é obtida impondo $\frac{ds}{dt} = 0$ na primeira equação do sistema (2.13), como:

$$i = \frac{\mu - \mu s}{c\beta s} \quad (2.27)$$

As isóclinas de inclinação nula (“nullclines”) de i são obtidas impondo $\frac{di}{dt} = 0$ na segunda equação do sistema (2.13), como:

$$i = 0 \quad \text{e} \quad s = \frac{\mu + \kappa}{c\beta} = \frac{1}{R_0} \quad (2.28)$$

Cada ponto de encontro entre uma *nullcline* de s e uma *nullcline* de i determina um equilíbrio do sistema (ver apêndice A).

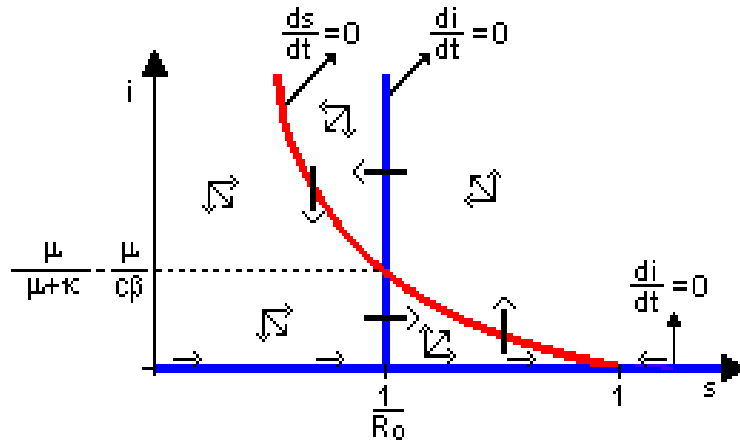


Figura 2.3: “Nullclines” e alguns elementos do campo de direções, no plano si , do modelo (2.13), para $R_0 > 1$.

Na Figura 2.3, considerando $R_0 > 1$, traçamos as isóclinas de inclinação nula (2.27) e (2.28), que dividem o plano si em regiões, em cada uma das quais analisamos os sinais de $\frac{di}{dt}$ e de $\frac{ds}{dt}$, donde traçamos o elemento do campo de direções correspondente. Adotamos a cor vermelha para nullcline de s e azul para nullcline de i . Nesta figura, podemos ver que, neste plano, o ponto de equilíbrio (2.20), livre de doença, (s_0^*, i_0^*) , onde $i_0^* = 0$, é ponto de sela (instável), pois as setas indicam que trajetórias se aproximam do ponto de equilíbrio apenas se estiverem sobre o eixo s ,

e de outra forma se afastam do equilíbrio. Por outro lado, para o ponto de equilíbrio (2.21), endêmico, (s_1^*, i_1^*) , a análise das *nullclines* é inconclusiva, pois todas as setas indicam “giro” das trajetórias em um mesmo sentido (anti-horário).

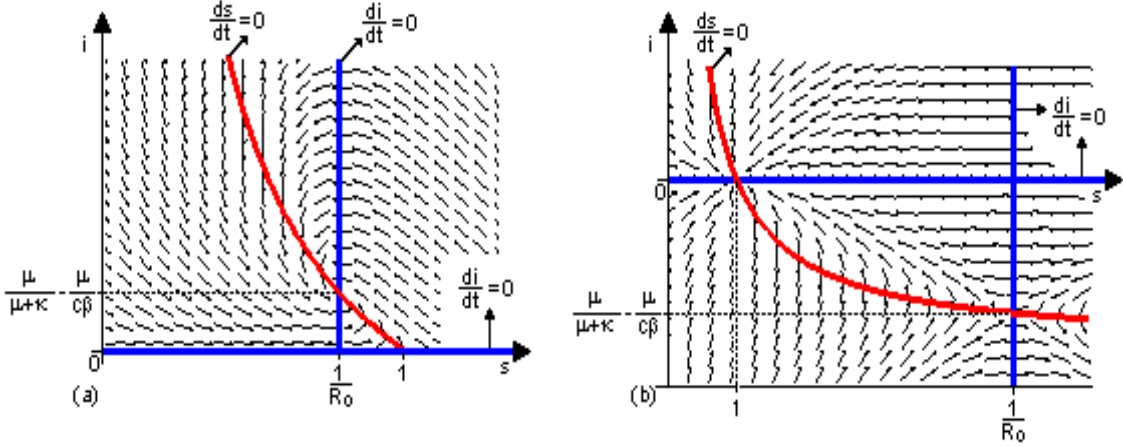


Figura 2.4: *Campo de direções e “nullclines” de s e de i , das duas primeiras equações do modelo (2.13), em (a) para $\frac{1}{R_0} < 1$, (b) para $\frac{1}{R_0} > 1$.*

Na Figura 2.4(a), estas mesmas *nullclines* são traçadas juntamente com mais elementos do campo de direções, obtidos com a ajuda do software Maple. Nesta, confirmamos que o ponto de equilíbrio (s_0^*, i_0^*) é ponto de sela instável, e a análise do ponto de equilíbrio (s_1^*, i_1^*) continua sendo inconclusiva, restando uma dúvida com relação a este equilíbrio, se existe um ciclo em torno dele (equilíbrio instável) ou se é do tipo espiral (equilíbrio estável) (ver apêndice A).

Na Figura 2.4(b), apresentamos a situação correspondente a $R_0 < 1$. Nesta, o único ponto de equilíbrio biologicamente viável é o equilíbrio livre de doença, (s_0^*, i_0^*) , onde $i_0^* = 0$, o qual podemos concluir que é estável do tipo nó.

Para graficamente chegar a alguma conclusão a respeito do tipo de equilíbrio para (s_1^*, i_1^*) , traçamos na Figura 2.5(a) duas trajetórias que correspondem a condições iniciais específicas. Estas são obtidas pelo Maple, a partir da resolução numérica do problema de valor inicial dado.

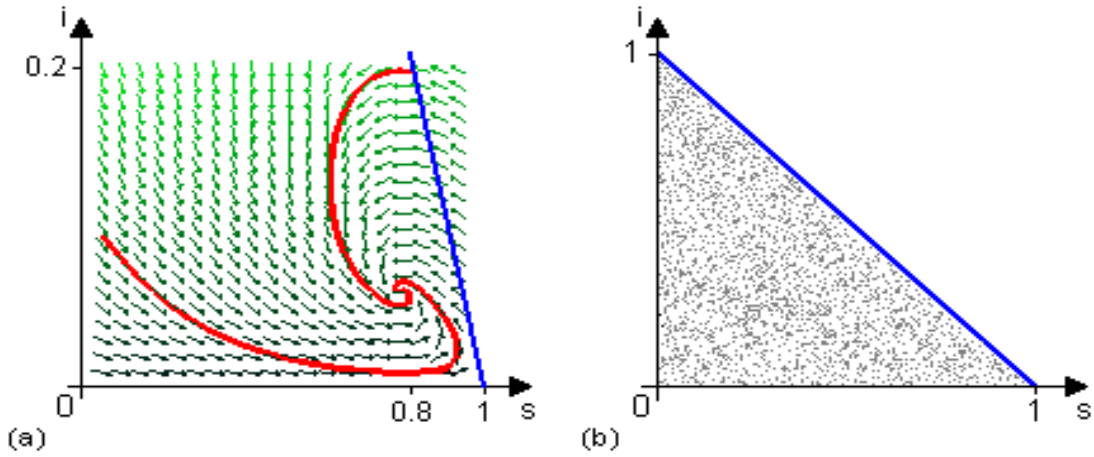


Figura 2.5: (a) Trajetórias no plano de fase si obtido a partir do modelo (2.13), aproximando-se do ponto de equilíbrio endêmico; (b) Região com significado biológico.

Observamos então que o ponto de equilíbrio endêmico (s_1^*, i_1^*) é do tipo espiral. Chamamos atenção para o fato de que deve ser satisfeita a desigualdade $s + i \leq 1$, visto que da equação (2.12) temos $s + i + r = 1$, e, além disso, $r \geq 0$; pontos fora da região sombreada na Figura 2.5(b) não possuem significado biológico; a reta azul que limita esta região tem por equação: $s + i = 1$. Esta mesma reta é também traçada na Figura 2.5(a).

2) Linearização do sistema

Considerando que $s(t) = s^* + \delta(t)$ e $i(t) = i^* + \varepsilon(t)$, onde $\delta(t)$ e $\varepsilon(t)$ são pequenos afastamentos de $s(t)$ e $i(t)$, respectivamente, com relação ao equilíbrio (s^*, i^*) , obtemos, a partir do sistema de equações (2.13), a aproximação linear (ver apêndice A):

$$\begin{bmatrix} \frac{d\delta}{dt} \\ \frac{d\varepsilon}{dt} \end{bmatrix} \cong J(s^*, i^*) \begin{bmatrix} \delta \\ \varepsilon \end{bmatrix}, \quad (2.29)$$

com a seguinte matriz Jacobiana:

$$J(s^*, i^*) = \begin{bmatrix} -c\beta i^* - \mu & -c\beta s^* \\ c\beta i^* & c\beta s^* - (\mu + \kappa) \end{bmatrix}. \quad (2.30)$$

Análise de estabilidade para o equilíbrio livre de doença (2.20):

A equação característica que determina os autovalores da matriz Jacobiana que corresponde ao equilíbrio (2.20):

$$J(s_0^*, i_0^*) = \begin{bmatrix} -\mu & -c\beta \\ 0 & c\beta - (\mu + \kappa) \end{bmatrix}, \quad (2.31)$$

tem a forma (ver apêndice A):

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0, \quad \text{onde}$$

$$T = \text{Tr}J = c\beta - 2\mu - \kappa \quad \text{e} \quad D = \det J = \mu(\mu + \kappa - c\beta),$$

cujas raízes (reais e distintas) são:

$$\lambda_1 = c\beta - (\mu + \kappa) \quad \text{e} \quad \lambda_2 = -\mu, \quad (2.32)$$

e cujo discriminante Δ é sempre positivo, pois $\Delta = (c\beta - \kappa)^2$.

Quanto aos sinais das raízes temos que, como $\mu > 0$:

$$\lambda_2 < 0, \quad (2.33)$$

e o sinal de λ_1 depende de R_0 ; assim:

$$\text{se } \frac{1}{R_0} < 1 \quad \text{então} \quad \lambda_1 > 0, \quad (2.34)$$

$$\text{se } \frac{1}{R_0} > 1 \quad \text{então} \quad \lambda_1 < 0. \quad (2.35)$$

As condições (2.33) e (2.34) juntas, nos levam a concluir que, se $R_0 > 1$, o equilíbrio (2.20) é um ponto de sela (ponto instável).

Além disto, as condições (2.33) e (2.35) juntas, nos possibilitam afirmar que, se $R_0 < 1$, o equilíbrio (2.20), que, neste caso, é o único equilíbrio biologicamente viável, é do tipo nó estável.

Outra forma de se chegar às mesmas conclusões é através dos sinais de D , T e Δ , que dependem de R_0 , como segue:

$$a) \quad \frac{1}{R_0} < 1 \quad \Rightarrow \quad D < 0, \quad (2.36)$$

o que caracteriza um ponto de sela (instável).

$$b) \frac{1}{R_0} > 1 \quad \Rightarrow \quad D > 0 \quad \text{e} \quad T < 0; \quad (2.37)$$

como já vimos que Δ é sempre positivo concluímos que se trata de um ponto de equilíbrio do tipo nó estável.

Análise de estabilidade para o equilíbrio endêmico (2.21)

A equação característica que determina os autovalores da matriz Jacobiana que corresponde ao equilíbrio (2.21):

$$J(s_1^*, i_1^*) = \begin{bmatrix} \frac{-c\beta\mu}{\mu+\kappa} & -(\mu + \kappa) \\ \mu\left(\frac{c\beta}{\mu+\kappa} - 1\right) & 0 \end{bmatrix}, \quad (2.38)$$

tem a forma (ver apêndice A):

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0, \quad \text{onde}$$

$$T = \text{Tr}J = -\frac{c\beta\mu}{\mu+\kappa} \quad \text{e} \quad D = \det J = \mu[c\beta - (\mu + \kappa)],$$

que analisaremos diretamente dos sinais de D , T e Δ , e usaremos o fato de que este equilíbrio é biologicamente viável apenas se $\frac{1}{R_0} < 1$.

De imediato, observamos que:

$$T < 0, \quad (2.39)$$

pois todos os parâmetros envolvidos em T são positivos. Resta então analisar os sinais de D e Δ .

Um cálculo direto nos mostra que:

$$\frac{1}{R_0} < 1 \quad \Rightarrow \quad D > 0, \quad (2.40)$$

que, juntamente com a condição (2.39), nos leva a concluir que o ponto (2.21), que só é biologicamente viável se $R_0 > 1$, é um equilíbrio estável. Além disso precisamos analisar se $\Delta > 0$ ou $\Delta < 0$, para podermos definir se o ponto é nó ou espiral. Efetuando alguns cálculos, deduzimos que:

$$\frac{1}{R_0} < 1 \quad \Rightarrow \quad \Delta < 0, \quad (2.41)$$

e, portanto, o equilíbrio estável é do tipo espiral. Isto caracteriza trajetórias aproximando-se deste equilíbrio, com oscilações.

Para finalizar esta seção, traçamos na Figura (2.6) os **diagramas de bifurcação**, para os equilíbrios de cada uma das variáveis dependentes, em função do parâmetro R_0 .

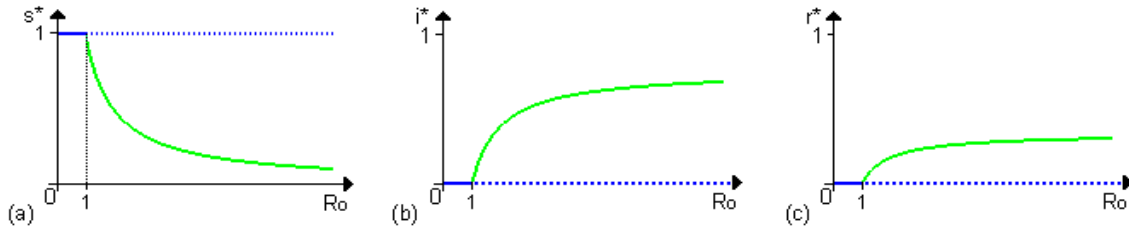


Figura 2.6: *Diagramas de Bifurcação, em (a) de s^* , em (b) de i^* e em (c) de r^* .*

Podemos, de forma simples, resumir nossas observações na tabela 2.1, na qual fica evidente que, para garantir a inexistência de uma epidemia precisamos ter $R_0 < 1$.

Parâmetro	Equilíbrio (s^*, i^*, r^*)	Tipo de ponto crítico no plano si	Estabilidade
$R_0 < 1$	$(1, 0, 0)$	nó	estável
$R_0 > 1$	$(1, 0, 0)$	sela	instável
	$(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\mu+\kappa}(1 - \frac{1}{R_0}), r^*)$	espiral	estável

Tabela 2.1: Resultados de estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema (2.13).

2.5 Resolução Numérica

Nas figuras 2.7(a) e (b) apresentamos em um mesmo sistema de eixos coordenados, os gráficos de $s(t)$, $i(t)$ e $r(t)$, em função do tempo t , que constituem a solução numérica do modelo (2.13), fornecida pelo Maple. As condições iniciais utilizadas foram: $s(0) = 0.9$, $i(0) = 0.1$ e $r(0) = 0$.

Para estes exemplos usaremos, para $R_0 > 1$ ($R_0 \simeq 1.3$): $c = 0.9$, $\beta = 0.4$, $\mu = 0.07$ e $\kappa = 0.2$; e para $R_0 < 1$ ($R_0 = 0.2$): $c = 1$, $\beta = 1$, $\mu = 3$ e $\kappa = 2$.

Na Figura 2.7(a), verificamos que, para $R_0 > 1$, o equilíbrio estável é o endêmico, $(s_1^*, i_1^*, r_1^*) = (0.75 ; 0.065 ; 0.185)$, cujas coordenadas são obtidas a partir da equação (2.21), e este é atingido com oscilações (como já concluímos anteriormente). Na Figura 2.7(b), visualizamos que, para $R_0 < 1$, o equilíbrio estável é o equilíbrio livre de doença, $(s_0^*, i_0^*, r_0^*) = (1, 0, 0)$, obtido através da equação (2.20).

- Substituindo os valores usados para $R_0 > 1$ na equação característica correspondente ao equilíbrio livre de doença, (2.20), obtemos facilmente as raízes:

$$\lambda_1 = 0.09 \quad \text{e} \quad \lambda_2 = -0.07,$$

o que caracteriza que, no plano si , o ponto de equilíbrio $(s_0^*, 0)$ é um ponto de sela (raízes reais com sinais opostos), confirmando o que já havíamos concluído anteriormente.

Da mesma forma, substituindo estes valores ($R_0 > 1$) na equação característica correspondente ao equilíbrio (2.21), determinaremos as raízes:

$$\lambda_1 = -0.047 + 0.064i \quad \text{e} \quad \lambda_2 = -0.047 - 0.064i,$$

o que confirma que, no plano si , o ponto de equilíbrio (s_1^*, i_1^*) é do tipo espiral estável (espiral pois as raízes são complexas, com parte imaginária não-nula, e estável pois a parte real das raízes é negativa).

- Se substituirmos os valores indicados para $R_0 < 1$, na equação característica correspondente ao equilíbrio livre de doença, (2.20), que, como já vimos, nestas condições é o único equilíbrio biologicamente viável, obtemos as raízes:

$$\lambda_1 = -3 \quad \text{e} \quad \lambda_2 = -4,$$

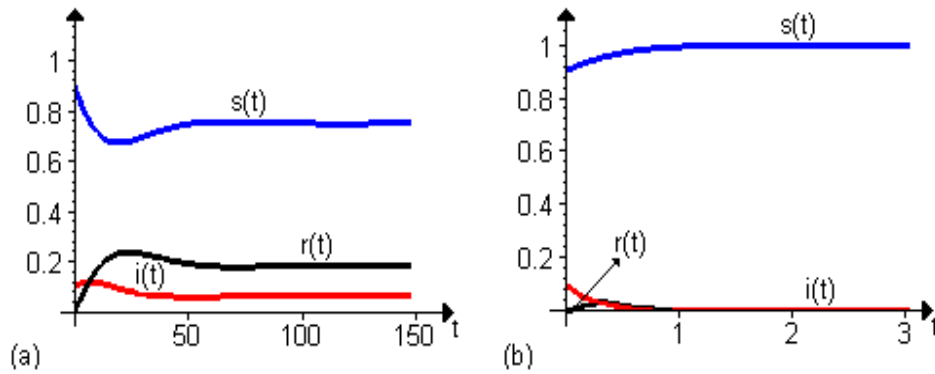


Figura 2.7: *Varição temporal do número de suscetíveis $s(t)$, do número de infectados $i(t)$ e do número de recuperados $r(t)$, em um modelo SIR sem vacinação, em (a), para $R_0 > 1$ e em (b), para $R_0 < 1$.*

o que confirma que, no plano si , o ponto de equilíbrio $(s_0^*, 0)$ é do tipo nó estável (pois as raízes são reais e negativas).

Em ambas as figuras pode-se observar que, em qualquer instante t (em uma mesma perpendicular ao eixo t), verifica-se a conservação da população total, ou seja, $s(t) + i(t) + r(t) = 1$.

Em (a), para $R_0 > 1$, visualiza-se que, com o passar do tempo t , o número de suscetíveis primeiro diminui, atingindo um mínimo, para depois aumentar até chegar ao equilíbrio. Por outro lado, o número de infectados e o número de recuperados aumentam no início, alcançando um valor máximo, e depois diminuem, até atingir o equilíbrio.

Em (b), quando temos $R_0 < 1$, observamos que com o passar do tempo t , o número de infectados apenas diminui (a doença não se estabelece na população) até chegar a zero; por outro lado, o número de suscetíveis cresce, tendendo a um, e o número de recuperados primeiro atinge um máximo e depois decresce até zero (a população total se conserva).

No próximo modelo, vamos analisar os efeitos da introdução da vacina na população que está sendo considerada.

3 MODELO SIR COM VACINAÇÃO

3.1 Formulação do modelo

Neste modelo, desenvolvido por Carl P. Simon e James S. Koopman, [Simon e Koopman(2001)] considera-se que todos os recém-nascidos são suscetíveis e que **a vacina seja aplicada a uma parte da população de suscetíveis, tão logo que nasce**. Também é previsto que a vacina pode não ter sucesso e neste caso, alguns suscetíveis mesmo vacinados ainda poderão contrair a doença. Trabalhando com proporções (ver seção 2.3), a população é dividida em seis grupos:

- s_v : indivíduos suscetíveis vacinados,
- s_u : indivíduos suscetíveis não vacinados,
- i_v : indivíduos infectivos que contraíram a doença mesmo após terem sido vacinados (não soroconvertidos),
- i_u : indivíduos infectivos que não foram previamente vacinados (doença natural),
- r_v : indivíduos recuperados vacinados - inclui os indivíduos suscetíveis para os quais a vacina fez efeito (soroconvertidos - não contraíram a doença) e também os indivíduos provenientes do compartimento i_v , estes últimos contraíram a doença e estão curados,
- r_u : indivíduos recuperados não vacinados - indivíduos que provém do compartimento i_u .

Efeitos tais como redução da infecciosidade (contagiosidade), redução da suscetibilidade e redução do tempo de duração da doença são denominados efeitos adicionais, os quais serão incluídos no modelo que trataremos no próximo capítulo.

O modelo estudado neste capítulo não inclui tais efeitos adicionais e pode ser esquematizado através do fluxograma apresentado na Figura 3.1. O único efeito da vacina aqui é o de imunidade esterilizante, no sentido de que parte dos indivíduos vacinados não corre o risco de desenvolver a doença.

Além dos parâmetros μ , κ , β e c , já abordados no modelo anterior, foram introduzidos agora os parâmetros f e α , com $0 \leq \alpha \leq 1$ e $0 < f \leq 1$:

- f : fração da população suscetível que recebeu a vacina.
- α : índice de sucesso da vacina (soroconversão), ou seja, fração dos suscetíveis vacinados que são completamente protegidos pelo efeito de esterilização.
- $f\alpha$: fração da população de suscetíveis que está completamente protegida pelo efeito de esterilização.
- c, β, μ e κ : os mesmos do modelo anterior.

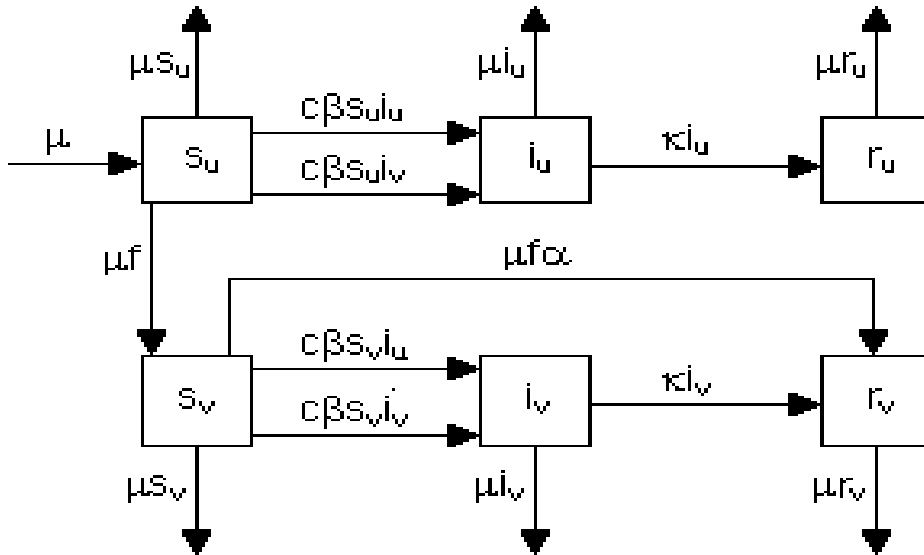


Figura 3.1: Fluxograma representando o modelo (3.1).

A variação positiva em i_u provém do encontro de algum membro de s_u com i_u ou i_v , bem como a variação positiva em i_v provém do encontro de algum

membro de s_v com i_u ou i_v , ou seja, os índices v são utilizados para indicar que o indivíduo foi previamente vacinado, quando era suscetível.

Observamos que se $f = 0$ o nosso fluxograma reduz-se à primeira linha e não existirá nenhum dos componentes s_v, i_v e r_v , recaindo assim no modelo desenvolvido no capítulo anterior, após retirar o índice u dos componentes restantes.

Desta forma o modelo é estabelecido através do seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
\frac{ds_u}{dt} &= -c\beta s_u i_u - c\beta s_u i_v - \mu s_u - \mu f + \mu \\
\frac{ds_v}{dt} &= -c\beta s_v i_u - c\beta s_v i_v - \mu s_v - \mu f \alpha + \mu f \\
\frac{di_u}{dt} &= c\beta s_u i_u + c\beta s_u i_v - \kappa i_u - \mu i_u \\
\frac{di_v}{dt} &= c\beta s_v i_u + c\beta s_v i_v - \mu i_v - \kappa i_v \\
\frac{dr_u}{dt} &= \kappa i_u - \mu r_u \\
\frac{dr_v}{dt} &= \kappa i_v + \mu f \alpha - \mu r_v
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Para os cálculos que desenvolveremos a seguir (determinação de R_0 e dos equilíbrios do sistema), é conveniente definir s, i e r , respectivamente, como a proporção total de suscetíveis, infecciosos e recuperados, isto é:

$$s = s_u + s_v \quad , \quad i = i_u + i_v \quad \text{e} \quad r = r_u + r_v \tag{3.2}$$

Desta forma, reduzimos o sistema (3.1) para:

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= -c\beta s i - \mu s + \mu(1 - f\alpha) \\
\frac{di}{dt} &= c\beta s i - (\mu + \kappa)i \\
\frac{dr}{dt} &= \kappa i - \mu r + \mu f \alpha
\end{aligned} \tag{3.3}$$

A partir do sistema (3.3) ratificamos que com $f = 0$ reproduz-se o sistema de equações (2.13) do modelo anterior.

Analisando a segunda equação do sistema (3.3) podemos, como já desenvolvido no modelo anterior, afirmar que o tempo de infecciosidade (τ) e o

parâmetro R_0 continuam os mesmos do modelo SIR estudado no capítulo 2, ou seja, continuamos com $\tau = \frac{1}{\mu+\kappa}$ e $R_0 = \frac{c\beta}{\mu+\kappa}$.

Fazendo a soma das equações do sistema reduzido (3.3), obtemos $\frac{d(s+i+r)}{dt} = 0$, como seria de se esperar, visto que $s(t) + i(t) + r(t) = 1$. Desta forma, como no modelo anterior, para facilitar nossa análise, vamos desconsiderar a última equação do sistema (3.3), levando em consideração a equação (2.14), focando nosso estudo nas suas duas primeiras equações.

3.2 Pontos de equilíbrio, análise de sua estabilidade e diagramas de bifurcação

3.2.1 Equilíbrios do sistema reduzido

Lembrando que o valor de $r(t)$ pode ser obtido em qualquer tempo t , a partir da lei de conservação da população total (2.12), observamos que os equilíbrios são do tipo $(s^*, i^*, 1 - s^* - i^*)$, onde s^* e i^* satisfazem, das duas primeiras equações do sistema reduzido (3.3):

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} = 0 & \quad \Rightarrow \quad -c\beta s^* i^* - \mu s^* + \mu(1 - f\alpha) = 0 \\ \frac{di}{dt} = 0 & \quad \Rightarrow \quad c\beta s^* i^* - (\mu + \kappa) i^* = 0 \end{aligned}$$

Os pontos de equilíbrio obtidos desta forma são:

- o equilíbrio livre de doença

$$(s_0^*, i_0^*, r_0^*) \equiv (1 - f\alpha, 0, f\alpha), \quad (3.4)$$

que será sempre biologicamente viável, visto que $0 \leq f\alpha \leq 1$.

- o equilíbrio endêmico

$$(s_1^*, i_1^*, r_1^*) \equiv \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\mu + \kappa} \left[(1 - f\alpha) - \frac{1}{R_0} \right], 1 - \frac{1}{R_0} \left\{ 1 + \frac{\mu}{\mu + \kappa} [R_0(1 - f\alpha) - 1] \right\} \right) \quad (3.5)$$

Para que o equilíbrio (3.5) seja biologicamente viável, precisamos verificar se $i_1^* > 0$ e $r_1^* > 0$ ($s_1^* > 0$ é certamente positivo).

- Para ter $i_1^* > 0$, deve ser satisfeita a condição:

$$1 - f\alpha > \frac{1}{R_0}. \quad (3.6)$$

Mostraremos, a seguir, que se a condição (3.6) for satisfeita, teremos também $r_1^* > 0$.

Para isso, partiremos da condição $r_1^* > 0$, que pode ser escrita sob a forma:

$$\frac{1}{R_0} < 1 + \Lambda, \quad (3.7)$$

onde definimos:

$$\Lambda \equiv \frac{\frac{\mu}{\mu+\kappa}(-f\alpha)}{\frac{\mu}{\mu+\kappa} - 1} > 0$$

Pode-se ver facilmente que a desigualdade (3.7) é satisfeita sempre que (3.6) for verdade, pois, sendo $1 - f\alpha < 1$, teremos:

$$\frac{1}{R_0} < 1 - f\alpha \quad \Rightarrow \quad \frac{1}{R_0} < 1 + \Lambda$$

Observamos ainda que $\frac{1}{R_0} < 1$ já implica em (3.7), isto é, $r_1^* > 0$.

Assim, para que o ponto de equilíbrio endêmico seja viável, isto é, $i_1^* > 0$ e $r_1^* > 0$, é necessário que a condição (3.6) seja satisfeita.

3.2.2 Equilíbrios do sistema completo

No que segue, os equilíbrios (s^*, i^*, r^*) , obtidos acima, serão utilizados na determinação das componentes dos equilíbrios $(s_u^*, s_v^*, i_u^*, i_v^*, r_u^*, r_v^*)$ do sistema completo (3.1). Para isso, escrevemos as condições de equilíbrio do sistema (3.1) sob a forma:

$$\begin{aligned}
-c\beta s_u^*(i_u^* + i_v^*) - \mu s_u^* + \mu(1 - f) &= 0 \\
-c\beta s_v^*(i_u^* + i_v^*) - \mu s_v^* + \mu f(1 - \alpha) &= 0 \\
c\beta s_u^*(i_u^* + i_v^*) - (\mu + \kappa)i_u^* &= 0 \\
c\beta s_v^*(i_u^* + i_v^*) - (\mu + \kappa)i_v^* &= 0 \\
\kappa i_u^* - \mu r_u^* &= 0 \\
\kappa i_v^* - \mu r_v^* + \mu f\alpha &= 0
\end{aligned}$$

Após resolver o sistema acima, e fazendo uso dos equilíbrios já determinados para o sistema reduzido (3.3), obtemos:

- o equilíbrio livre de doença

$$(s_{u_0}^*, s_{v_0}^*, i_{u_0}^*, i_{v_0}^*, r_{u_0}^*, r_{v_0}^*) = (1 - f, f(1 - \alpha), 0, 0, 0, f\alpha)$$

- o equilíbrio endêmico $(s_{u_1}^*, s_{v_1}^*, i_{u_1}^*, i_{v_1}^*, r_{u_1}^*, r_{v_1}^*)$, com:

$$\begin{aligned}
s_{u_1}^* &= \frac{1}{R_0} \frac{(1 - f)}{(1 - f\alpha)} \quad , \quad s_{v_1}^* = \frac{1}{R_0} \frac{f(1 - \alpha)}{1 - f\alpha} \\
i_{u_1}^* &= i_1^* \frac{1 - f}{1 - f\alpha} \quad , \quad i_{v_1}^* = i_1^* \frac{f(1 - \alpha)}{1 - f\alpha} \\
r_{u_1}^* &= \frac{1 - f}{1 - f\alpha} \frac{\kappa}{c\beta} [R_0(1 - f\alpha) - 1] \quad , \quad r_{v_1}^* = \frac{f(1 - \alpha)}{1 - f\alpha} \frac{\kappa}{c\beta} [R_0(1 - f\alpha) - 1] + f\alpha
\end{aligned}$$

É válido lembrar que é necessário que a condição (3.6) seja satisfeita, para que qualquer uma das componentes do equilíbrio (3.5) tenha significado biológico: em s^* , pois caso contrário teríamos $s^* > 1$; em i^* , para termos $i^* > 0$; e, em r^* , para termos $r^* > 0$.

Mesmo tendo calculado os equilíbrios do sistema (3.1), a análise de estabilidade será feita apenas para os equilíbrios do sistema reduzido (3.3), visto que esta é suficiente para observarmos o efeito da vacina. Adotaremos as seguintes abordagens:

- 1) análise do campo de direções;
- 2) linearização do sistema;

1) Análise do campo de direções

No plano si , a “nullcline” de s é obtida da primeira equação do sistema (3.3), como:

$$i = \frac{\mu(1 - f\alpha) - \mu s}{c\beta s} \quad (3.8)$$

As “nullclines” de i são obtidas da segunda equação do sistema (3.3), como:

$$i = 0 \quad \text{e} \quad s = \frac{\mu + \kappa}{c\beta} = \frac{1}{R_0} \quad (3.9)$$

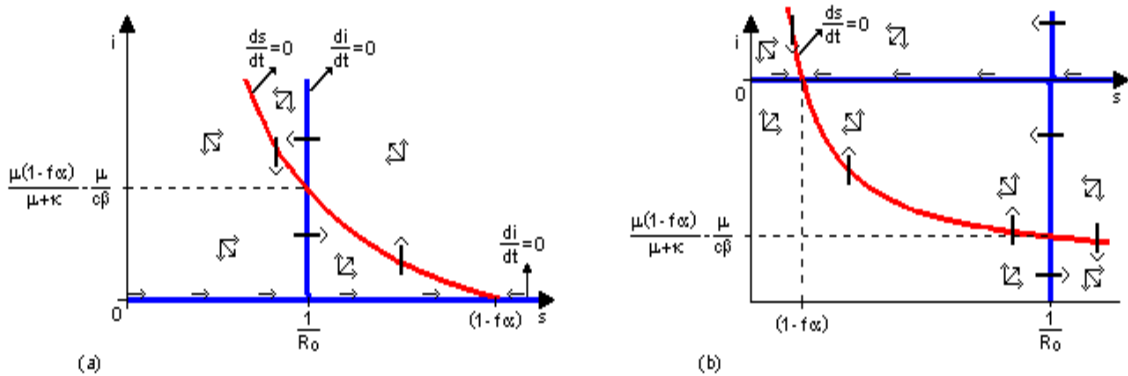


Figura 3.2: “Nullclines” e alguns elementos do campo de direções, no plano si , do modelo (3.3), em (a) para $1 - f\alpha > \frac{1}{R_0}$ e em (b) para $1 - f\alpha < \frac{1}{R_0}$.

As “nullclines” de s e de i , para o caso $1 - f\alpha > \frac{1}{R_0}$, estão representadas na Figura 3.2(a), bem como os pontos de equilíbrio (trata-se das componentes s^* e i^* dos pontos especificados em (3.4) e em (3.5)). Observa-se que, se $1 - f\alpha > \frac{1}{R_0}$, o ponto de equilíbrio (3.4), livre de doença, (s_0^*, i_0^*) , é instável (ponto de sela), pois as setas indicam que trajetórias se aproximam do ponto de equilíbrio apenas se estiverem sobre o eixo s , e, de outra forma, se afastam do equilíbrio. Por outro lado, nestas condições, a análise de estabilidade do ponto de equilíbrio (3.5), endêmico,

(s_1^*, i_1^*) através das “nullclines” é inconclusiva, pois todas as setas indicam “giro” das trajetórias em um mesmo sentido (anti-horário) (ver apêndice A).

Para o caso de $1 - f\alpha < \frac{1}{R_0}$, representado na Figura 3.2(b), podemos ver que o único ponto de equilíbrio biologicamente viável é o equilíbrio livre de doença, (s_0^*, i_0^*) , sendo este, nestas condições, um nó estável. Podemos observar também que, caso o equilíbrio endêmico fosse biologicamente viável nestas condições, seria um ponto de sela.

Na figura 3.3, traçamos através de métodos numéricos, com ajuda do Maple, o campo de direções e as “nullclines” de s e i para o modelo em questão.

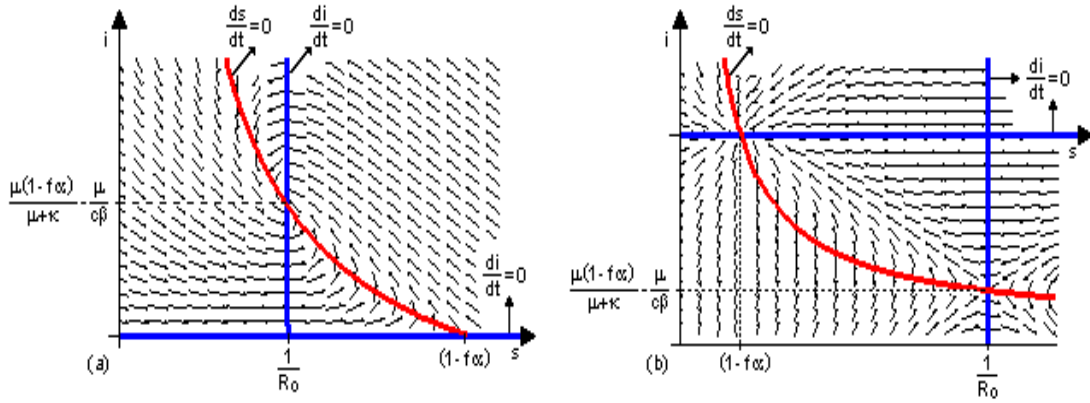


Figura 3.3: Campo de direções e as “nullclines” de s e de i , das duas primeiras equações do modelo (3.3), em (a) para $1 - f\alpha > \frac{1}{R_0}$ e em (b) para $1 - f\alpha < \frac{1}{R_0}$.

Confirmamos assim, que, se $1 - f\alpha > \frac{1}{R_0}$ o ponto de equilíbrio (s_0^*, i_0^*) é ponto de sela (instável) e podemos agora ver que o ponto de equilíbrio endêmico (s^*, i^*) é ponto espiral estável. Se $1 - f\alpha < \frac{1}{R_0}$, confirmamos que o único ponto de equilíbrio biologicamente viável é (s_0^*, i_0^*) , que é, neste caso, nó estável.

2) Linearização do sistema

Considerando que $s(t) = s^* + \omega(t)$ e $i(t) = i^* + \varphi(t)$, onde $\omega(t)$ e $\varphi(t)$ são pequenos afastamentos de $s(t)$ e $i(t)$, respectivamente, com relação ao equilíbrio (s^*, i^*) , obtemos, a partir do sistema reduzido (3.3), a aproximação linear (ver apêndice A):

$$\begin{bmatrix} \frac{d\omega}{dt} \\ \frac{d\varphi}{dt} \end{bmatrix} \cong J(s^*, i^*) \begin{bmatrix} \omega \\ \varphi \end{bmatrix}, \quad (3.10)$$

com a seguinte matriz Jacobiana:

$$J(s^*, i^*) = \begin{bmatrix} -c\beta i^* - \mu & -c\beta s^* \\ c\beta i^* & c\beta s^* - (\mu + \kappa) \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

Análise de estabilidade para o equilíbrio livre de doença (3.4)

A equação característica que determina os autovalores da matriz Jacobiana que corresponde ao equilíbrio (3.4) é (ver apêndice A):

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0, \quad \text{onde}$$

$$T = \text{Tr}J = -\mu + c\beta(1 - f\alpha) - (\mu + \kappa) \quad \text{e}$$

$$D = \det J = -\mu[c\beta(1 - f\alpha) - (\mu + \kappa)] \quad ,$$

cujas raízes (reais e distintas) são:

$$\lambda_1 = c\beta(1 - f\alpha) - (\mu + \kappa) \quad \text{e} \quad \lambda_2 = -\mu, \quad (3.12)$$

e cujo discriminante Δ é sempre positivo, pois $\Delta = [c\beta(1 - f\alpha) - \kappa]^2$.

Quanto aos sinais das raízes temos que, como $\mu > 0$:

$$\lambda_2 < 0, \quad (3.13)$$

e o sinal de λ_1 depende de R_0 ; assim:

$$\text{se } \frac{1}{R_0} < 1 - f\alpha \quad \text{então} \quad \lambda_1 > 0, \quad (3.14)$$

$$\text{se } \frac{1}{R_0} > 1 - f\alpha \quad \text{então} \quad \lambda_1 < 0. \quad (3.15)$$

As condições (3.13) e (3.14) juntas, nos levam a concluir que, se

$$R_0 > \frac{1}{1 - f\alpha},$$

o equilíbrio (3.4) é um ponto de sela (ponto instável).

Além disto, as condições (3.13) e (3.15) juntas, nos possibilitam afirmar que, se

$$R_0 < \frac{1}{1 - f\alpha},$$

o equilíbrio (3.4) que, neste caso, é o único equilíbrio biologicamente viável, é do tipo nó estável.

Como já vimos no modelo anterior, outra forma de se chegar às mesmas conclusões é através da análise dos sinais de D , T e Δ , que dependem de R_0 , como segue:

$$a) \quad \frac{1}{R_0} < 1 - f\alpha \quad \Rightarrow \quad D < 0, \quad (3.16)$$

o que caracteriza um ponto de sela (instável).

$$b) \quad \frac{1}{R_0} > 1 - f\alpha \quad \Rightarrow \quad D > 0 \quad \text{e} \quad T < 0; \quad (3.17)$$

como já vimos que Δ é sempre positivo concluimos que se trata de um ponto de equilíbrio do tipo nó estável.

Análise de estabilidade para o equilíbrio endêmico (3.5)

A equação característica que determina os autovalores da matriz Jacobiana que corresponde ao equilíbrio (3.5) é (ver apêndice A):

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0, \quad \text{onde}$$

$$T = TrJ = -\frac{c\beta\mu}{\mu + \kappa}(1 - f\alpha) \quad \text{e} \quad D = detJ = \mu[c\beta(1 - f\alpha) - (\mu + \kappa)],$$

que analisaremos diretamente dos sinais de D , T e Δ , e usaremos o fato de que este equilíbrio é biologicamente viável apenas se $\frac{1}{R_0} < 1 - f\alpha$. Para isto usaremos as expressões de T e D , escritas acima, e, além disso,

$$\Delta = \left[\frac{c\beta\mu}{\mu + \kappa}(1 - f\alpha)^2 \right] - 4\mu[c\beta(1 - f\alpha) - (\mu + \kappa)].$$

De imediato, observamos que:

$$T < 0, \quad (3.18)$$

pois todos os parâmetros envolvidos em T são positivos e $f\alpha < 1$. Resta então analisar os sinais de D e Δ .

Um cálculo direto nos mostra que:

$$\frac{1}{R_0} < 1 - f\alpha \quad \Rightarrow \quad D > 0, \quad (3.19)$$

que, juntamente com a equação (3.18), nos leva a concluir que, se $\frac{1}{R_0} < 1 - f\alpha$, o ponto (3.5) é um equilíbrio estável. Além disso precisamos analisar se $\Delta > 0$ ou $\Delta < 0$, para podermos definir se o ponto é nó ou espiral. Efetuando alguns cálculos, deduzimos que:

$$\frac{1}{R_0} < 1 - f\alpha \quad \Rightarrow \quad \Delta < 0, \quad (3.20)$$

e, portanto, nosso equilíbrio estável é do tipo espiral. Isto caracteriza que as trajetórias se aproximam deste equilíbrio, com oscilações.

Também podemos apresentar nossos resultados de estabilidade dos equilíbrios, através dos diagramas de bifurcação de cada equilíbrio, como mostra a Figura (3.4).

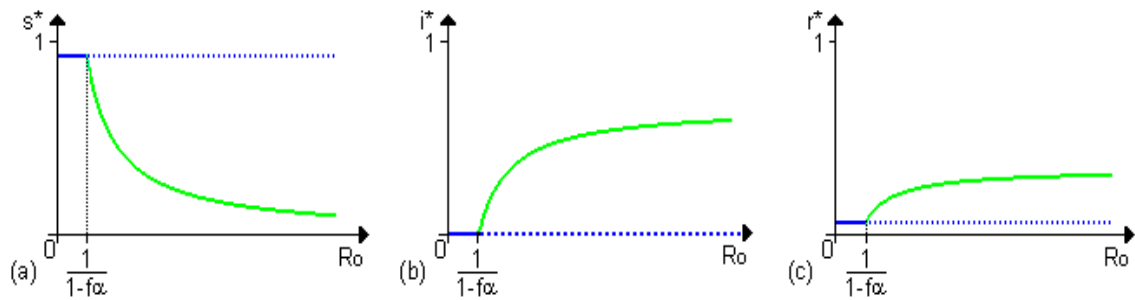


Figura 3.4: *Diagramas de Bifurcação, em (a) de s^* , em (b) de i^* e em (c) de r^* .*

Podemos, assim, resumir nossas observações na tabela 3.1:

Condições	Equilíbrios (s^*, i^*, r^*)	Tipo de ponto crítico	Estabilidade
$R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$	$(1 - f\alpha, 0, f\alpha)$	nó	estável
$R_0 > \frac{1}{1-f\alpha}$	$(1 - f\alpha, 0, f\alpha)$	sela	instável
	$(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\mu+\kappa}[(1 - f\alpha) - \frac{1}{R_0}], r^*)$	espiral	estável

Tabela 3.1: Resultados de estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema (3.3).

Como $0 < f\alpha < 1$, temos que $\frac{1}{1-f\alpha} > 1$. Assim, em uma interpretação inicial, podemos ver que a administração da vacina aumenta o limiar necessário para que a doença se estabeleça na população, ou seja: sem vacinação, o limiar era $R_0 \equiv \frac{c\beta}{\mu+\kappa} = 1$, isto é, basta que o número médio R_0 de novos infectados gerado por um indivíduo infeccioso seja maior do que 1, para que a doença se estabeleça; agora, para que a doença se estabeleça, R_0 deverá ser maior que $\frac{1}{1-f\alpha}$, que é maior do que 1. Esta última condição é equivalente a definir um novo parâmetro adimensional, para a doença, quando há vacinação, dado pelo produto $R_0(1 - f\alpha)$, sendo que, se este produto for maior do que 1, a doença se estabelece (a população tende ao equilíbrio endêmico).

Desta forma, podemos prever que, para prevenir uma epidemia, precisamos:

$$1 - f\alpha < \frac{1}{R_0} \quad , \text{ isto é, } \quad f\alpha > 1 - \frac{1}{R_0}; \quad (3.21)$$

lembramos que $f\alpha$ é a fração da população de suscetíveis que está completamente protegida pelo efeito de esterilização.

Podemos perceber que, para números elevados de R_0 , teremos a necessidade de um índice de sucesso da vacina ($f\alpha$) muito elevado, por isso é praticamente impossível erradicar certas doenças. Como exemplo, podemos citar a malária, cujo $R_0 > 100$; vamos considerar que $R_0 \cong 120$, desta forma:

$$f\alpha > 1 - \frac{1}{R_0} = 1 - \frac{1}{120} \quad , \text{ isto é, } \quad f\alpha > 0,995 \quad (99,5\%), \quad (3.22)$$

o que é praticamente inviável em termos de saúde pública.

3.3 Resolução Numérica

Nas Figuras 3.5(a) e (b), apresentamos em um mesmo sistema de eixos coordenados, os gráficos de $s(t)$, $i(t)$ e $r(t)$, em função do tempo t , que constituem a solução numérica do sistema (3.3), fornecida pelo Maple. As condições iniciais utilizadas foram: $s(0) = 0.9$, $i(0) = 0.1$ e $r(0) = 0$.

Para $R_0 \simeq 1.3$, obtido a partir de $c = 0.9$, $\beta = 0.4$, $\mu = 0.07$ e $\kappa = 0.2$, apresentamos um gráfico para $f\alpha$, com $f = 0.3$ e $\alpha = 0.2$, tal que $R_0 > \frac{1}{1-f\alpha}$, e outro para $f\alpha$, com $f = 0.7$ e $\alpha = 0.6$, tal que $R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$.

Na Figura 3.5(a), verificamos que, para $R_0 > \frac{1}{1-f\alpha}$, teremos o equilíbrio endêmico $(s_1^*, i_1^*, r_1^*) = (0.75; 0.049; 0.201)$, cujas coordenadas são obtidas a partir da expressão (3.5), sendo este um equilíbrio estável, atingido com oscilações. Na Figura 3.5(b), com $R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$, podemos ver que o equilíbrio estável é o equilíbrio livre de doença, $(s_0^*, i_0^*, r_0^*) = (0.58, 0, 0.42)$, obtido a partir da expressão (3.4).

Em ambas as figuras pode-se observar que, em qualquer instante t (em uma mesma perpendicular ao eixo t), verifica-se novamente a conservação da população total, ou seja, $s(t) + i(t) + r(t) = 1$.

- Substituindo na equação característica correspondente ao equilíbrio livre de doença, (3.4), os valores dos parâmetros usados para a situação $R_0 > \frac{1}{1-f\alpha}$, obtemos facilmente as raízes:

$$\lambda_1 = 0.0684 \quad \text{e} \quad \lambda_2 = -0.07,$$

o que caracteriza que, no plano si , o ponto de equilíbrio $(s_0^*, 0)$ é um ponto de sela (raízes reais com sinais opostos), confirmando o que já havíamos concluído anteriormente.

Da mesma forma, substituindo estes mesmos valores na equação característica correspondente ao equilíbrio endêmico (3.5), determinaremos

as raízes:

$$\lambda_1 \simeq -0.047 + 0.0511i \quad \text{e} \quad \lambda_2 \simeq -0.047 - 0.0511i,$$

o que confirma que, no plano si , o ponto de equilíbrio (s_1^*, i_1^*) é do tipo espiral estável (espiral pois as raízes são complexas, com parte imaginária não-nula, e estável pois a parte real das raízes é negativa).

Na Figura 3.5(a), para a qual $R_0 > \frac{1}{1-f\alpha}$, visualiza-se que a aproximação do equilíbrio endêmico, com o passar do tempo t , dá-se com o número de suscetíveis primeiro diminuindo, atingindo um mínimo, e depois aumentando até chegar ao equilíbrio. Por outro lado, o número de infectados e o número de recuperados, aumentam no início, alcançando um valor máximo, e depois diminuem, até atingirem o equilíbrio em questão.

- Se substituirmos na equação característica correspondente ao equilíbrio livre de doença, (3.4), os valores dos parâmetros usados para a situação $R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$, que, como já vimos, nestas condições é o único equilíbrio biologicamente viável, obtemos as raízes:

$$\lambda_1 = -0.07 \quad \text{e} \quad \lambda_2 = -0.0612,$$

o que confirma que, no plano si , o ponto de equilíbrio $(s_0^*, 0)$ é do tipo nó estável (pois as raízes são reais e negativas).

Na Figura 3.5(b), onde temos $R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$, observamos que a aproximação ao equilíbrio livre de doença, com o passar do tempo t , dá-se com o número de infectados apenas diminuindo (a doença não permanece na população) até chegar a zero; o número de suscetíveis primeiramente diminui, atingindo um mínimo, para depois aumentar até chegar ao equilíbrio e o número de recuperados aumenta, até alcançar um máximo e depois diminui até chegar ao equilíbrio.

Em síntese, concluímos que, dada uma doença do tipo *SIR* (caracterizada por um valor de R_0), o efeito da vacinação depende do valor de $f\alpha$ (fração

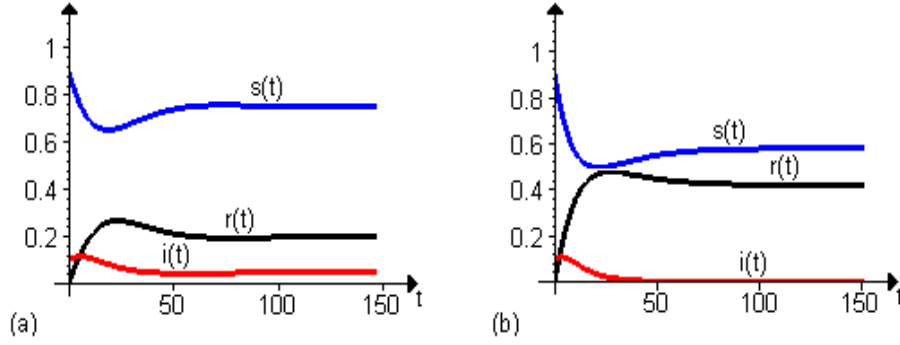


Figura 3.5: Variação temporal da proporção de suscetíveis $s(t)$, de infectados $i(t)$ e de recuperados $r(t)$, para o modelo (3.3), em (a), para $R_0 > \frac{1}{1-f\alpha}$ e em (b), para $R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$.

da população de suscetíveis que está completamente protegida pelo efeito de esterilização), como segue:

- Se $f\alpha < 1 - \frac{1}{R_0}$ (equivale a $R_0 > \frac{1}{1-f\alpha}$), o comportamento do sistema, com o passar do tempo t , é de aproximação oscilatória ao equilíbrio endêmico, o que pode ser observado na Figura 3.5(a).
- Por outro lado, se $f\alpha > 1 - \frac{1}{R_0}$ (equivale a $R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$), o comportamento do sistema, com o passar do tempo t , é de aproximação ao equilíbrio livre de doença, o que pode ser observado na Figura 3.5(b).

Portanto, o valor mínimo de $f\alpha$ para conseguirmos controlar a doença, do tipo *SIR*, é:

$$1 - \frac{1}{R_0}. \quad (3.23)$$

Outra interpretação para a condição (3.21) pode ser obtida escrevendo-a sob a forma:

$$f > \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{\alpha},$$

donde observamos que quanto maior o valor de α (índice de sucesso da vacina) menor será o número mínimo de pessoas a serem vacinadas para controlar a doença. Por outro lado, quanto maior o valor de R_0 maior será este número mínimo de pessoas a serem vacinadas para controlar a doença.

No modelo que apresentaremos no próximo capítulo, analisaremos os efeitos adicionais (redução de contagiosidade, redução da suscetibilidade e redução do tempo de duração da doença) da introdução da vacina na população que está sendo considerada.

4 MODELO SIR COM VACINAÇÃO, COM EFEITOS ADICIONAIS

4.1 Formulação do modelo

Analisando o fluxograma da Figura 3.1, relembramos que os compartimentos envolvidos são:

- s_v : indivíduos suscetíveis vacinados,
- s_u : indivíduos suscetíveis não vacinados,
- i_v : indivíduos infectivos que contraíram a doença mesmo após terem sido previamente vacinados,
- i_u : indivíduos infectivos que não foram previamente vacinados,
- r_v : indivíduos recuperados vacinados - inclui os indivíduos suscetíveis para os quais a vacina fez efeito (não contraíram a doença) e também os indivíduos provenientes do compartimento i_v , estes últimos contraíram a doença e estão curados,
- r_u : indivíduos recuperados não vacinados - indivíduos que provém do compartimento i_u ,

Neste modelo continuaremos com os mesmos compartimentos, porém, iremos investigar alguns efeitos adicionais da vacina (redução de infecciosidade, redução da suscetibilidade e redução do tempo de duração da doença). Também será mantida, do modelo *SIR* estudado no capítulo 2, a definição de:

$$R_0 \equiv \frac{c\beta}{\mu + \kappa}, \quad (4.1)$$

como número básico de reprodução da doença.

Redução da Infecciosidade: (papel da vacina como atenuador da força de infecção) Os indivíduos no compartimento i_v são menos infecciosos que os indivíduos do compartimento i_u .

Redução da Suscetibilidade: Os indivíduos no compartimento s_v são menos suscetíveis (vulneráveis à doença) que os indivíduos do compartimento s_u .

Tais efeitos adicionais terão como consequência a redução da probabilidade de que em um encontro de um indivíduo suscetível e um indivíduo infeccioso haja transmissão da doença.

Sempre que um indivíduo vacinado (seja s_v ou i_v) estiver envolvido no par de indivíduos que se encontram, esta probabilidade será reduzida com relação ao valor β que corresponderia ao encontro entre dois indivíduos não vacinados (s_u, i_u), como definimos no capítulo 2.

Ambas as reduções acima refletir-se-ão nas taxas de variação representadas pelas setas entre os compartimentos (s_u e i_u) e (s_v e i_v), no fluxograma apresentado na Figura 4.1.

Mantendo o termo $c\beta s_u i_u$ (entre s_u e i_u), que não envolve vacinação, e considerando duas constantes, λ_c e λ_s , ambas $\in [0, 1]$, sendo λ_c um fator redutor devido à redução de infecciosidade e λ_s um fator redutor devido à redução de suscetibilidade relativa, substituiremos as taxas de variação anteriores, do sistema (3.1), que aparecem na Figura 3.1, como segue:

- $c\beta s_u i_v$ será substituído por $c\beta \lambda_c s_u i_v$;
- $c\beta s_v i_u$ será substituído por $c\beta \lambda_s s_v i_u$;
- $c\beta s_v i_v$ será substituído por $c\beta \lambda_s \lambda_c s_v i_v$;

ou seja, nas **taxas de transmissão**, i_v estará sempre multiplicado por λ_c e s_v estará sempre multiplicado por λ_s .

Redução do tempo de duração da doença: O indivíduo infectado que foi previamente vacinado ficará doente durante um intervalo menor de tempo. Para representarmos esta redução do tempo de duração usaremos a constante $\lambda_d \in [0, 1]$, de forma que o tempo de duração, τ , passe de $\frac{1}{\mu+\kappa}$ (equação (2.9)), para $\frac{\lambda_d}{\mu+\kappa}$, isto é, no sistema de equações (3.1), a soma dos dois últimos termos da quarta equação, $-(\mu + \kappa)i_v$, deverá ser substituída por $-\frac{\mu+\kappa}{\lambda_d}i_v$.

Por outro lado, mantendo-se o termo μi_v para a taxa de morte natural, presente na equação diferencial para $\frac{di}{dt}$ no sistema (3.1), devemos ter, para taxa de recuperação, a diferença:

$$\frac{\mu + \kappa}{\lambda_d}i_v - \mu i_v,$$

que no fluxograma da Figura 4.1, está dividida nas duas saídas do compartimento i_v , entrando no compartimento r_v : $\frac{\mu}{\lambda_d}i_v - \mu i_v$ (seta superior) e $\frac{\kappa}{\lambda_d}i_v$ (seta inferior).

Assim sendo, analisando o fluxograma apresentado na Figura 4.1, podemos verificar que a taxa à qual uma pessoa vacinada se recupera da doença é $(\frac{\mu+\kappa}{\lambda_d} - \mu)i_v = (\frac{\mu(1-\lambda_d)+\kappa}{\lambda_d})i_v$ em vez do habitual κi_v nos sistemas anteriores.

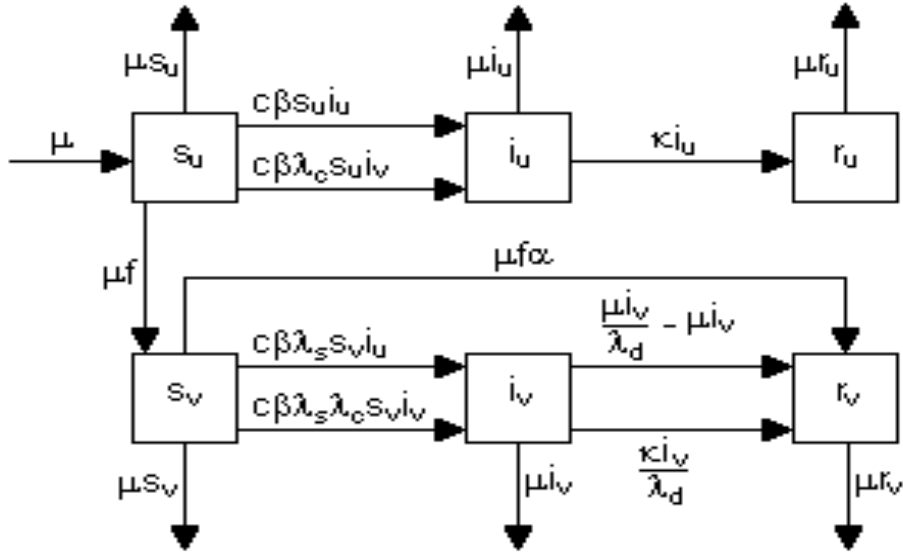


Figura 4.1: Fluxograma representando o modelo com efeitos adicionais da vacina.

Desta forma o modelo é estabelecido através do seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
\frac{ds_u}{dt} &= -c\beta s_u i_u - c\beta \lambda_c s_u i_v + \mu(1-f) - \mu s_u \\
\frac{ds_v}{dt} &= -c\beta \lambda_s s_v i_u - c\beta \lambda_s \lambda_c s_v i_v + \mu f(1-\alpha) - \mu s_v \\
\frac{di_u}{dt} &= c\beta s_u i_u + c\beta \lambda_c s_u i_v - \mu i_u - \kappa i_u \\
\frac{di_v}{dt} &= c\beta \lambda_s s_v i_u + c\beta \lambda_s \lambda_c s_v i_v - \frac{\mu + \kappa}{\lambda_d} i_v \\
\frac{dr_u}{dt} &= \kappa i_u - \mu r_u \\
\frac{dr_v}{dt} &= \frac{\mu(1-\lambda_d) + \kappa}{\lambda_d} i_v - \mu r_v + \mu f \alpha
\end{aligned} \tag{4.2}$$

Podemos observar que, se tivermos $\lambda_c = \lambda_s = \lambda_d = 1$, recairemos tanto no fluxograma da Figura 3.1 como no sistema de equações (3.1) do capítulo anterior.

Tanto pela observação do fluxograma da Figura 4.1 como do sistema de equações (4.2), podemos constatar que as quatro primeiras equações do sistema (4.2) não dependem nem de r_u nem de r_v . Desta forma, podemos trabalhar com o subsistema formado por estas quatro equações, sem nenhum prejuízo, pois, uma vez determinadas as populações i_u e i_v , podemos substituí-las nas equações $\frac{dr_u}{dt}$ e $\frac{dr_v}{dt}$ para determinar as populações r_u e r_v .

$$\begin{aligned}
\frac{ds_u}{dt} &= -c\beta s_u i_u - c\beta \lambda_c s_u i_v + \mu(1-f) - \mu s_u \\
\frac{ds_v}{dt} &= -c\beta \lambda_s s_v i_u - c\beta \lambda_s \lambda_c s_v i_v + \mu f(1-\alpha) - \mu s_v \\
\frac{di_u}{dt} &= c\beta s_u i_u + c\beta \lambda_c s_u i_v - \mu i_u - \kappa i_u \\
\frac{di_v}{dt} &= c\beta \lambda_s s_v i_u + c\beta \lambda_s \lambda_c s_v i_v - \frac{\mu + \kappa}{\lambda_d} i_v
\end{aligned} \tag{4.3}$$

4.2 Com um efeito adicional: decréscimo da infecciosidade

Para analisar o subsistema (4.3), os autores Carl P. Simon e James S. Koopman, [Simon e Koopman(2001)], começam por analisar separadamente o efeito de λ_c (decréscimo da infecciosidade).

Para isso, tomaremos $\lambda_s = \lambda_d = 1$, o que significa que não levaremos em consideração a redução de suscetibilidade nem a redução do tempo de duração da doença. Por outro lado, será considerado que a aplicação da vacina não obteve sucesso algum (nenhum indivíduo vacinado pode ser considerado imunizado), isto é, $\alpha = 0$. Assim, recaímos no subsistema abaixo:

$$\begin{aligned}
 \frac{ds_u}{dt} &= -c\beta s_u i_u - c\beta \lambda_c s_u i_v + \mu(1-f) - \mu s_u \\
 \frac{ds_v}{dt} &= -c\beta s_v i_u - c\beta \lambda_c s_v i_v + \mu f - \mu s_v \\
 \frac{di_u}{dt} &= c\beta s_u i_u + c\beta \lambda_c s_u i_v - (\mu + \kappa) i_u \\
 \frac{di_v}{dt} &= c\beta s_v i_u + c\beta \lambda_c s_v i_v - (\mu + \kappa) i_v,
 \end{aligned} \tag{4.4}$$

ao qual corresponde o seguinte fluxograma:

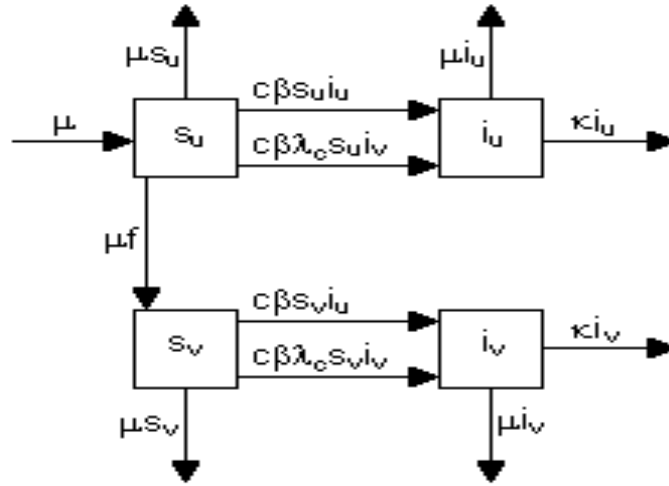


Figura 4.2: Fluxograma representando o subsistema (4.4).

A seguir, mostraremos como o subsistema acima pode ser reduzido a apenas duas equações, mediante a definição de novas variáveis, a partir de combinações lineares adequadas das populações dos diversos compartimentos:

$$\xi \equiv s_u + \lambda_c s_v \quad \text{e} \quad \eta \equiv i_u + \lambda_c i_v \tag{4.5}$$

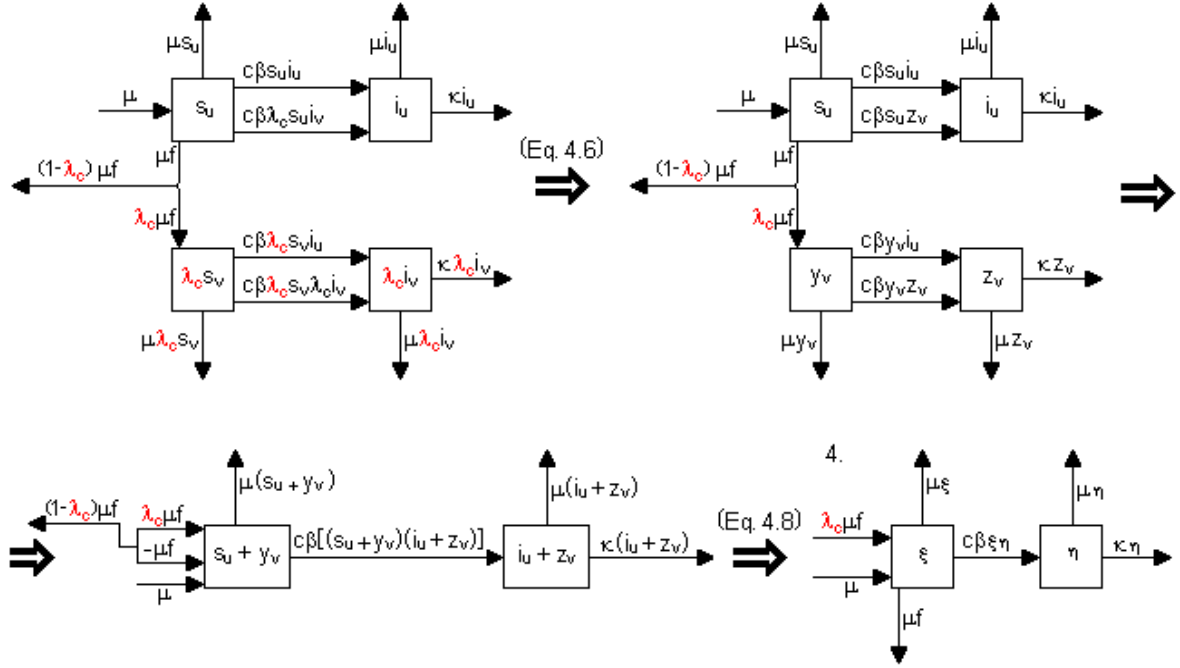


Figura 4.3: Seqüência de fluxogramas representando desde a combinação linear até a mudança de variável.

Para entendermos melhor este desenvolvimento vamos primeiramente considerar:

$$\lambda_c s_v = y_v \quad \text{e} \quad \lambda_c i_v = z_v, \quad (4.6)$$

donde obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{ds_u}{dt} &= -c\beta s_u i_u - c\beta s_u z_v - \mu s_u - (1 - \lambda_c)\mu f - \lambda_c \mu f + \mu \\ \frac{dy_v}{dt} &= -c\beta y_v i_u - c\beta y_v z_v + \lambda_c \mu f - \mu y_v \\ \frac{di_u}{dt} &= c\beta s_u i_u + c\beta s_u z_v - (\mu + \kappa) i_u \\ \frac{dz_v}{dt} &= c\beta y_v i_u + c\beta y_v z_v - (\mu + \kappa) z_v \end{aligned} \quad (4.7)$$

Considerando, agora, as somas das duas primeiras equações e das duas últimas, respectivamente, e lembrando das somas apresentadas em (4.5), obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= -c\beta \xi \eta - \mu \xi + \mu[1 - f(1 - \lambda_c)] \\ \frac{d\eta}{dt} &= c\beta \xi \eta - (\mu + \kappa) \eta \end{aligned} \quad (4.8)$$

Todo este desenvolvimento pode ser analisado pela seqüência de fluxogramas que apresentamos na Figura 4.3, sendo que o último deles representa o subsistema (4.8), com o qual trabalharemos a partir daqui.

No último diagrama eliminamos a seta de $(1 - \lambda_c)\mu f$, visto que não é um termo pertencente ao sistema formado pelas taxas de variação em ξ e η (subsistema (4.8)).

4.2.1 Pontos de equilíbrio

Os equilíbrios (ξ^*, η^*) do subsistema (4.8) são obtidos a partir de:

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} = 0 & \quad \Rightarrow \quad -c\beta\xi^*\eta^* - \mu\xi^* + \mu[1 - f(1 - \lambda_c)] = 0 \\ \frac{d\eta}{dt} = 0 & \quad \Rightarrow \quad c\beta\eta^*\left(\xi^* - \frac{1}{R_0}\right) = 0, \end{aligned}$$

onde fizemos uso da definição de R_0 , equação (4.1), donde teremos:

- o equilíbrio livre de doença

$$(\xi_0^*, \eta_0^*) = (1 - f(1 - \lambda_c), 0) \quad (4.9)$$

que será biologicamente viável se, e somente se, $\xi_0^* > 0$; para isso, precisaremos respeitar a condição:

$$f(1 - \lambda_c) < 1, \quad (4.10)$$

a qual evidentemente sempre estará satisfeita visto que $\lambda_c \in [0, 1]$ e $f \in [0, 1]$.

- o equilíbrio endêmico

$$(\xi_1^*, \eta_1^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{c\beta} \{R_0[1 - f(1 - \lambda_c)] - 1\}\right) \quad (4.11)$$

Para que o equilíbrio (4.11) seja biologicamente viável, precisamos verificar se $\eta_1^* > 0$ (ξ_1^* é certamente positivo); para tal, deve ser satisfeita a condição:

$$f(1 - \lambda_c) < 1 - \frac{1}{R_0} \quad (4.12)$$

- Para obtermos o ponto de equilíbrio livre de doença do subsistema (4.4) para (s_u, s_v, i_u, i_v) , vamos partir do princípio de que $i_{u_0}^* = i_{v_0}^* = 0$, que, substituídos no subsistema acima citado, resulta:

$$\begin{aligned}\mu(1-f) - \mu s_{u_0}^* &= 0 \\ \mu f - \mu s_{v_0}^* &= 0, \\ \text{donde } s_{u_0}^* &= 1-f \quad \text{e} \quad s_{v_0}^* = f;\end{aligned}$$

assim sendo, o equilíbrio livre de doença do subsistema (4.4) será:

$$(s_{u_0}^*, s_{v_0}^*, i_{u_0}^*, i_{v_0}^*) = (1-f, f, 0, 0)$$

- A partir do equilíbrio (4.11) do subsistema (4.8) para ξ e η , podemos encontrar o equilíbrio endêmico do subsistema (4.4) para (s_u, s_v, i_u, i_v) , fazendo:

$$\begin{aligned}-c\beta s_{u_1}^* (i_{u_1}^* + \lambda_c i_{v_1}^*) + \mu(1-f) - \mu s_{u_1}^* &= 0 \\ -c\beta s_{v_1}^* (i_{u_1}^* + \lambda_c i_{v_1}^*) + \mu f - \mu s_{v_1}^* &= 0 \\ c\beta i_{u_1}^* (i_{u_1}^* + \lambda_c i_{v_1}^*) - (\mu + \kappa) i_{u_1}^* &= 0 \\ c\beta i_{v_1}^* (i_{u_1}^* + \lambda_c i_{v_1}^*) - (\mu + \kappa) i_{v_1}^* &= 0\end{aligned}$$

Assim, o equilíbrio endêmico do subsistema (4.4), $(s_{u_1}^*, s_{v_1}^*, i_{u_1}^*, i_{v_1}^*)$, terá as componentes:

$$\begin{aligned}s_{u_1}^* &= \frac{1}{R_0} \frac{1-f}{1-f(1-\lambda_c)} \quad , \quad s_{v_1}^* = \frac{1}{R_0} \frac{f}{1-f(1-\lambda_c)} \\ i_{u_1}^* &= \frac{\mu(1-f)}{\mu + \kappa} \left[1 - \frac{1}{R_0(1-f(1-\lambda_c))} \right] \quad , \quad i_{v_1}^* = \frac{\mu f}{\mu + \kappa} \left[1 - \frac{1}{R_0(1-f(1-\lambda_c))} \right]\end{aligned}$$

4.2.2 Análise da estabilidade destes equilíbrios

No que segue, apresentaremos a análise de estabilidade dos equilíbrios do subsistema (4.8) para ξ e η , através das seguintes abordagens:

- 1) análise do campo de direções;
- 2) linearização do sistema;

1) Análise do campo de direções

No plano $\xi\eta$, a “nullcline” de ξ é obtida da primeira equação do subsistema (4.8), como:

$$\eta = \frac{\mu[1 - f(1 - \lambda_c)] - \mu\xi}{c\beta\xi}, \quad (4.13)$$

esta é, na Figura (4.4), a curva vermelha, $\frac{d\xi}{dt} = 0$.

As “nullclines” de η são obtidas da segunda equação do subsistema (4.8), como:

$$\eta = 0 \quad \text{e} \quad \xi = \frac{1}{R_0}, \quad (4.14)$$

que são as retas azuis na Figura (4.4).

Os pontos de equilíbrio encontram-se nas intersecções de uma reta azul ($\frac{d\eta}{dt} = 0$) com a curva vermelha ($\frac{d\xi}{dt} = 0$).

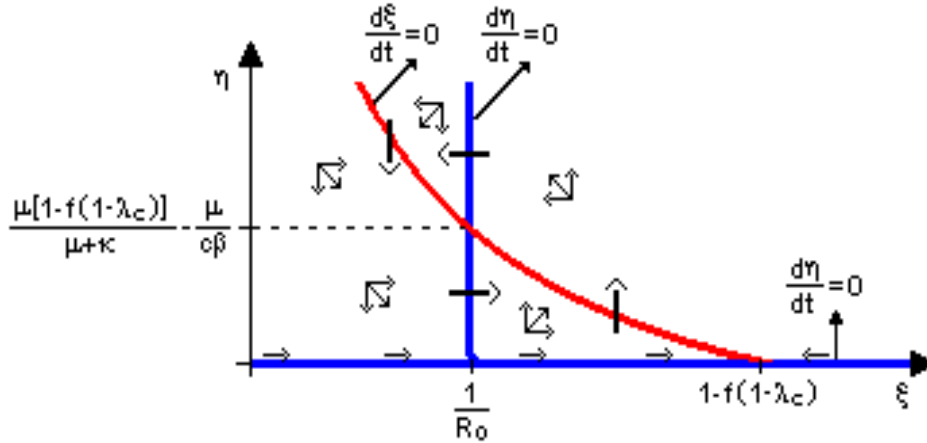


Figura 4.4: “Nullclines” e alguns elementos do campo de direções, no plano $\xi\eta$, do modelo (4.8), para $1 - f(1 - \lambda_c) > \frac{1}{R_0}$.

Observa-se que, se $1 - f(1 - \lambda_c) > \frac{1}{R_0}$, o ponto de equilíbrio (4.9), livre de doença, $(\xi_0^*, 0)$, é ponto de sela (instável), pois as setas indicam que trajetórias se aproximam do ponto de equilíbrio apenas se estiverem sobre o eixo ξ , e, de

outra forma, se afastam do equilíbrio. Por outro lado, nestas mesmas condições, podemos dizer que a análise de estabilidade do ponto de equilíbrio (4.11), endêmico, (ξ_1^*, η_1^*) , através das “nullclines” é inconclusiva, pois todas as setas indicam “giro” das trajetórias em um mesmo sentido (anti-horário) (ver apêndice A).

Na Figura 4.5, traçamos, através de métodos numéricos, com ajuda do Maple, o campo de direções e as “nullclines” de ξ e de η , além de uma trajetória no plano $\xi\eta$, para o modelo em questão, em (a) com $1 - f(1 - \lambda_c) > \frac{1}{R_0}$ e em (b) com $1 - f(1 - \lambda_c) < \frac{1}{R_0}$.

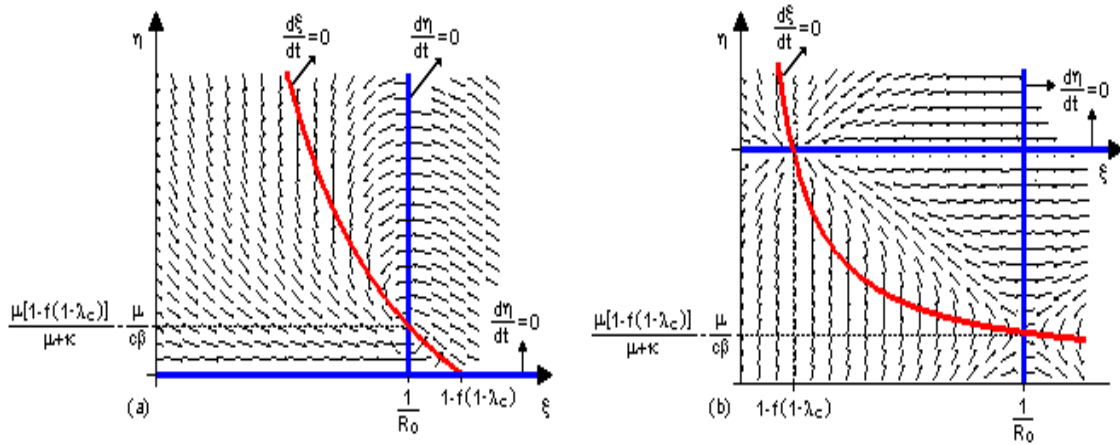


Figura 4.5: Campo de direções e as “nullclines” de ξ e de η , do subsistema (4.8), em (a) para $1 - f(1 - \lambda_c) > \frac{1}{R_0}$ e em (b) para $1 - f(1 - \lambda_c) < \frac{1}{R_0}$.

Analisando a Figura 4.5 (a), confirmamos que, se $1 - f(1 - \lambda_c) > \frac{1}{R_0}$, o ponto de equilíbrio livre de doença, $(\xi_0^*, 0)$, é ponto de sela instável (trajetórias se afastam deste ponto), e podemos ver, agora, que o ponto de equilíbrio endêmico, (ξ_1^*, η_1^*) , é ponto espiral estável; na Figura 4.5 (b), onde $1 - f(1 - \lambda_c) < \frac{1}{R_0}$, o único ponto de equilíbrio biologicamente viável é $(\xi_0^*, 0)$, que, neste caso, é nó estável.

2) Linearização do sistema

Considerando que $\xi(t) = \xi^* + \psi(t)$ e $\eta(t) = \eta^* + \phi(t)$, onde $\psi(t)$ e $\phi(t)$ são pequenos afastamentos de $\xi(t)$ e $\eta(t)$, respectivamente, com relação ao

equilíbrio (ξ^*, η^*) , obtemos, a partir do subsistema (4.8), a aproximação linear (ver apêndice A):

$$\begin{bmatrix} \frac{d\psi}{dt} \\ \frac{d\phi}{dt} \end{bmatrix} \cong J(\xi^*, \eta^*) \begin{bmatrix} \psi \\ \phi \end{bmatrix}, \quad (4.15)$$

com a seguinte matriz Jacobiana:

$$J(\xi^*, \eta^*) \equiv \begin{bmatrix} -c\beta\eta^* - \mu & -c\beta\xi^* \\ c\beta\eta^* & c\beta\xi^* - (\mu + \kappa) \end{bmatrix}. \quad (4.16)$$

Análise de estabilidade para o equilíbrio livre de doença (4.9)

A equação característica que determina os autovalores da matriz Jacobiana que corresponde ao equilíbrio (4.9) é (ver apêndice A):

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0, \quad \text{onde}$$

$$T = \text{Tr}J = -\mu + c\beta[1 - f(1 - \lambda_c)] - (\mu + \kappa) \quad \text{e}$$

$$D = \det J = -\mu c\beta[1 - f(1 - \lambda_c)] + \mu(\mu + \kappa),$$

cujas raízes (reais e distintas) são:

$$\lambda_1 = -\mu \quad \text{e} \quad \lambda_2 = c\beta[1 - f(1 - \lambda_c)] - (\mu + \kappa), \quad (4.17)$$

e cujo discriminante Δ é sempre positivo, pois $\Delta = \{(\mu + \kappa) - c\beta[1 - f(1 - \lambda_c)] - \mu\}^2$.

Quanto aos sinais das raízes temos que, como $\mu > 0$:

$$\lambda_1 < 0, \quad (4.18)$$

e o sinal de λ_2 depende de R_0 ; assim:

$$\text{se } \frac{1}{R_0} < 1 - f(1 - \lambda_c) \quad \text{então} \quad \lambda_2 > 0, \quad (4.19)$$

$$\text{se } \frac{1}{R_0} > 1 - f(1 - \lambda_c) \quad \text{então} \quad \lambda_2 < 0. \quad (4.20)$$

As condições (4.18) e (4.19) juntas, nos levam a concluir que, se

$$R_0 > \frac{1}{1 - f(1 - \lambda_c)},$$

o equilíbrio (4.9) é um ponto de sela instável.

Além disto, as condições (4.18) e (4.20) juntas, nos possibilitam afirmar que, se

$$R_0 < \frac{1}{1 - f(1 - \lambda_c)},$$

o equilíbrio (4.9), que, neste caso, é o único equilíbrio biologicamente viável, é do tipo nó estável.

Como já vimos nos modelos anteriores, outra forma de se chegar às mesmas conclusões é através dos sinais de D , T e Δ , que dependem de R_0 , como segue:

$$a) \quad \frac{1}{R_0} < 1 - f(1 - \lambda_c) \quad \Rightarrow \quad D < 0, \quad (4.21)$$

o que caracteriza um ponto de sela (instável).

$$b) \quad \frac{1}{R_0} > 1 - f(1 - \lambda_c) \quad \Rightarrow \quad D > 0 \quad \text{e} \quad T < 0; \quad (4.22)$$

como já vimos que Δ é sempre positivo, concluimos que se trata de um ponto de equilíbrio do tipo nó estável.

Análise de estabilidade para o equilíbrio endêmico (4.11)

A equação característica que determina os autovalores da matriz Jacobiana que corresponde ao equilíbrio (4.11) é (ver apêndice A):

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0, \quad \text{onde}$$

$$T = \text{Tr}J = -\mu R_0[1 - f(1 - \lambda_c)] \quad \text{e}$$

$$D = \det J = \mu c \beta [1 - f(1 - \lambda_c)] - \mu(\mu + \kappa),$$

que analisaremos diretamente dos sinais de D , T e Δ , e usaremos o fato de que este equilíbrio é biologicamente viável apenas se $\frac{1}{R_0} < 1 - f(1 - \lambda_c)$. Para isto, usaremos as expressões de T e D , escritas acima, e, além disso,

$$\Delta = \{\mu R_0[1 - f(1 - \lambda_c)]\}^2 - 4\mu c \beta [1 - f(1 - \lambda_c)] - \mu(\mu + \kappa).$$

De imediato, observamos que:

$$T < 0, \quad (4.23)$$

pois todos os parâmetros envolvidos em T são positivos e, além disso, $f < 1$ e $\lambda_c < 1$. Resta então analisar os sinais de D e Δ .

Um cálculo direto nos mostra que:

$$\frac{1}{R_0} < 1 - f(1 - \lambda_c) \quad \Rightarrow \quad D > 0, \quad (4.24)$$

que, juntamente com a desigualdade (4.23), nos leva a concluir que, se

$$\frac{1}{R_0} < 1 - f(1 - \lambda_c),$$

o ponto (4.11) é um equilíbrio estável. Além disso precisamos analisar se $\Delta > 0$ ou $\Delta < 0$, para podermos definir se o ponto é nó ou espiral. Efetuando alguns cálculos, deduzimos que:

$$\frac{1}{R_0} < 1 - f(1 - \lambda_c) \quad \Rightarrow \quad \Delta < 0, \quad (4.25)$$

e, portanto, nosso equilíbrio estável é do tipo espiral. Isto caracteriza que as trajetórias se aproximam deste equilíbrio, com oscilações.

Podemos, assim, resumir nossas observações a respeito do subsistema (4.8), na tabela 4.1:

Condições	Equilíbrios	Tipo de ponto crítico	Estabilidade
$R_0 < \frac{1}{1-f(1-\lambda_c)}$	$(1 - f(1 - \lambda_c), 0)$	nó	estável
$R_0 > \frac{1}{1-f(1-\lambda_c)}$	$(1 - f(1 - \lambda_c), 0)$	sela	instável
	$(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{c\beta}R_0[1 - f(1 - \lambda_c)] - 1)$	espiral	estável

Tabela 4.1: Resultados de estabilidade dos pontos de equilíbrio do subsistema (4.8).

Desta forma, podemos prever que, para prevenir uma epidemia neste modelo, precisamos:

$$f(1 - \lambda_c) > 1 - \frac{1}{R_0}. \quad (4.26)$$

A condição (4.26) também pode ser escrita sob a forma:

$$f > \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{1 - \lambda_c},$$

donde observamos que quanto maior o valor de λ_c (fator redutor devido à redução de infecciosidade) maior será o número mínimo de pessoas a serem vacinadas para controlar a doença. Da mesma forma, quanto maior o valor de R_0 maior será este número mínimo de pessoas a serem vacinadas para controlar a doença.

No modelo que apresentaremos no próximo capítulo, analisaremos os efeitos adicionais (redução de contagiosidade, redução da suscetibilidade e redução do tempo de duração da doença) da introdução da vacina na população que está sendo considerada.

4.3 Com três efeitos adicionais: decréscimo da infecciosidade, da suscetibilidade e da duração da doença

Prosseguindo nos seus cálculos, os autores Carl P. Simon e James S. Koopman, [Simon e Koopman(2001)], consideram a seguir a remoção das restrições de $\lambda_s = \lambda_d = 1$ e $\alpha = 0$, incluindo assim todos os efeitos adicionais da vacina (diminuição da infecciosidade, da suscetibilidade e do tempo de duração da doença), ou seja, trabalharemos a partir daqui com o subsistema (4.3), lembrando:

$$\begin{aligned} \frac{ds_u}{dt} &= -c\beta s_u i_u - c\beta \lambda_c s_u i_v + \mu(1 - f) - \mu s_u \\ \frac{ds_v}{dt} &= -c\beta \lambda_s s_v i_u - c\beta \lambda_s \lambda_c s_v i_v + \mu f(1 - \alpha) - \mu s_v \\ \frac{di_u}{dt} &= c\beta s_u i_u + c\beta \lambda_c s_u i_v - \mu i_u - \kappa i_u \\ \frac{di_v}{dt} &= c\beta \lambda_s s_v i_u + c\beta \lambda_s \lambda_c s_v i_v - \frac{\mu + \kappa}{\lambda_d} i_v, \end{aligned}$$

ao qual corresponde o seguinte fluxograma:

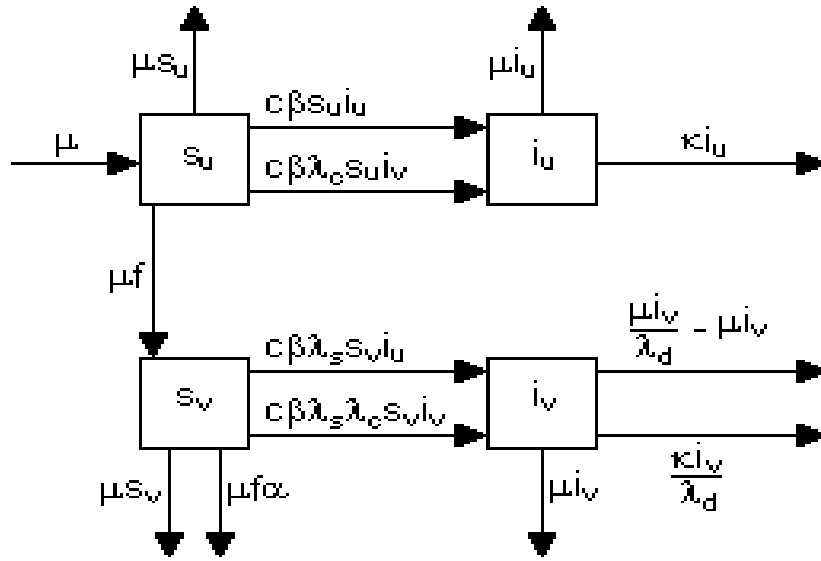


Figura 4.6: Fluxograma representando o subsistema (4.3).

4.3.1 Pontos de equilíbrio

Para obtermos o ponto de equilíbrio livre de doença deste subsistema, isto é, aquele que corresponde a $i_{u_0}^* = i_{v_0}^* = 0$, substituiremos esta condição em $\frac{ds_u}{dt} = 0$ e $\frac{ds_v}{dt} = 0$, o que resulta:

$$\mu(1 - f) - \mu s_{u_0}^* = 0$$

$$\mu f(1 - \alpha) - \mu s_{v_0}^* = 0,$$

$$\text{donde } s_{u_0}^* = 1 - f \quad \text{e} \quad s_{v_0}^* = f(1 - \alpha),$$

assim, o equilíbrio livre de doença do subsistema (4.3) será:

$$(s_{u_0}^*, s_{v_0}^*, i_{u_0}^*, i_{v_0}^*) = (1 - f, f(1 - \alpha), 0, 0). \quad (4.27)$$

O equilíbrio livre de doença do sistema completo (4.2) é obtido calculando $r_{u_0}^*$ e $r_{v_0}^*$ após substituir $i_{u_0}^* = i_{v_0}^* = 0$ em $\frac{dr_u}{dt} = 0$ e $\frac{dr_v}{dt} = 0$, respectivamente, como segue:

$$-\mu r_{u_0}^* = 0$$

$$-\mu r_{v_0}^* + \mu f \alpha = 0,$$

donde podemos escrever tal equilíbrio sob a forma:

$$(s_{u_0}^*, s_{v_0}^*, i_{u_0}^*, i_{v_0}^*, r_{u_0}^*, r_{v_0}^*) = (1 - f, f(1 - \alpha), 0, 0, 0, f \alpha). \quad (4.28)$$

No artigo em estudo, a determinação do equilíbrio endêmico do sistema (4.3) é obtida a partir das condições:

$$\begin{aligned}\frac{di_u}{dt} + \lambda_c \frac{di_v}{dt} &= 0 \\ \frac{ds_u}{dt} + \frac{di_u}{dt} &= 0 \\ \frac{ds_v}{dt} + \frac{di_v}{dt} &= 0 \\ \frac{ds_v}{dt} &= 0.\end{aligned}\tag{4.29}$$

Observamos que o sistema (4.29) implica em satisfazer simultaneamente:

$$\frac{ds_v}{dt} = 0, \quad \frac{di_v}{dt} = 0, \quad \frac{di_u}{dt} = 0 \quad \text{e} \quad \frac{ds_u}{dt} = 0, \quad \text{ou seja,}$$

não há variação em nenhuma das variáveis dependentes do subsistema (4.3).

Representando por $(s_{u_1}^*, s_{v_1}^*, i_{u_1}^*, i_{v_1}^*)$ o equilíbrio resultante, obtemos o seguinte sistema:

$$s_{u_1}^* + \lambda_s \lambda_c \lambda_d s_{v_1}^* = \frac{1}{R_0}\tag{4.30}$$

$$\mu s_{u_1}^* + (\mu + \kappa) i_{u_1}^* = \mu(1 - f)\tag{4.31}$$

$$\mu s_{v_1}^* + \frac{(\mu + \kappa)}{\lambda_d} i_{v_1}^* = \mu f(1 - \alpha)\tag{4.32}$$

$$c\beta\lambda_s s_{v_1}^* (i_{u_1}^* + \lambda_c i_{v_1}^*) + \mu s_{v_1}^* = \mu f(1 - \alpha)\tag{4.33}$$

É possível escrever uma equação algébrica do 2º grau em $s_{v_1}^*$, a partir da igualdade (4.33), desde que substituamos $i_{u_1}^*$ e $i_{v_1}^*$ pelas respectivas funções lineares de $s_{v_1}^*$, que se obtém como segue:

- de (4.31) podemos escrever:

$$i_{u_1}^* = \frac{\mu}{\mu + \kappa} (1 - f - s_{u_1}^*),\tag{4.34}$$

que juntamente com (4.30) leva a:

$$i_{u_1}^* = \frac{\mu}{\mu + \kappa} \left(1 - f - \frac{1}{R_0} + \lambda_s \lambda_c \lambda_d s_{v_1}^*\right);$$

- de (4.32) podemos escrever:

$$i_{v_1}^* = \frac{\mu}{\mu + \kappa} \lambda_d [f(1 - \alpha) - s_{v_1}^*]. \quad (4.35)$$

Assim a equação (4.33) assume a forma:

$$[R_0 \lambda_s \lambda_c \lambda_d (\lambda_s - 1)] (s_{v_1}^*)^2 + \{R_0 \lambda_s [1 - f + \lambda_c \lambda_d f(1 - \alpha)] + 1 - \lambda_s\} s_{v_1}^* - f(1 - \alpha) = 0,$$

cujas raízes são:

$$s_{v_1(1)}^* = \frac{(1 - \lambda_s) + A + \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)\lambda_s\lambda_c\lambda_d} \quad \text{e} \quad s_{v_1(2)}^* = \frac{(1 - \lambda_s) + A - \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)\lambda_s\lambda_c\lambda_d},$$

onde definimos:

$$A \equiv \lambda_s R_0 \{1 - f[1 - \lambda_c \lambda_d (1 - \alpha)]\},$$

$$B \equiv \{\lambda_s R_0 [1 - f + \lambda_c \lambda_d f(1 - \alpha)] - (1 - \lambda_s)\}^2 + 4R_0(1 - f)(1 - \lambda_s)\lambda_s.$$

A partir de cada um destes valores para $s_{v_1}^*$, a equação (4.30) permite escrever o valor de $s_{u_1}^*$ correspondente, como segue:

$$s_{u_1(1)}^* = \frac{(1 - \lambda_s) - A - \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)} \quad \text{e} \quad s_{u_1(2)}^* = \frac{(1 - \lambda_s) - A + \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)}.$$

Podemos facilmente perceber, observando os termos positivos e negativos da equação, que $s_{u_1(1)}^*$ não é biologicamente viável. Logo, o único equilíbrio endêmico viável é formado pelo ponto $(s_{u_1(2)}^*, s_{v_1(2)}^*, i_{u_1(2)}^*, i_{v_1(2)}^*)$, como segue:

$$\begin{aligned} s_{u_1(2)}^* &= \frac{(1 - \lambda_s) - A + \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)}, \\ s_{v_1(2)}^* &= \frac{(1 - \lambda_s) + A - \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)\lambda_s\lambda_c\lambda_d}, \\ i_{u_1(2)}^* &= \frac{\mu}{\mu + \kappa} (1 - f - s_{u_1(2)}^*), \\ i_{v_1(2)}^* &= \frac{\mu}{\mu + \kappa} \lambda_d [f(1 - \alpha) - s_{v_1(2)}^*], \end{aligned} \quad (4.36)$$

onde as componentes $i_{u_1(2)}^*$ e $i_{v_1(2)}^*$ foram escritas substituindo s_{u_1} por $s_{u_1(2)}$ em (4.34) e s_{v_1} por $s_{v_1(2)}$ em (4.35), respectivamente.

A partir destes resultados, podemos calcular $r_{u_1(2)}^*$ e $r_{v_1(2)}^*$ substituindo os valores encontrados para $i_{u_1(2)}^*$ e $i_{v_1(2)}^*$ em $\frac{dr_u}{dt} = 0$ e $\frac{dr_v}{dt} = 0$, desta forma:

$$\begin{aligned}\kappa i_{u_1(2)}^* - \mu r_{u_1(2)}^* &= 0 \\ \frac{\mu(1 - \lambda_d) + \kappa}{\lambda_d} + \mu f \alpha - \mu r_{v_1(2)}^* &= 0\end{aligned}$$

Assim, o equilíbrio endêmico do sistema completo (4.2) será formado pelo ponto $(s_{u_1(2)}^*, s_{v_1(2)}^*, i_{u_1(2)}^*, i_{v_1(2)}^*, r_{u_1(2)}^*, r_{v_1(2)}^*)$, como segue::

$$\begin{aligned}s_{u_1(2)}^* &= \frac{(1 - \lambda_s) - A + \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)}, \\ s_{v_1(2)}^* &= \frac{(1 - \lambda_s) + A - \sqrt{B}}{2R_0(1 - \lambda_s)\lambda_s\lambda_c\lambda_d}, \\ i_{u_1(2)}^* &= \frac{\mu}{\mu + \kappa}(1 - f - s_{u_1(2)}^*), \\ i_{v_1(2)}^* &= \frac{\mu}{\mu + \kappa}\lambda_d[f(1 - \alpha) - s_{v_1(2)}^*], \\ r_{u_1(2)}^* &= \frac{\kappa}{\mu + \kappa}(1 - f - s_{u_1(2)}^*), \\ r_{v_1(2)}^* &= \frac{\lambda_d}{\mu + \kappa}\left[\frac{\mu(1 - \lambda_d) + \kappa}{\lambda_d}\right][f(1 - \alpha) - s_{v_1(2)}^*] + f\alpha.\end{aligned}\tag{4.37}$$

4.3.2 Análise da estabilidade destes equilíbrios

Para determinar a estabilidade dos equilíbrios (4.27) e (4.36) começaremos por apresentar a linearização do subsistema (4.3).

Considerando:

$$s_u(t) = s_u^* + \delta(t), \quad s_v(t) = s_v^* + \vartheta(t), \quad i_u(t) = i_u^* + \varrho(t) \quad \text{e} \quad i_v(t) = i_v^* + \varphi(t), \tag{4.38}$$

onde $\delta(t)$, $\vartheta(t)$, $\varrho(t)$ e $\varphi(t)$ são pequenos afastamentos de $s_u(t)$, $s_v(t)$, $i_u(t)$ e $i_v(t)$, respectivamente, com relação ao equilíbrio $(s_u^*, s_v^*, i_u^*, i_v^*)$, obtemos, a partir do sub-

sistema (4.3), a aproximação linear (ver apêndice A):

$$\begin{bmatrix} \frac{d\delta}{dt} \\ \frac{d\vartheta}{dt} \\ \frac{d\rho}{dt} \\ \frac{d\varphi}{dt} \end{bmatrix} \cong J(s_u^*, s_v^*, i_u^*, i_v^*) \begin{bmatrix} \delta \\ \vartheta \\ \rho \\ \varphi \end{bmatrix}, \quad (4.39)$$

com a seguinte matriz Jacobiana:

$$J(s_u^*, s_v^*, i_u^*, i_v^*) \equiv \begin{bmatrix} -x - y - \mu & 0 & -z & -\lambda_c z \\ 0 & -\lambda_s x - \lambda_s y - \mu & -w & \lambda_c w \\ x + y & 0 & z - (\mu + \kappa) & \lambda_c z \\ 0 & \lambda_s x + \lambda_s y & w & \lambda_c w - \frac{(\mu + \kappa)}{\lambda_d} \end{bmatrix}, \quad (4.40)$$

onde:

$$x = c\beta i_u^* \quad , \quad y = c\beta \lambda_c i_v^* \quad , \quad z = c\beta s_u^* \quad \text{e} \quad w = c\beta \lambda_s s_v^* \quad (4.41)$$

Análise de estabilidade para o equilíbrio livre de doença (4.27)

Podemos escrever a equação que determina os autovalores da matriz Jacobiana que corresponde ao equilíbrio livre de doença (4.27) da seguinte forma:

$$-\frac{(\mu + \lambda)^2}{\lambda_d} (A\lambda^2 + B\lambda + C) = 0, \quad (4.42)$$

onde:

$$\begin{aligned} A &\equiv \lambda_d \\ B &\equiv (\mu + \kappa)(1 + \lambda_d) - c\beta \lambda_d [\lambda_s \lambda_c f(1 - \alpha) + (1 - f)] \\ C &\equiv (\mu + \kappa) \{ (\mu + \kappa) - c\beta [(1 - f) + \lambda_s \lambda_c \lambda_d f(1 - \alpha)] \} \end{aligned}$$

Da equação (4.42) temos que:

$$-\frac{(\mu + \lambda)^2}{\lambda_d} = 0, \quad \text{ou} \quad (4.43)$$

$$(A\lambda^2 + B\lambda + C) = 0. \quad (4.44)$$

De imediato podemos ver que as raízes da equação (4.43) são:

$$\lambda_1 = \lambda_2 = -\mu.$$

Trabalhando com a equação (4.44), após um pouco de álgebra podemos ver que, para que o equilíbrio seja estável, isto é, para que a equação tenha raízes negativas, devemos ter satisfeita a seguinte condição:

$$R_0\{1 - f[1 - \lambda_s\lambda_c\lambda_d(1 - \alpha)]\} < 1, \quad (4.45)$$

que, em termos da fração f de indivíduos suscetíveis vacinados, pode ser escrita como:

$$f > \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{1 - \lambda_s\lambda_c\lambda_d(1 - \alpha)}, \quad (4.46)$$

donde podemos observar que quanto menores os valores dos parâmetros envolvidos ($\lambda_s, \lambda_c, \lambda_d$ e α), menor será o número mínimo de pessoas a serem vacinadas para controlar a doença e, quanto maior o valor de R_0 , maior será este número mínimo de pessoas a serem vacinadas para controlar a doença.

Análise de estabilidade para o equilíbrio endêmico (4.36)

Os autores do artigo em questão não fazem nenhuma referência sobre o comportamento do equilíbrio endêmico, com relação à sua estabilidade. Porém, como contribuição ao referido trabalho, podemos analisar a estabilidade nos baseando no fato de que, como queremos calcular a fração de vacinação crítica f para controlarmos a epidemia, não é nosso interesse termos o equilíbrio endêmico estável.

Depois de muita álgebra, chega-se à seguinte equação para determinar os autovalores da matriz Jacobiana, correspondente ao equilíbrio endêmico (4.36):

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0, \quad (4.47)$$

onde definimos:

$$\begin{aligned} a_1 &\equiv c\beta M + N, \\ a_2 &\equiv (c\beta)^2 O + c\beta P + Q, \\ a_3 &\equiv (c\beta)^3 R + (c\beta)^2 S + c\beta T, \\ a_4 &\equiv (c\beta)^4 U + (c\beta)^3 V + (c\beta)^2 W, \end{aligned}$$

sendo:

$$\begin{aligned}
M &\equiv IH + \left(\frac{1}{R_0}J - D\right) & , & & N &\equiv 2\mu, \\
O &\equiv I[\lambda_s I + \left(\frac{1}{R_0}JH - \lambda_s E\right)] + \frac{1}{R_0}(L - F) & , & & P &\equiv \mu[IH + 2\left(\frac{1}{R_0}J - D\right)], \\
Q &\equiv \mu^2 & , & & R &\equiv \frac{I}{R_0}[\lambda_s IJ + (LH - \lambda_s G)], \\
S &\equiv \mu I\left(\frac{1}{R_0}JH - \lambda_s E\right) + \frac{2\mu}{R_0}(L - F) & , & & T &\equiv \mu^2\left(\frac{1}{R_0}J - D\right), \\
U &\equiv \frac{\lambda_s LI^2}{R_0} & , & & V &\equiv \frac{\mu I}{R_0}(LH - \lambda_s G), \\
W &\equiv \frac{\mu^2}{R_0}(L - F) & , & & &
\end{aligned}$$

e, por sua vez,

$$\begin{aligned}
D &\equiv s_u + \lambda_s \lambda_c s_v & , & & E &\equiv s_u + \lambda_c s_v \\
F &\equiv \frac{s_u}{\lambda_d} + \lambda_s \lambda_c s_v & , & & G &\equiv \frac{s_u}{\lambda_d} + \lambda_c s_v \\
H &\equiv 1 + \lambda_s & , & & I &\equiv i_u + \lambda_c i_v \\
J &\equiv \left(1 + \frac{1}{\lambda_d}\right) & , & & L &= \frac{1}{R_0 \lambda_d}.
\end{aligned}$$

A extensão das expressões acima evidencia a dificuldade na aplicação dos Critérios de Routh-Hurwitz (ver apêndice B):

$$\begin{aligned}
a_1 &> 0, \\
a_2 &> 0, \\
a_3 &> 0 & \text{ e } & a_1 a_2 > a_3, \\
a_4 &> 0 & \text{ e } & a_1 a_2 a_3 > a_1^2 a_4 + a_3^2,
\end{aligned}$$

os quais comprovariam, se verdadeiros, a estabilidade do ponto de equilíbrio em questão. Face a isto, decidimos dar andamento à discussão sobre a estabilidade do equilíbrio endêmico, adotando o seguinte raciocínio: dos dois equilíbrios calculados nas expressões (4.28) e (4.37), o primeiro é o equilíbrio livre de doença e já sabemos que ele é estável quando a condição (4.45) é satisfeita. Conjecturamos então, que quando esta condição não for satisfeita, isto é, quando os parâmetros satisfazem:

$$R_0\{1 - f[1 - \lambda_s \lambda_c \lambda_d(1 - \alpha)]\} > 1, \quad (4.48)$$

o equilíbrio endêmico seja linearmente estável. Neste caso, ao resolvermos numericamente o sistema completo (4.2), o mesmo deveria exibir um comportamento assintótico de equilíbrio endêmico; se isto não ocorrer, então nenhum dos dois equilíbrios será estável na região da condição (4.48) e deverão ser investigados comportamentos tais como: ciclos limite, caos, etc...

Para tanto, apresentaremos, na próxima seção, a resolução numérica do sistema completo (4.2).

4.4 Resolução Numérica

Nas Figuras 4.7(a) e (b), apresentamos em um mesmo sistema de eixos coordenados, os gráficos da evolução temporal das populações $s_u(t)$, $s_v(t)$, $i_u(t)$, $i_v(t)$, $r_u(t)$ e $r_v(t)$, em cada um dos seis compartimentos do fluxograma apresentado na Figura 4.1; as figuras (a) e (b) diferem quanto a satisfazer ou não a condição (4.45). Estas curvas constituem a solução numérica do sistema (4.2), fornecida pelo Maple. As condições iniciais utilizadas, em ambas (a) e (b), foram:

$$s_u(0) = 0.9, \quad s_v(0) = 0, \quad i_u(0) = 0.1, \quad i_v(0) = 0, \quad r_u(0) = 0 \quad \text{e} \quad r_v(0) = 0,$$

ou seja, inicialmente tem-se apenas indivíduos não vacinados, dos quais 90% são suscetíveis e 10% são infectados. Além disso, foram fixados: $c = 0.9$, $\beta = 0.4$, $\mu = 0.07$ e $\kappa = 0.2$, donde $R_0 \cong 1.3$. Os demais parâmetros foram ajustados como segue:

- Na Figura 4.7(a), é satisfeita a condição (4.45) de estabilidade do equilíbrio livre de doença, mediante a atribuição dos seguintes valores:

$$f = 0.7 \quad , \quad \lambda_s = 0.5 \quad , \quad \lambda_c = 0.6 \quad , \quad \lambda_d = 0.3 \quad \text{e} \quad \alpha = 0.8$$

- Na Figura 4.7(b), a condição satisfeita é a (4.48), de instabilidade do equilíbrio livre de doença, e, para tanto, foram atribuídos os seguintes

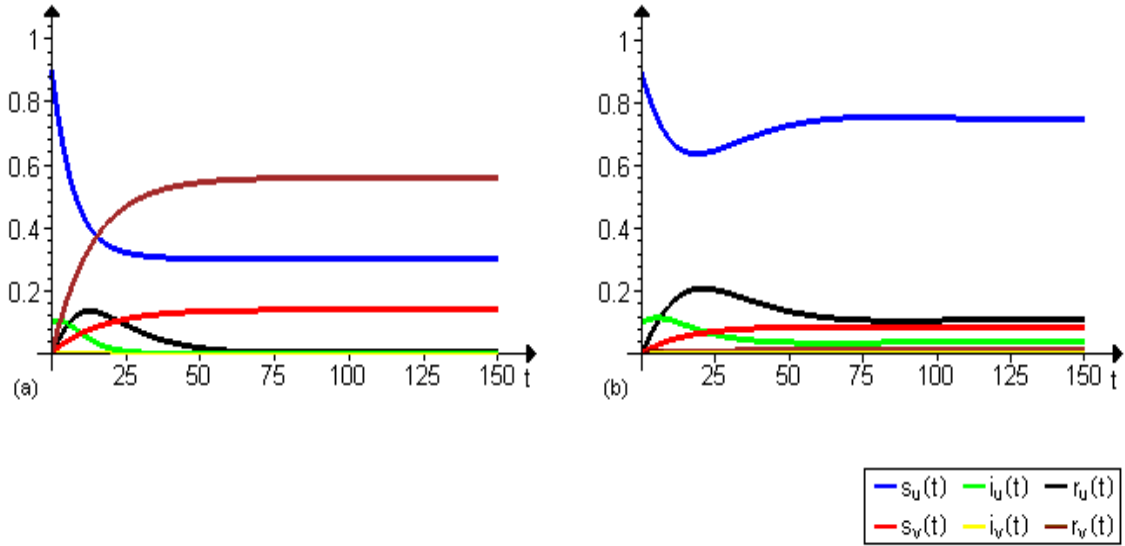


Figura 4.7: Variação temporal das proporções $s_u(t)$, $s_v(t)$, $i_u(t)$, $i_v(t)$, $r_u(t)$ e $r_v(t)$, para o modelo (4.2), em (a), para $R_0 < \frac{1}{1-f[1-\lambda_s\lambda_c\lambda_d(1-\alpha)]}$ e em (b), para $R_0 > \frac{1}{1-f[1-\lambda_s\lambda_c\lambda_d(1-\alpha)]}$.

valores:

$$f = 0.1 \quad , \quad \lambda_s = 0.1 \quad , \quad \lambda_c = 0.2 \quad , \quad \lambda_d = 0.1 \quad \text{e} \quad \alpha = 0.1 \quad .$$

Ao analisar os gráficos obtidos da resolução numérica de cada um dos sistemas construídos como estabelecido acima, observamos o que segue:

- a Figura 4.7(a) ratifica a estabilidade do equilíbrio livre de doença, bem como o valor de equilíbrio de cada população:

$$(s_{u_0}^* , s_{v_0}^* , i_{u_0}^* , i_{v_0}^* , r_{u_0}^* , r_{v_0}^*) = (0.3; 0.14; 0; 0; 0; 0.56),$$

cujas coordenadas coincidem com aquelas que seriam obtidas a partir da expressão (4.28), com os parâmetros acima especificados.

- a Figura 4.7(b) nos mostra que, quando tivermos instabilidade do equilíbrio livre de doença, o equilíbrio estável é, de fato, o endêmico:

$$(s_{u_{1(2)}}^* , s_{v_{1(2)}}^* , i_{u_{1(2)}}^* , i_{v_{1(2)}}^* , r_{u_{1(2)}}^* , r_{v_{1(2)}}^*) \cong (0.75, 0.088, 0.039, 0.00005, 0.1, 0.012),$$

cuja população em cada compartimento coincide com aquela que seria obtida a partir da equação (4.37), com os parâmetros acima especificados.

No que segue, apresentaremos os detalhes dos comportamentos das populações de cada compartimento, enquanto tendem ao valor de equilíbrio estável, tais como observados da resolução numérica de cada sistema.

Para a aproximação ao equilíbrio livre de doença, partindo da situação inicial, em $t = 0$, $s_u(0) = 0.9$, $i_u(0) = 0.1$ e os demais compartimentos vazios, observamos que, com o passar do tempo t , o número de suscetíveis não vacinados, s_u , diminui monotonicamente à medida que t cresce, em direção ao valor 0.3 de equilíbrio; o número de suscetíveis vacinados, s_v , aumenta monotonicamente à medida que t cresce, a partir do valor inicial zero, em direção ao valor 0.14 de equilíbrio. Por outro lado, a população de infectados não vacinados, i_u , apresenta um pequeno aumento a partir do valor inicial 0.1, atingindo, aproximadamente, o valor 0.106, em $t \cong 2$, decrescendo logo após, tendendo a zero quando $t \rightarrow \infty$. A população de indivíduos infectivos que foram previamente vacinados, i_v , inicialmente zero, apresenta um pequeno aumento até o valor aproximado 0.0009 em $t \cong 9.5$, decrescendo em direção à zero quando $t \rightarrow \infty$. Quanto aos recuperados, os que ficaram doentes sem terem sido previamente vacinados, r_u , aumentaram a partir do valor inicial zero, atingindo, aproximadamente, o valor 0.136, em $t \cong 13$, decrescendo após, tendendo à zero, com o passar do tempo t ; a população dos recuperados que foram previamente vacinados enquanto suscetíveis, r_v , inicialmente nula, aumenta monotonicamente com o passar do tempo t , até atingir o valor 0.56 de equilíbrio.

Por outro lado, para a aproximação ao equilíbrio endêmico, novamente partindo da situação inicial, em $t = 0$, $s_u(0) = 0.9$, $i_u(0) = 0.1$ e os demais compartimentos vazios, observamos que, com o passar do tempo t , o número de suscetíveis não vacinados, s_u , diminui a partir do valor inicial 0.9, até o valor aproximado 0.64, atingido em $t \cong 20$, seguido por um crescimento até aproximadamente 0.76 em $t \cong 82.5$, diminuindo por fim até o valor 0.75 de equilíbrio quando $t \rightarrow \infty$; o número

de suscetíveis vacinados, s_v , inicialmente zero, aumenta monotonicamente à medida que t cresce, em direção ao valor 0.088 de equilíbrio. A população dos infectados que não foram previamente vacinados, i_u , apresenta no início um pequeno aumento a partir do valor inicial 0.1, atingindo o valor aproximado 0.11 em $t \cong 5.5$, decrescendo até 0.036 em $t = 63.5$ e, por fim, aumentando novamente em direção ao valor 0.039, de equilíbrio, quando $t \rightarrow \infty$. Quanto à população dos infectados previamente vacinados, i_v , inicialmente nula, observamos a aproximação praticamente monotônica ao valor de equilíbrio, 0.00005, quando $t \rightarrow \infty$. Referindo-nos aos recuperados, a população dos que ficaram doentes sem terem sido previamente vacinados, r_u , aumenta a partir do valor inicial zero, até 0.21, em $t \cong 21$, para depois diminuir em direção ao valor 0.1, de equilíbrio; quanto à população de recuperados previamente vacinados quando suscetíveis, r_v , inicialmente nula, aumenta monotonicamente com o passar do tempo t , tendendo ao valor 0.012 de equilíbrio quando $t \rightarrow \infty$.

Em todas figuras pode-se observar que, em qualquer instante t (em uma mesma perpendicular ao eixo t), verifica-se a conservação da população total, ou seja, $s_u(t) + s_v(t) + i_u(t) + i_v(t) + r_u(t) + r_v(t) = 1$.

Para testar se o estado assintótico endêmico apresentado na Figura 4.7(b) depende ou não das condições iniciais, traçamos gráficos com outras condições iniciais, mas mantendo os parâmetros usados para construir a Figura 4.7(b), os quais satisfaziam a condição (4.48). Na Figura 4.8 (a), (b), (c) e (d), apresentamos alguns destes gráficos, onde se pode ver que, como seria de se esperar, eles podem diferir nos comportamentos das populações, mas todas tendem ao mesmo equilíbrio endêmico quando $t \rightarrow \infty$.

Para completar este estudo, podemos, ainda, verificar diretamente, para cada uma das situações acima exploradas, correspondendo à Figura 4.7 (a) e (b), o sinal da parte real das raízes das equações características (4.42) e (4.47), obtidas na seção (4.3.2).

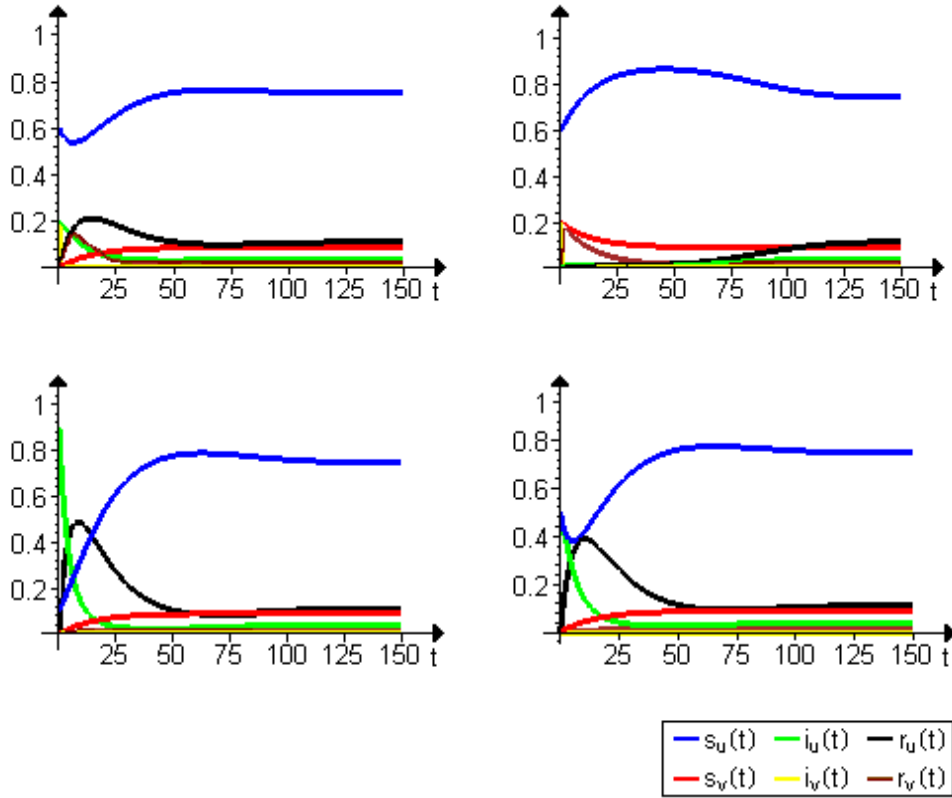


Figura 4.8: *Variação temporal das proporções $s_u(t)$, $s_v(t)$, $i_u(t)$, $i_v(t)$, $r_u(t)$ e $r_v(t)$, para o modelo (4.2), para $R_0 > \frac{1}{1-f[1-\lambda_s\lambda_c\lambda_d(1-\alpha)]}$.*

- Substituindo os valores dos parâmetros usados para construir a Figura 4.7(a), de modo a satisfazer a condição (4.45), na equação característica (4.42), correspondente ao equilíbrio (4.27), livre de doença, que, como já vimos, nestas condições é o único equilíbrio biologicamente viável, obtemos facilmente as raízes:

$$\lambda_1 = -0.0700 \quad , \quad \lambda_2 = -0.0700 \quad , \quad \lambda_3 \cong -0.8871 \quad \text{e} \quad \lambda_4 \cong -0.1597,$$

o que nos mostra que o ponto de equilíbrio livre doença $(s_{u_0}^*, s_{v_0}^*, 0, 0, r_{u_0}^*, r_{v_0}^*)$ é estável, pois todas as raízes, de fato, possuem parte real negativa.

- Se substituirmos, na equação característica (4.42), que corresponde ao equilíbrio (4.27), livre de doença, os valores dos parâmetros usados para construir as Figura 4.7(b) e 4.8, os quais satisfazem a condição (4.48),

obtemos as raízes:

$$\lambda_1 = -0.0700 \quad , \quad \lambda_2 = -0.0700 \quad , \quad \lambda_3 \cong 0.0541 \quad \text{e} \quad \lambda_4 \cong -2.6994,$$

donde confirmamos que, de fato, o ponto de equilíbrio livre de doença, nestas condições, é um equilíbrio instável, pois nem todas as raízes possuem parte real negativa.

Da mesma forma, substituindo estes mesmos valores na equação característica (4.47), correspondente ao equilíbrio endêmico (4.36), determinamos as raízes:

$$\begin{aligned} \lambda_1 \cong -2.6994 \quad , \quad \lambda_2 \cong -0.0714, \\ \lambda_3 \cong -0.0420 + 0.0450i \quad \text{e} \quad \lambda_4 \cong -0.0420 - 0.0450i, \end{aligned}$$

o que ratifica que, nestas condições, o ponto de equilíbrio endêmico $(S_{u_1(2)}^*, S_{v_1(2)}^*, i_{u_1(2)}^*, i_{v_1(2)}^*, r_{u_1(2)}^*, r_{v_1(2)}^*)$ é linearmente estável, visto que todas as raízes possuem parte real negativa.

4.5 Significado da fração crítica de vacinação

Da condição (4.46) mostramos que o nível crítico de vacinação, f^* , em uma população aleatoriamente misturada é:

$$f^* = \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{1 - \lambda_s \lambda_c \lambda_d (1 - \alpha)},$$

de onde verificamos que todos os efeitos da vacina considerados nesta análise agem matematicamente num mesmo sentido, de reduzir a fração crítica de vacinação. No entanto, não nos é assegurado até que ponto os diferentes efeitos da vacina reduzem a prevalência da infecção. Os autores Carl P. Simon e James S. Koopman, [Simon e Koopman(2001)], conjecturam que qualquer efeito de suscetibilidade causará maiores reduções na prevalência da doença do que efeitos numericamente iguais de contagiosidade ou de tempo de duração da infecção, mas deixam a demonstração destas relações para um trabalho futuro.

Os autores também reservam para trabalho futuro a análise da situação em que a população não seria aleatoriamente misturada; neste caso, haverá programas de vacinação diferentes para cada subgrupo da população.

Eles tecem considerações a respeito da implicação destes resultados matemáticos para a pessoa que gostaria de adequar a formulação da vacina com intuito de maximizar os seus efeitos. Para tanto, separam os efeitos adicionais da vacina em duas categorias:

- a. Efeitos da vacina que tornam lenta a dinâmica de reprodução dos agentes infecciosos, como vírus, por exemplo, no hospedeiro (age na replicação viral);
- b. Efeitos da vacina que diminuem as chances de que um agente infeccioso, transferido de um hospedeiro infeccioso a um hospedeiro suscetível, sobreviva para encontrar terreno fértil para proliferar no hospedeiro suscetível (age na eliminação do vírus - sistema imune).

Com relação ao efeito **a.**, se a diminuição na velocidade da dinâmica de reprodução do vírus for pequena, o número de reprodução viral não será reduzido abaixo do valor 1, mas afetará os níveis virais, reduzindo, assim, a contagiosidade e a duração da infecção. A redução da duração dependerá da relação entre o curso habitual da infecção e até que ponto uma resposta imune secundária reduz o número de reprodução viral abaixo do valor crítico 1, quando então se atingirá a eliminação completa da suscetibilidade - efeito de α em nossas formulações. Quando a dinâmica de reprodução fica mais lenta ainda, o número de reprodução viral pode ser mantido abaixo do valor 1, logo após o começo da infecção; neste caso, diferentemente dos efeitos de suscetibilidade relativa, não resultará infecção alguma, independentemente de quantas vezes alguém está exposto e de quão grande é o número de vírus nas suas exposições.

Considerar os efeitos da vacina na sobrevivência dos agentes transmissores, como efeito adicional, efeito **b.**, será importante somente se os efeitos da vacina

na taxa de reprodução dos agentes sobreviventes não a reduzirem abaixo do ponto onde tal reprodução é possível. Porém, enquanto o número de reprodução do agente for maior do que o valor 1, no compartimento de agentes transferidos, quaisquer efeitos adicionais da vacina na capacidade de sobrevivência podem ser completamente dominados, se o número de agentes transferidos aumentar a tal ponto que o número de sobreviventes alcance aquele mínimo necessário para começar a se reproduzir; neste caso, a imunidade pura da mucosa poderia resultar de efeitos apenas de suscetibilidade relativa da vacina.

Qual a implicação desta análise para o projeto de tentativa de vacina? Para os autores Carl P. Simon e James S. Koopman, [Simon e Koopman(2001)], se os resultados de uma tentativa de vacina devem indicar se os efeitos biológicos que uma vacina está gerando estão na dinâmica de reprodução dos agentes (efeito **a.**) ou na sobrevivência dos agentes transmissores (efeito **b.**), então, efeitos de suscetibilidade completa deveriam ser distinguidos de efeitos de suscetibilidade parcial. Estes pesquisadores citam Longini e Halloran que, em 1996, ilustraram que estes dois efeitos diferentes geram padrões distintos de infecção em indivíduos vacinados e em indivíduos não-vacinados, quando os níveis de exposição crescem, tornando esta distinção teoricamente possível. Assim, uma análise dos efeitos de contagiosidade é tão indicada quanto uma análise dos efeitos de suscetibilidade, pois efeitos de contagiosidade poderiam em princípio eliminar a epidemia, da mesma maneira que efeitos de suscetibilidade (por exemplo, o uso do mosquiteiro no caso da malária). Além disso, a observação de efeitos de contagiosidade indica que foi dado um passo no desenvolvimento da vacina em direção a efeitos de esterilização. Por outro lado, a observação de qualquer efeito de suscetibilidade não fornece tal indicação. Para vacinas de HIV, onde a principal expectativa de tentativas pioneiras é uma indicação de como proceder para avançar no desenvolvimento de vacinas, a distinção entre diferentes efeitos de suscetibilidade e a observação de efeitos de contagiosidade tornam-se crucialmente importantes.

5 OUTRAS ABORDAGENS

Neste capítulo gostaríamos de complementar nossa dissertação, apresentando de forma sucinta, alguns outros trabalhos que abordam o tema em questão. Dos diversos artigos que encontramos em nossa pesquisa bibliográfica, a saber, [Hethcote(2001)], [Gomes et al(1999)], [Lietmann e Blower(2000)], [Anderson e May(1982)], [Prospero et al(1997)], **[Scherer e McLean(2002)]**, **[Shulgin et al(1998)]**, **[Rouderfer et al(1994)]**, escolhemos os três em negrito, que nos pareceram mais acessíveis e abrangentes, e dedicaremos uma seção deste capítulo a cada um. Diferentemente dos capítulos anteriores, onde efetuamos com detalhes todos os cálculos envolvidos no modelo em questão, nosso objetivo neste capítulo é o de apenas analisar a questão de modelagem, bem como os resultados daí decorrentes, os quais, na medida do possível, compararemos com nossos capítulos anteriores.

5.1 Um modelo SVIR

Neste artigo, os autores Almut Scherer e Angela McLean, [Scherer e McLean(2002)], do Departamento de Zoologia, Universidade de Oxford, procuram responder as seguintes perguntas:

1. Que fração da população deve ser vacinada com sucesso para erradicar o agente infeccioso?
2. O que acontece se a meta de cobertura para erradicação não é satisfeita?
3. Importa se a imunidade induzida pela vacina diminui com o tempo?
4. O que acontece se houver sub-tipos resistentes à vacina?

Para o desenvolvimento do trabalho, os autores fizeram uso dos seguintes parâmetros:

- R : número reprodutivo efetivo, número de casos secundários causados por um caso primário em uma população com o compartimento suscetível existente;
- R_0 : número reprodutivo básico, número de casos secundários causados por um caso primário introduzido em uma população completamente suscetível;
- $R_{0\rho}$: número reprodutivo básico sob vacinação, número de casos secundários causados por um caso primário introduzido em uma população na qual uma proporção ρ foi vacinada;
- N : tamanho total da população;
- β : força de infecção, diferentemente do modelo (2.1), onde a força de infecção era $c\beta$;
- μ : taxa de mortalidade;
- γ : taxa de recuperação;
- ε : fração da população vacinada com sucesso;
- ρ : fração da população vacinada no nascimento;
- ω : taxa de perda da imunidade induzida pela vacina;

Primeiramente, os autores consideram que, para uma vacina perfeita, que confere proteção vitalícia, tem-se:

$$R_{0\rho} = (1 - \rho)R_0;$$

considerando que a proporção crítica de vacinação (para alcançar a erradicação), ρ_c , é aquela para a qual $R_{0\rho} = 1$, temos:

$$\rho_c = 1 - \frac{1}{R_0},$$

exatamente como vimos na equação (3.23), do capítulo 3. Assim, calcular o valor numérico de ρ_c requer estimativas do valor de R_0 . Para o caso da malária, por exemplo, onde $R_0 > 100$, temos, no mínimo, a seguinte proporção crítica de vacinação, ρ_c :

$$\rho_c = 1 - \frac{1}{100}$$

$$\rho_c = 0.99,$$

o que é praticamente inviável em termos de controle de saúde pública.

O fluxograma apresentado na Figura 5.1(a) representa a forma mais simples utilizada pelos autores para estudar o impacto da vacinação, tendo como pressuposto que a imunidade induzida pela vacina é vitalícia. No fluxograma da Figura 5.1(b), podemos observar a inclusão da possibilidade de que indivíduos vacinados irão eventualmente passar para a classe suscetível, à medida que a imunidade induzida pela vacina falha.

Em ambas, a população é dividida em quatro compartimentos, como segue:

- S : compartimento dos indivíduos suscetíveis à infecção;
- V , compartimento dos indivíduos que foram vacinados;
- I , compartimento dos indivíduos infectados pela doença;
- R , compartimento dos indivíduos que foram infectados e encontram-se, agora, recuperados.

Chamamos atenção para o fato de que na abordagem feita no capítulo 3 todos os vacinados eram encaminhados diretamente ao compartimento r_v , ou seja, não fizemos uso do compartimento V aqui colocado.

Desta forma, o primeiro modelo, que representa a Figura 5.1(a), é estabelecido através do seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = (1 - \varepsilon\rho)\mu N - \beta IS - \mu S$$

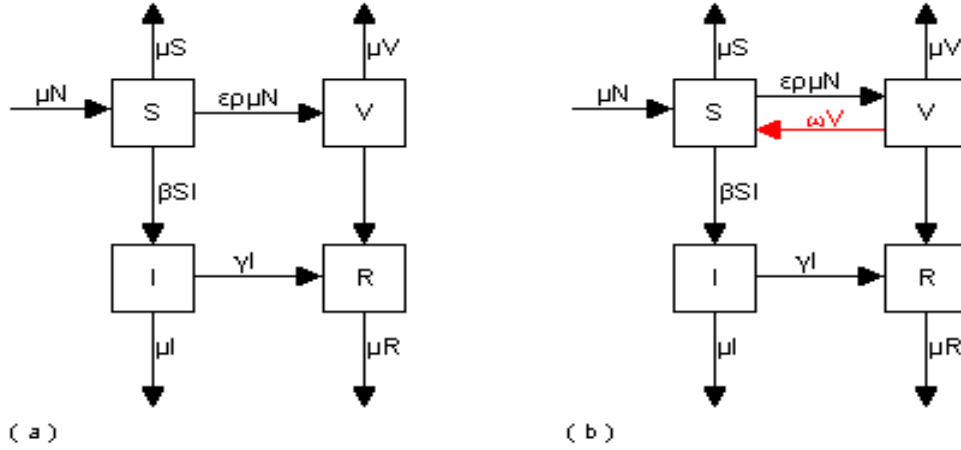


Figura 5.1: Fluxograma representando, em (a), o modelo (5.1) e, em (b), o modelo (5.2).

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= \varepsilon\rho\mu N - \mu V \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I - \mu I \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R,
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

cujos parâmetros usados são os apresentados anteriormente, o valor total da população é constante e a imunidade induzida pela vacina é vitalícia.

Os autores abordam um exemplo para $R_0 = 11$, cuja proporção crítica de vacinação para erradicação é 91%, com epidemias ocorrendo em ciclos bienais; neste exemplo, analisam numericamente três níveis diferentes de vacinação, concluindo que:

- com 95% de cobertura de vacinação: o número de infecções submerge imediatamente e nenhuma outra infecção é vista; a erradicação é alcançada;
- com 85% de cobertura de vacinação: nos primeiros 15 anos após a introdução da vacinação parece que a erradicação foi alcançada, porém, de repente, uma nova epidemia aparece; isto ilustra um período chamado de *Período de Lua-de-mel*, diz-se que este período acontece somente

quando um programa de vacinação recentemente introduzido tiver cobertura próxima do limiar de erradicação;

- com 70% de cobertura de vacinação: embora as epidemias sejam menos freqüentes, não há nenhuma evidência de período de Lua-de-mel, e não se atinge a erradicação.

O segundo sistema, representando a Figura 5.1(b), cuja transição representada em vermelho na referida figura é trivialmente incluída nas equações do modelo (5.2) como um termo ωV acrescentado à primeira equação e subtraído da segunda equação do sistema (5.1), se estabelece como segue:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= (1 - \varepsilon\rho)\mu N - \beta IS + \omega V - \mu S \\ \frac{dV}{dt} &= \varepsilon\rho\mu N - \omega V - \mu V \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}\tag{5.2}$$

Deste sistema os autores abordam uma nova expressão, relacionando o número reprodutivo vacinado com o número reprodutivo básico:

$$R_{0\rho} = \left(1 - \varepsilon \frac{\mu}{\mu + \omega} \rho\right) R_0;$$

o termo $\frac{\mu}{\mu + \omega}$ é interpretado como a fração do tempo de vida durante a qual um indivíduo é protegido por uma vacina que dá imunidade que decresce a uma taxa ω em uma população com taxa de mortalidade fixa μ .

Desta nova equação para $R_{0\rho}$, os autores indicam um novo parâmetro limiar, ω_c , como sendo a duração crítica da imunidade para uma dada cobertura ρ :

$$\omega_c = \frac{\mu}{1 - R_0} [R_0(1 - \varepsilon\rho) - 1];$$

se a imunidade induzida pela vacina decresce mais rapidamente que esta taxa crítica, então a erradicação não será alcançada.

Como observações finais, Almut Scherer e Angela McLean, [Scherer e McLean(2002)], concluem que:

- A fração da população que deve ser vacinada com sucesso para erradicar um agente infeccioso pode ser expressa em termos do número reprodutivo básico daquele agente - fator de amplificação de uma geração para a próxima, em uma população completamente suscetível.
- Agentes com um baixo número reprodutivo básico (para varíola $R_0 = 3$) têm baixo nível limiar de cobertura para erradicação (por isso facilmente alcançado).
- Se a cobertura apontada para erradicação não for satisfeita, há alguns efeitos contra-intuitivos da vacinação, em particular, o período de “lua-de-mel”: período de incidência muito baixa que segue imediatamente à introdução de um programa de vacinação em massa; durante algum tempo após a introdução do programa de vacinação, parece que a erradicação foi alcançada, porém, de repente, surge uma nova epidemia.
- A suposição, inerente a muitos modelos de vacinação, de que a imunidade induzida pela vacina será vitalícia, tem grandes conseqüências para as predições de tais modelos. Se a imunidade induzida pela vacina decresce, a cobertura designada predita para erradicação é mais alta do que se a imunidade for vitalícia.

5.2 Estratégia de vacinação de pulso em um modelo epidêmico SIR

Este artigo, escrito por Boris Shulgin, Lewi Stone e Zvia Agur, [Shulgin et al(1998)], explora uma nova estratégia de vacinação: a vacinação de pulso. Segundo os autores, para imunização contra o sarampo, é recomendada, em muitas áreas do mundo, a primeira dose de vacinação aos 15 meses de idade e a segunda dose de vacinação por volta dos seis anos de idade; esta diretriz é baseada no conceito convencional de estratégias de vacinação de tempo constante. Porém, a política da vacinação de pulso está baseada na sugestão de que epidemias

de sarampo podem ser controladas mais eficazmente quando o processo temporal natural das epidemias é antagonizado por outro processo temporal.

Desta forma, são avaliadas no decorrer do trabalho duas estratégias de vacinação: vacinação constante e vacinação de pulso. Estes autores citam um trabalho prévio de Agur, segundo o qual resultados teóricos mostram que estratégias de vacinação de pulso para o sarampo podem ser distinguidas das estratégias convencionais pela condução à erradicação da doença com valores relativamente baixos de vacinação; em contraste, é predito que estratégias de vacinação convencionais conduzem à erradicação epidêmica se a proporção dos indivíduos prosperamente vacinados for mais alta que um certo valor crítico (que, para o sarampo, é aproximadamente igual a 95% [Anderson e May(1982)]).

Antes de abordar o tema *vacinação*, os autores consideraram, analogamente ao modelo *SIR* apresentado no capítulo 2, uma população composta por três grupos de indivíduos: suscetíveis, *S*, infecciosos, *I* e recuperados, *R*, cujas dinâmicas são modeladas conforme o fluxograma apresentado na Figura 5.2,

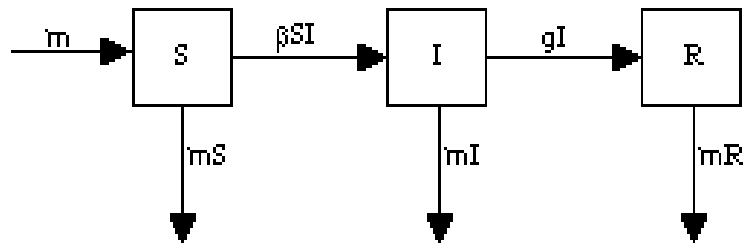


Figura 5.2: Fluxograma representando um modelo *SIR*, sem vacinação.

o qual é estabelecido pelo seguinte sistema de equações:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= m - (\beta I + m)S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (m + g)I \\ \frac{dR}{dt} &= gI - mR; \end{aligned} \tag{5.3}$$

a população tem tamanho constante que é normalizado para unidade:

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1 \tag{5.4}$$

Para este modelo, S representa a proporção de indivíduos suscetíveis à doença, que nascem e morrem a uma mesma taxa “*per capita*” m e têm uma expectativa média de vida $\frac{1}{m}$; suscetíveis passam a ser infectados a uma taxa βI , onde I é a proporção de indivíduos infecciosos e β é a taxa de contato; indivíduos infecciosos se recuperam (isto é, adquirem imunidade vitalícia) a uma taxa g , de forma que $\frac{1}{g}$ é o tempo médio durante o qual um indivíduo é infeccioso; indivíduos infectados que se recuperam são representados pela proporção R (na prática, a equação para $\frac{dR}{dt}$ é redundante, uma vez que pode ser obtida da equação (5.4)).

Pode-se observar que estes autores consideraram que todo contato entre um indivíduo suscetível e um indivíduo infectado gera doença (usaram somente um parâmetro, β , para taxa de contato e infecção), diferentemente do que foi apresentado no modelo do capítulo 2, que envolve dois parâmetros diferentes: taxa de contato (c) e taxa de infecção (β), e apenas o produto $c\beta$ determina a evolução da doença na população (em geral, β é visto como taxa de contato infectante).

Do sistema (5.3) os autores chegam a dois equilíbrios: (S_0^*, I_0^*) , como sendo o equilíbrio livre de infecção, pois corresponde à população sem indivíduos infectados, e (S_1^*, I_1^*) , como sendo o equilíbrio endêmico, pois corresponde ao caso em que há na população um grupo significativo de indivíduos infecciosos. São eles:

$$\begin{aligned} (S_0^*, I_0^*) &= (1, 0) \\ (S_1^*, I_1^*) &= \left(\frac{m+g}{\beta}, \frac{m(R_0-1)}{\beta} \right), \end{aligned}$$

onde a *taxa reprodutiva básica da epidemia*, R_0 , é:

$$R_0 = \frac{\beta}{m+g},$$

que pode ser comparada à definição (2.8) do capítulo 2.

Para os autores, introduzindo a vacinação constante, com ρ sendo a taxa de sucesso da vacina ($0 < \rho < 1$), a primeira equação do sistema (5.3) fica como segue:

$$\frac{dS}{dt} = (1 - \rho)m - (\beta I + m)S,$$

revelando que a proporção de vacinação crítica, ρ_c , é:

$$\rho_c = 1 - \frac{1}{R_0};$$

mostrando que é necessário uma taxa de cobertura de vacinação muito alta para controlar uma epidemia, por isso são levados a examinar o potencial de outras estratégias, como por exemplo, vacinação de pulso.

Segundo eles, em vez de constantemente vacinar uma proporção extremamente grande dos suscetíveis recém-nascidos, o esquema de vacinação de pulso propõe vacinar uma fração ρ da população suscetível total em um único pulso, aplicado a cada T anos. O princípio básico é aplicar vacinação de pulso frequentemente o bastante para impedir a população infecciosa de crescer, isto é, manter $\frac{dI}{dt} < 0$ durante todo tempo; isto acontece quando $S(t)$ estiver abaixo de um certo limiar epidêmico S_c , ou seja:

$$S(t) < S_c = \frac{m + g}{\beta},$$

onde:

$$\frac{m + g}{\beta} = \frac{1}{R_0}.$$

Tal estratégia assegura que $I(t)$ seja uma função decrescente com o tempo, e a população infecciosa irá possivelmente diminuir para zero. É ressaltado que pulsos periódicos mantêm $S(t)$ abaixo de S_c desde que o período dos pulsos, T , seja mantido abaixo de um valor crítico fixo $T_{máx}$ (é óbvio que quanto maior o período entre os pulsos, menos frequentemente a população suscetível é vacinada). A procura por uma técnica satisfatória para calcular este parâmetro fundamental, $T_{máx}$, foi uma das principais metas deste artigo. Além disso, os autores também analisam as dinâmicas de uma estratégia de vacinação mista, ou seja, onde a aplicação da vacinação constante e da vacinação de pulso acontecem simultaneamente.

Os autores mostram que sob vacinação de pulso o sistema alcança o estado de equilíbrio livre de doença até mesmo se $S(t)$ ultrapassa o limiar por algum tempo durante o intervalo inter-pulso, desde que o valor médio de $S(t)$ seja mantido abaixo do limiar durante este intervalo. Também concluem que, sob um

regime de vacinação de pulso planejado, o sistema converge a uma solução estável com o número de indivíduos infecciosos igual a zero; mostram que a vacinação de pulso conduz à erradicação epidêmica se certas condições referentes à magnitude da proporção de vacinação e ao período dos pulsos são seguidas. Os seus resultados teóricos são confirmados através de simulações numéricas. Dizem que a vantagem da estratégia de vacinação de pulso em relação ao esquema de vacinação constante é que, no anterior, porcentagens baixas de vacinação bastam para prevenir as eclosões epidêmicas e, no caso da vacinação constante, deve-se alcançar valores altos de cobertura para prevenir tais eclosões (no caso do sarampo, $p > 0.95$).

Finalmente, os autores propõem considerar um esquema de vacinação misturada (constante e de pulso) como uma possível alternativa para a estratégia atualmente usada de uma dose dupla de vacinação constante. No esquema misturado, a primeira vacinação (constante) reduz o número de indivíduos suscetíveis por meio de uma porcentagem de cobertura de vacinação alta; e a segunda vacinação (de pulso), de relativamente baixa cobertura com intervalos muito longos entre os pulsos, torna o estado livre de infecção uma solução estável do sistema. Eles encontram o custo (em termos de número médio de indivíduos que requerem a vacina, por ano), dos dois esquemas por unidade de pessoas a serem vacinadas, sendo aproximadamente iguais.

5.3 Diminuindo a imunidade e seus efeitos nos programas de vacinação

Este artigo, escrito por Rouderfer e colaboradores, [Rouderfer et al(1994)], faz uso de um modelo de transmissão em idade-específica relativamente compreensível para determinar o efeito de vários fatores na idade “ótima” de administração da vacina nos programas de uma e de duas doses. Motivado pela situação para sarampo, o modelo admite que a duração da imunidade dos recém-nascidos depende do nível de imunidade da mãe na hora do nascimento.

Considera também o enfraquecimento da imunidade, bem como o aumento de imunidade devido à exposição à doença.

O modelo abordado pelos autores, apresentado no fluxograma da Figura 5.3, considera todos os indivíduos presentes em uma das sete classes epidemiológicas ou compartimentos. Um compartimento é de indivíduos suscetíveis, S , que podem adquirir a doença e outro de indivíduos infectivos, I , que atualmente têm a doença e são infecciosos. Como o maior interesse se dá nas distribuições de idade estacionárias, ignora-se o período latente que afeta somente a taxa de aproximação a tais distribuições. Visto que a meta dos autores é a de usar um modelo razoável para explorar os efeitos de diminuir a imunidade passiva e ativa e de aumentar a imunidade através da transmissão da doença e da aplicação de programas ótimos de vacinação, o enfraquecimento da imunidade é incorporado pela introdução de três classes de indivíduos com alguma imunidade. Os indivíduos com imunidade alta, resultante de uma infecção recente, estão na classe dos removidos, R , mas quando a sua imunidade enfraquece, eles entram em uma classe W , que indica baixa (fraca) imunidade. Os indivíduos vacinados entram na classe V , mas conforme a sua imunidade diminui, eles também entram na classe W dos indivíduos com baixa imunidade. Uma baixa imunidade pode ser aumentada por vacinação ou exposição a um indivíduo infectivo. Alguns desses na classe de baixa imunidade W acabarão por perder a sua imunidade, retornando à classe dos indivíduos suscetíveis, S . Este modelo não leva em consideração resposta dos indivíduos vacinados enquanto estiverem na classe R , pois a vacinação não aumentaria a sua imunidade adquirida pela doença que já é alta.

Supõe-se que mães que foram vacinadas ou que tiveram a doença transferem alguns anticorpos para os seus recém-nascidos através da placenta. Estes anticorpos maternos protegem a criança das infecções nos primeiros meses de vida; eles também impedem vacinação bem-sucedida uma vez que destroem o vírus morto ou vivo-atenuado da vacina. Mães que tiveram a doença ou foram vacinadas recentemente transferem mais anticorpos maternos para os seus recém-nascidos que

mães cuja imunidade é baixa; denomina-se por P a classe desses recém-nascidos com imunidade passiva longo-duradoura e Q a classe dos recém-nascidos com imunidade passiva curta.

O modelo envolve equações diferenciais parciais cujas variáveis independentes são: idade a e tempo t . As distribuições de indivíduos em relação à idade a e tempo t das sete classes são: $P(a, t)$, $Q(a, t)$, $S(a, t)$, $I(a, t)$, $R(a, t)$, $W(a, t)$ e $V(a, t)$. Assim, por exemplo, o número de suscetíveis e infectivos com idade entre $a_1 = \eta$ e $a_2 = \varphi$ em um tempo t é, respectivamente:

$$\int_{\eta}^{\varphi} S(a, t) da \quad \text{e} \quad \int_{\eta}^{\varphi} I(a, t) da.$$

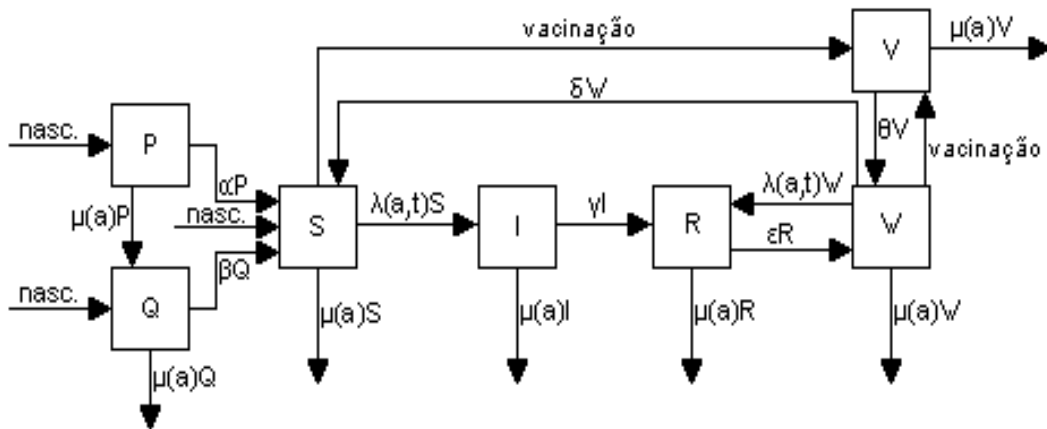


Figura 5.3: Fluxograma para o modelo apresentado em [Rouderfer et al(1994)].

É interessante observar como os modelos matemáticos auxiliam na compreensão dos fenômenos, muitas vezes, contra intuitivos.

De acordo com os resultados dos cálculos efetuados pelos autores, eles concluem que a diminuição da imunidade adquirida pela doença não tem muitos efeitos na taxa de transmissão nem nas idades ótimas de vacinação, mas aquela induzida pela vacina pode ter um impacto significativo.

Os autores frisam ainda que os efeitos do programa de vacinação considerados neste modelo foram apenas aqueles a longo prazo; no entanto, seria útil

considerar a dinâmica da transmissão da doença a curto e a médio prazo após a vacinação. Além disso, não foi incluído nenhum componente espacial, e a seleção para a segunda vacinação foi considerada independente do histórico de vacinação.

6 CONCLUSÕES

Ao longo deste século uma enorme quantidade de espaço editorial tem sido dedicada a modelos matemáticos, com a pretensão de não apenas compreender os fenômenos, muitas vezes até mesmo contra-intuitivos, mas também de ter aplicabilidade imediata em problemas de saúde pública [Massad(1996)]. Neste trabalho, objetivamos a avaliação dos efeitos decorrentes da inclusão de programas de vacinação, especificamente em um modelo *SIR*, os quais, em geral, são apropriados para doenças com agente viral como sarampo, caxumba e varíola [Hethcote(1989)].

O comportamento futuro de uma epidemia qualquer, sujeita ou não a uma determinada estratégia de controle, pode ser melhor avaliado se a interação da população hospedeira com o agente infeccioso for tratada como sistema dinâmico, aplicando-se o instrumental matemático desenvolvido para estes. Todo o tratamento matemático de uma epidemia ou endemia inicia-se a partir de dados de incidência (número de novos infectados por unidade de tempo) e prevalência (número de indivíduos infectados, num dado instante) de um determinado agente patogênico [Massad(1996)].

A natureza não-linear das interações hospedeiro-parasita pode conduzir a respostas não-intuitivas para intervenções aparentemente diretas. Modelos matemáticos podem agir como uma ajuda à nossa intuição em tais circunstâncias, e, quando estiverem disponíveis dados suficientes, podem ser usados para informar sobre objetivos estratégicos para programas de vacinação.

Vimos no capítulo 2 que para controlarmos uma epidemia, em um modelo do tipo *SIR* sem vacinação, devemos manter $R_0 < 1$ e, a partir daí, podemos analisar os efeitos da introdução da vacinação, através da inclusão de parâmetros pertinentes ao estudo. Analisando os equilíbrios para o modelo sem vacinação vemos que o ponto de equilíbrio livre de doença, quando $R_0 < 1$, é do tipo nó estável; estas conclusões são confirmadas por resolução numérica.

Quando acrescentamos a vacinação, no capítulo 3, pudemos perceber que, do modelo (2.13) para o modelo (3.3), tivemos a subtração do termo $\mu f\alpha$ da primeira equação, que representa a proporção de indivíduos suscetíveis, o qual foi adicionado à terceira equação, que representa a proporção de indivíduos recuperados, ou seja, a vacinação tem como papel principal transferir indivíduos suscetíveis diretamente para a classe dos recuperados, sem que os mesmos tenham sido infectados. Deste modelo podemos ver que, para que o equilíbrio livre de doença seja estável, precisamos manter $R_0 < \frac{1}{1-f\alpha}$, o que nos indica que a administração da vacina aumenta o limiar necessário para que a doença se estabeleça na população e, além disso, nos mostra que o valor mínimo da fração da população de suscetíveis que está completamente protegida pelo efeito de esterilização, $f\alpha$, deve ser $1 - \frac{1}{R_0}$.

Com a intenção de tornarmos o modelo mais realístico, no capítulo 4 passamos a analisar os efeitos adicionais da vacina (redução da infecciosidade, redução da suscetibilidade e redução do tempo de duração da doença), ou seja, passamos a considerar o que acontece quando os indivíduos vacinados não são em sua totalidade transferidos para a classe dos recuperados. Assim, vimos que os indivíduos infectivos que foram previamente vacinados mas, mesmo assim, contraíram a doença, serão menos infecciosos do que aqueles que não foram previamente vacinados; além disso, os indivíduos suscetíveis que foram vacinados mas não foram transferidos à classe dos recuperados, serão menos vulneráveis à doença do que aqueles que não foram vacinados e, por fim, considerou-se que o indivíduo infectado que foi previamente vacinado ficará doente durante um intervalo de tempo menor do que aquele que não foi previamente vacinado; todas as considerações acima explicitadas podem ser observadas no fluxograma da Figura 4.1.

Podemos perceber, ao comparar a desigualdade (3.6) com a desigualdade (4.46), que a inclusão dos efeitos adicionais ao modelo aumentam ainda mais o limiar necessário para que a doença se estabeleça na população, reduzindo a fração crítica de vacinação.

Ainda no que tange a modelos estudados em epidemiologia, podemos citar outras abordagens, entre as quais: modelos etários, meta-populações, distribuição espacial, heterogeneidades individuais e heterogeneidades de grupo. Complementarmente, embora esta dissertação aborde a estratégia de vacinação, os modelos podem ser re-interpretados considerando-se outras estratégias de controle de epidemias tais como: comportamentais (questões de adesão), aleitamento materno, uso de mosquiteiro, etc...

Por fim, é importante ressaltar que à medida que acrescentamos termos que poderiam tornar o modelo mais realístico, este pode tornar-se matematicamente intratável, por isso, é de suma importância podermos avaliar até que ponto o acréscimo de novos parâmetros trará informações úteis ao epidemiologista. Como já dito por Eduardo Massad [Massad(1996)], “o nível ótimo do balanço entre o realismo e a tratabilidade matemática é muito difícil de se intuir à primeira vista. Só a experiência pode ajudar a encontrá-lo”.

Apêndice A EQUILÍBRIOS DE UM SISTEMA NÃO-LINEAR BIDIMENSIONAL AUTÔNOMO

Plano de fase

Dado um sistema com duas equações diferenciais da forma

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y) \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y), \quad (\text{A.2})$$

denomina-se *plano de fase* deste sistema, ao plano xy , sobre o qual cada ponto (x, y) representa um “estado” do sistema, em um certo instante t .

A seqüência de pontos (x, y) percorrida pelo sistema, à medida que t aumenta, é denominada *trajetória* sobre o plano de fase, e constitui uma solução da equação diferencial, obtida de (A.1) e (A.2):

$$\frac{dy}{dx} = \frac{g(x, y)}{f(x, y)}. \quad (\text{A.3})$$

Em cada ponto da trajetória, pode-se associar um vetor tangente a esta, elemento do campo de direções da equação (A.3), cuja orientação é a da resultante de $\frac{dx}{dt}$ (para a direita se $\frac{dx}{dt} > 0$, e para a esquerda se $\frac{dx}{dt} < 0$) e $\frac{dy}{dt}$ (para cima se $\frac{dy}{dt} > 0$, e para baixo se $\frac{dy}{dt} < 0$).

Para obter o comportamento qualitativo das soluções de (A.1) e (A.2), no plano de fase, devemos:

- a) Determinar as “nullclines” (isóclinas de inclinação nula) de x , fazendo $f(x, y) = 0$ e as “nullclines” de y usando $g(x, y) = 0$, e fazer o gráfico destas curvas no plano de fase xy .
- b) Representar as setas tangentes às trajetórias em diferentes regiões do plano. As “nullclines” de x dividem o plano em regiões com setas hori-

zontais apontando para direita, quando $\frac{dx}{dt} > 0$ e, regiões com setas horizontais apontando para esquerda, quando $\frac{dx}{dt} < 0$. Sobre as “nullclines” de x , as setas são evidentemente verticais ($\frac{dx}{dt} = 0$). As “nullclines” de y dividem o plano em regiões com setas verticais apontando para cima, quando $\frac{dy}{dt} > 0$ e, regiões com setas verticais apontando para baixo, quando $\frac{dy}{dt} < 0$. Sobre as “nullclines” de y , as setas são evidentemente horizontais ($\frac{dy}{dt} = 0$).

A tabela abaixo mostra a direção das tangentes às trajetórias, formadas pela composição das setas:

	$\frac{dx}{dt} > 0$	$\frac{dx}{dt} = 0$	$\frac{dx}{dt} < 0$
$\frac{dy}{dt} > 0$	↗	↑	↖
$\frac{dy}{dt} = 0$	→	○	←
$\frac{dy}{dt} < 0$	↘	↓	↙

Tabela A.1: Composição de um elemento do campo de direções no plano de fase.

- c) Determinar os pontos de equilíbrio. Um ponto de equilíbrio (x^*, y^*) ocorre quando uma “nullcline” de x intercepta uma “nullcline” de y , pois satisfaz

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} = 0 \quad \text{e} \quad \left. \frac{dy}{dt} \right|_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} = 0.$$

- d) Analisar a estabilidade considerando o sentido das órbitas que cruzam as “nullclines”. Se as setas apontam para dentro de uma região em direção ao ponto de equilíbrio, então as órbitas são atraídas para esta região e o ponto de equilíbrio é dito estável. Se as setas apontam para fora da região, então o ponto de equilíbrio é dito instável.

Observação: Se todas as setas girarem no mesmo sentido, ao redor de um ponto de equilíbrio, então o ponto de equilíbrio poderia se comportar como nó, centro ou foco. Neste caso, a análise das “nullclines” é inconclusiva.

Linearização do sistema

Linearização é a técnica que relaciona as soluções no caso não linear com as correspondentes soluções da aproximação linear do sistema em torno do equilíbrio em questão, para obter informações qualitativas a respeito do comportamento de longo prazo das soluções, a partir do momento em que a solução esteja suficientemente próxima do equilíbrio considerado.

Considerando-se o sistema não linear autônomo:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y),\end{aligned}\tag{A.4}$$

e assumindo que (x^*, y^*) seja um ponto de equilíbrio deste sistema. Pode-se expandir $f(x, y)$ e $g(x, y)$ em série de Taylor em torno de (x^*, y^*) , como segue:

$$\begin{aligned}f(x, y) &\approx f(x^*, y^*) + \left[\frac{\partial f}{\partial x} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (x - x^*) + \left[\frac{\partial f}{\partial y} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (y - y^*) + \\ &+ \left[\frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} \frac{(x - x^*)^2}{2} + \left[\frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (x - x^*)(y - y^*) + \\ &+ \left[\frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} \frac{(y - y^*)^2}{2} + \dots.\end{aligned}\tag{A.5}$$

e

$$\begin{aligned}g(x, y) &\approx g(x^*, y^*) + \left[\frac{\partial g}{\partial x} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (x - x^*) + \left[\frac{\partial g}{\partial y} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (y - y^*) + \\ &+ \left[\frac{\partial^2 g}{\partial x^2} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} \frac{(x - x^*)^2}{2} + \left[\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial y} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (x - x^*)(y - y^*) + \\ &+ \left[\frac{\partial^2 g}{\partial y^2} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} \frac{(y - y^*)^2}{2} + \dots.\end{aligned}\tag{A.6}$$

e linearizá-las próximo a um ponto de equilíbrio (x^*, y^*) , truncando a série nos termos lineares em $(x - x^*)$ e em $(y - y^*)$. Lembrando que $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$,

podemos escrever a seguinte aproximação linear para as expansões (A.5) e (A.6):

$$\begin{aligned} f(x, y) &\approx \left[\frac{\partial f}{\partial x} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (x - x^*) + \left[\frac{\partial f}{\partial y} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (y - y^*) \\ g(x, y) &\approx \left[\frac{\partial g}{\partial x} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (x - x^*) + \left[\frac{\partial g}{\partial y} \right]_{\substack{x=x^* \\ y=y^*}} (y - y^*) \end{aligned} \quad (\text{A.7})$$

Definindo:

$$\varepsilon(t) = x(t) - x^* \quad \text{e} \quad \eta(t) = y(t) - y^*,$$

podemos escrever, a partir do sistema (A.4), um sistema linear para $\varepsilon(t)$ e $\eta(t)$, sob forma matricial:

$$\begin{bmatrix} \frac{d\varepsilon}{dt} \\ \frac{d\eta}{dt} \end{bmatrix} \cong J(x^*, y^*) \begin{bmatrix} \varepsilon \\ \eta \end{bmatrix}, \quad (\text{A.8})$$

onde $J(x^*, y^*)$ é a matriz Jacobiana calculada no ponto (x^*, y^*) ;

$$J(x^*, y^*) \cong \begin{bmatrix} f_x(x^*, y^*) & f_y(x^*, y^*) \\ g_x(x^*, y^*) & g_y(x^*, y^*) \end{bmatrix}. \quad (\text{A.9})$$

Observamos que o sistema (A.8) pode ser escrito sob a forma:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} \cong J\vec{x} \quad (\text{A.10})$$

onde a matriz J tem seus elementos constituídos pelas derivadas parciais das funções f e g , calculadas no ponto de equilíbrio em questão, e

$$\vec{x} = \begin{pmatrix} x - x^* \\ y - y^* \end{pmatrix}.$$

Para verificar a estabilidade dos pontos de equilíbrio, deve-se analisar os autovalores λ_1 e λ_2 da matriz Jacobiana.

Os autovalores (λ) da matriz J , são as soluções da equação algébrica:

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0 \quad (\text{A.11})$$

onde T e D são o traço e o determinante da matriz $J(x^*, y^*)$, respectivamente.

Resolvendo a equação (A.11) obtemos:

$$\lambda_{1,2} = \frac{T \pm \sqrt{T^2 - 4D}}{2} \quad (\text{A.12})$$

As raízes de (A.12) dependem do valor de $\Delta = T^2 - 4D$:

- se $\Delta > 0$ temos duas raízes reais e distintas, isto é, $\lambda_1 \neq \lambda_2$;
- se $\Delta = 0$ temos duas raízes reais e iguais, isto é, $\lambda_1 = \lambda_2$;
- se $\Delta < 0$ temos raízes complexas com parte imaginária não nula.

Para classificar os pontos de equilíbrio podemos usar os critérios usados nos sistemas lineares, que estão apresentados na tabela A.2:

$\Delta = T^2 - 4D$	Determinante	Traço	Tipo de ponto crítico	Estabilidade
$\Delta > 0$	$D > 0$	$T > 0$	nó	instável
	$D > 0$	$T < 0$	nó	estável
	$D < 0$	$T > 0$ ou $T < 0$	ponto de sela	instável
$\Delta = 0$	$D > 0$	$T > 0$	nó	instável
	$D > 0$	$T < 0$	nó	estável
$\Delta < 0$	$D > 0$	$T > 0$	ponto espiral	instável
	$D > 0$	$T < 0$	ponto espiral	estável
	$D > 0$	$T = 0$	centro	estável

Tabela A.2: Propriedades de estabilidade de pontos de equilíbrio de sistemas lineares, de acordo com o determinante D e o traço T , da matriz Jacobiana, calculada no ponto.

Desta forma, a estabilidade local fica determinada pelos autovalores (λ) da matriz J ; estes autovalores são as raízes da equação característica, o que implica em calcular as raízes de um polinômio de grau n , onde n é o número de equações diferenciais do sistema dado.

A Tabela A.2 vale apenas para $n = 2$. A estabilidade de equilíbrios de um sistema para $n > 2$ será abordada no Apêndice B.

Apêndice B CONDIÇÕES DE ROUTH-HURWITZ

Em um sistema de equações diferenciais com n variáveis dependentes,

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)\end{aligned}\tag{B.1}$$

para a equação referida no Apêndice A, lembrando que:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} \cong J\vec{x},\tag{B.2}$$

teremos:

$$\vec{x}(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) - x_1^* \\ x_2(t) - x_2^* \\ \vdots \\ x_n(t) - x_n^* \end{pmatrix},\tag{B.3}$$

onde $\vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ representa um ponto de equilíbrio cujas coordenadas satisfazem:

$$\frac{dx_1}{dt} = 0, \quad \frac{dx_2}{dt} = 0, \dots, \quad \frac{dx_n}{dt} = 0;$$

e J é a matriz Jacobiana, de dimensão $n \times n$, calculada no ponto de equilíbrio, dada por:

$$J(\vec{x}^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1^*} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2^*} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n^*} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1^*} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2^*} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n^*} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1^*} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2^*} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n^*} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial \vec{x}^*} \\ \frac{\partial f_2}{\partial \vec{x}^*} \\ \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial \vec{x}^*} \end{bmatrix},\tag{B.4}$$

onde usamos a notação $\frac{\partial f_m}{\partial x_r^*}$ para indicar $(f_m)_{x_r}(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, com $r = 1, 2, \dots, n$ e $m = 1, 2, \dots, n$, e $\frac{\partial f_m}{\partial \vec{x}^*} = [\frac{\partial f_m}{\partial x_1^*}, \frac{\partial f_m}{\partial x_2^*}, \dots, \frac{\partial f_m}{\partial x_n^*}]$.

As soluções da equação (B.2) são obtidas impondo-se:

$$\vec{x}(t) = \vec{x}_0 e^{\lambda t} \quad (\text{B.5})$$

onde \vec{x}_0 é um vetor constante e λ é determinado substituindo-se a equação (B.5) em (B.2); obtém-se então a equação de autovalores:

$$(J - \lambda I)\vec{x}_0 = 0, \quad (\text{B.6})$$

sendo I a matriz identidade de ordem n e J a matriz indicada na equação (B.4). A condição para a existência de uma solução não trivial para \vec{x}_0 é dada por:

$$\det[J - \lambda I] = 0 \quad (\text{B.7})$$

o que implica em calcular as raízes de um polinômio $P(\lambda)$, de grau n em λ ; este polinômio é denominado *polinômio característico* e pode ser representado por:

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + a_2 \lambda^{n-2} + \dots + a_n, \quad (\text{B.8})$$

cujos coeficientes a_i , $i = 1, 2, \dots, n$ são todos reais e onde se admite que $a_n \neq 0$ (pois caso contrário $\lambda = 0$ também seria uma solução e as demais raízes seriam soluções de uma equação polinomial de grau $n - 1$).

Da equação (B.5) verifica-se que a solução de equilíbrio $x_1(t) = x_1^*$, $x_2(t) = x_2^*$, ..., $x_n(t) = x_n^*$, donde de (B.3), têm-se $\vec{x}(t) = \vec{0}$, é estável se todas as raízes do polinômio característico estiverem no semiplano esquerdo do plano complexo, isto é, se $R_e \lambda < 0$, para todas as raízes de $P(\lambda)$ dado em (B.8).

Para $n \leq 2$ vimos, no Apêndice A, que é possível fazer a análise dos sinais de $R_e \lambda$, a partir do traço T e do determinante D da matriz J ; o próprio polinômio característico é escrito em termos de T e de D . Porém, para $n > 2$, considerando-se a dificuldade que em geral se tem para determinar as raízes da equação algébrica do polinômio (B.8), a análise das condições necessárias para que os coeficientes a_i , $i = 1, 2, \dots, n$, impliquem na localização dos zeros de $P(\lambda)$, na região caracterizada por $R_e \lambda < 0$, mesmo não conhecendo os valores de $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$, seguem o **Crítério de Routh-Hurwitz**.

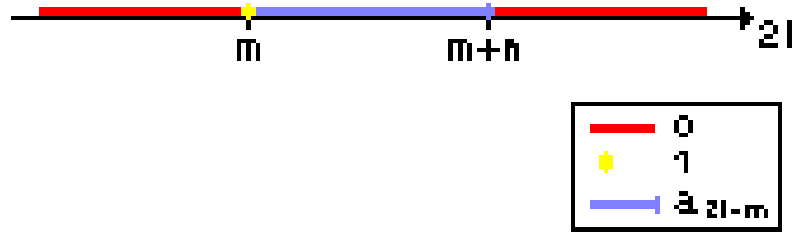


Figura B.1: Representação gráfica dos valores dos termos $a_{l,m}$ das matrizes H_j .

Existem várias formas equivalentes para estas condições, uma das quais apresentada por Leah Edelstein-Keshet, [Edelstein-Keshet(1988)], é desenvolvida como segue:

Dada a equação característica, $P(\lambda) = 0$, de grau n ($n = 1, 2, \dots$), define-se n matrizes $\{H_j, j = 1, 2, \dots, n\}$ cujos elementos são representados por $a_{l,m}$ onde $l = 1, 2, \dots, j$ e $m = 1, 2, \dots, j$. Cada termo $a_{l,m}$ das n matrizes deve ser igual a:

$$\begin{aligned} a_{2l-m} & \text{ para } m < 2l \leq m+n, \\ 1 & \text{ para } 2l = m, \\ 0 & \text{ para } 2l < m \text{ ou } 2l > n+m, \end{aligned}$$

que graficamente pode ser representado como mostrado na Figura B.1.

Assim:

- para $j = 1$:

$$H_1 = \begin{bmatrix} a_{1,1} \end{bmatrix} \Rightarrow H_1 = \begin{bmatrix} a_1 \end{bmatrix} ,$$

- para $j = 2$:

$$H_2 = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} \\ a_{2,1} & a_{2,2} \end{bmatrix} \Rightarrow H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ 0 & a_2 \end{bmatrix} ,$$

- para $j = 3$:

$$H_3 = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & a_{1,3} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & a_{2,3} \\ a_{3,1} & a_{3,2} & a_{3,3} \end{bmatrix} \Rightarrow H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 0 & a_3 \end{bmatrix},$$

- para $j = 4$:

$$H_4 = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & a_{1,3} & a_{1,4} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & a_{2,3} & a_{2,4} \\ a_{3,1} & a_{3,2} & a_{3,3} & a_{3,4} \\ a_{4,1} & a_{4,2} & a_{4,3} & a_{4,4} \end{bmatrix} \Rightarrow H_4 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 \\ 0 & a_4 & a_3 & a_2 \\ 0 & 0 & 0 & a_4 \end{bmatrix},$$

⋮

- a última será quando $j = n$:

$$H_n = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & a_{1,3} & a_{1,4} & \dots & a_{1,n} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & a_{2,3} & a_{2,4} & \dots & a_{2,n} \\ a_{3,1} & a_{3,2} & a_{3,3} & a_{3,4} & \dots & a_{3,n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ a_{n,1} & a_{n,2} & a_{n,3} & a_{n,4} & \dots & a_{n,n} \end{bmatrix} \Rightarrow H_n = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{bmatrix};$$

têm-se que o estado de equilíbrio $\vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ é estável se, e somente se, os determinantes de todas as n matrizes são positivos.

Desta forma, podemos obter as condições de Routh-Hurwitz, analisando quando teremos $D(H_1) > 0, D(H_2) > 0, D(H_3) > 0, \dots$, e $D(H_n) > 0$. Para exemplificar este raciocínio, acharemos as condições de estabilidade para o caso $n = 4$:

$$D(H_1) > 0 \Rightarrow a_1 > 0, \quad (\text{B.9})$$

$$D(H_2) > 0 \Rightarrow a_1 a_2 > 0, \quad (\text{B.10})$$

$$D(H_3) > 0 \Rightarrow a_3(a_1 a_2 - a_3) > 0, \quad (\text{B.11})$$

$$D(H_4) > 0 \Rightarrow a_4(a_1 a_2 a_3 - a_1^2 a_4 - a_3^2) > 0, \quad (\text{B.12})$$

assim:

- de (B.9) concluimos que $a_1 > 0$;
- de (B.10), como já vimos que $a_1 > 0$, então $a_2 > 0$;
- de (B.11) temos que $(a_1 a_2 - a_3) a_3 > 0$, considerando as condições já definidas acima, podemos concluir que $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$;
- de (B.12), por sua vez, podemos ver que $[a_1 a_2 a_3 - a_1^2 a_4 - a_3^2] a_4 > 0$, sendo assim, $a_4 > 0$ e $a_1 a_2 a_3 > a_1^2 a_4 + a_3^2$;

ou seja, para $n = 4$, podemos concluir que as condições de Routh-Hurwitz são:

$$a_1 > 0$$

$$a_2 > 0$$

$$a_3 > 0 \text{ e } a_1 a_2 > a_3$$

$$a_4 > 0 \text{ e } a_1 a_2 a_3 > a_1^2 a_4 + a_3^2$$

Estas condições foram citadas na análise de estabilidade para o equilíbrio endêmico (4.36) do capítulo 4.

Bibliografia

- [Almeida Filho e Rouquayrol(2002)] ALMEIDA FILHO, N. e ROUQUAYROL, M. *Z. Introdução à Epidemiologia*. Rio de Janeiro: MEDSI, 3^a ed., 2002.
- [Anderson e May(1982)] ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. Directly Transmitted Infectious Diseases: Control by Vaccination. In *Science* (**215**:1053-1060), 1982.
- [Antunes e Carneiro (2000)] ANTUNES, C. M. F. e CARNEIRO, M. Epidemiologia: Introdução e conceitos. In *Parasitologia Humana*. São Paulo: Atheneu, 2000.
- [Bassanezi e Ferreira Jr.(1988)] BASSANEZI, R. C.; FERREIRA Jr., W. C. *Equações Diferenciais com Aplicações*. São Paulo: Harbra, 1988.
- [Beaglehole(2002)(a)] BEAGLEHOLE, B. *S-I-R Model of Epidemic Part 1 Basic Model and Examples*. Extraído de <http://www.me.rochester.edu/courses/ME406/cal.pdf>.
- [Beaglehole(2002)(b)] BEAGLEHOLE, B. *S-I-R Model of Epidemic Part 2 Vital Dynamics Included*. Extraído de <http://www.me.rochester.edu/courses/ME406/cal.pdf>.
- [Boyce e Di Prima(2001)] BOYCE, W. E., DI PRIMA, R. C. *Equações Diferenciais e Problemas de Valores de Contorno*. 7^a ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001.
- [Britton(2003)] BRITTON, N. F. *Essential Mathematical Biology*. London: Springer-Verlang, p. 83-116, 2003.
- [Edelstein-Keshet(1988)] EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical models in biology*. 1^a ed. New York: McGraw-Hill, 1988.

- [Farhat et al(2000)] FARHAT, C. K., CARVALHO, E. S., WECKX, L. Y., CARVALHO L. H. F. R., SUCCI R. C. M. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4^a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
- [Giesecke(2002)] GIESECKE, J. *Modern Infectious Disease Epidemiology*. New York: Ed. Arnold, 2^a ed., 2002.
- [Gomes(2005)a] GOMES, M. C. *História da vacinação*. Extraído de <http://correio.fc.ul.pt/~mcg/vacinacao/historia/index.html>, acessado em 13/05/2005.
- [Gomes(2005)b] GOMES, M. C. *Teoria Epidemiológica*. Extraído de <http://correio.fc.ul.pt/~mcg/teoriaepidemiologica/index.html>, acessado em 13/05/2005.
- [Gomes(1998)] GOMES, M. C. *Dinâmica de doenças infecciosas*. Extraído de <http://correio.fc.ul.pt/~mcg/pub23.pdf>
- [Gomes et al(1999)] GOMES, M. C., DOMINGOS, T., PAULO, A. C. Condições para eliminação do sarampo, parotidite e rubéola com duas doses de vacina. In *Acta Pediátrica Portuguesa* (**30**: 403-408), 1999.
- [Hethcote(1989)] HETHCOTE, H. W. Three Basic Epidemiological Models. In *Applied Mathematical Ecology*. New York: Springer-Verlag: Biomathematics Texts, vol. 18, p. 119-144, 1989.
- [Hethcote(2000)] HETHCOTE, H. W. The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Review* (**42**: 599-653), 2000.
- [Hethcote(2001)] HETHCOTE, H. W. New Vaccination Strategies for Pertussis. In *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: an Introduction*. New York: Springer-Verlag. Edited by Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline van den Driessche, Denise Kirschner and Abdul-Aziz Yakubu, IMA v. 125, p. 97-118, 2001.

- [Juarez e Navarro (2001)] JUAREZ, G. A., NAVARRO, S. I. *Epidemiologia Matemática: aprendiendo modelos por contagio*. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Catamarca. Extraído de <http://www.catunesco.upc.es/ads/ads10.htm>.
- [Keeling (2001)] KEELING, M. *The mathematics of diseases*. Extraído de <http://pass.maths.org.uk/issue14/features/diseases/inex.html>, acessado em 10/10/2005.
- [Kermack e McKendrick (1927)] KERMACK, W.O., McKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In *Mathematical and Physical Character* (**115**: 700-721), 1927. Extraído de <http://www.jstor.org/>
- [Kermack e McKendrick (1932)] KERMACK, W.O., McKENDRICK, A. G. Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. II. The Problem of Endemicity. In *Mathematical and Physical Character* (**138**: 55-83), 1932. Extraído de <http://www.jstor.org/>
- [Lietmann e Blower(2000)] LIETMANN, T., BLOWER, S. M. Potential Impact of Tuberculosis Vaccines as Epidemic Control Agents. In *Clinical Infectious Diseases* (**30**:S316-322), 2000.
- [Marques (2005)] MARQUES, C. *Combate à varíola deu início aos estudos sobre vacina*. Fundação Oswaldo Cruz. Extraído de http://paginas.terra.com.br/servicos/claudiomarques/radiobras0610_1.html, acessado em 10/2005.
- [Massad(1998)] MASSAD, E. *Epidemiologia Matemática*. São Paulo: Artes Médicas, p. 76-81, 1998.
- [Massad(1996)] MASSAD, E. Modelagem. In *Epidemiologia Geral*. São Paulo: Artes Médicas. Edited by Oswaldo Paulo Forattini, 2^a ed., p. 143-166, 1996.

- [Medronho et al(2003)] MEDRONHO, R. A., CARVALHO, D. M., BLOCH, K. V., LUIZ, R. R., WERNECK. G. L. *Epidemiologia*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2003.
- [Melo(2001)] MELO, E. C. P. *Saúde e doença no Brasil: como analisar os dados epidemiológicos*. Rio de Janeiro: Ed. Nacional, 2001.
- [Pereira(2000)] PEREIRA, M. G. *Epidemiologia - Teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 4^a ed., 2000.
- [Porto e Ponte(2003)] PORTO, A. e PONTE, C. F. *Vacinas e campanhas: imagens de uma história a ser contada*. História, Ciências, Saúde Manguinhos, v. 10 (suplemento 2), p. 725-42, 2003.
- [Prospero et al(1997)] PRÓSPERO, E.; RAFFO, M.; BAGNOLI, M.; APPIGNANESI, R. e D'ERRICO, M. M. Diphtheria: Epidemiological update and review of prevention and control strategies. In *European Journal of Epidemiology* (**13**: 527-534). Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1997.
- [Ribeiro et al(2003)] RIBEIRO, J. M., STRUCHINER, C. J. e WERNECK, G. L. Dinâmica de transmissão de doenças. In *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu. Edited by Roberto A. Medronho, Diana M. de Carvalho, Katia V. Bloch, Ronir R. Luiz and Guilherme L. Werneck, p. 403-419, 2003.
- [Rouderfer et al(1994)] ROUDERFER, V., BECKER, N. G. e HETHCOTE, H. W. Waning Immunity and its Effects on Vaccination Schedules. In *Mathematical Biosciences* (**124**:59-82), New York: Elseviers Science Inc., 1994.
- [Rouquayrol e Almeida Filho(1999)] ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. *Epidemiologia e saúde*. Rio de Janeiro: Medsi, 5^a ed., 1999.

- [Scherer e McLean(2002)] SCHERER, A., McLEAN, A. Mathematical models of vaccination. In *British Medical Bulletin* (**62:187-199**), 2002.
- [Shulgin et al(1998)] SHULGIN, B., STONE, L. e AGUR, Z. Pulse Vaccination Strategy in the SIR Epidemic Model. In *Bulletin of Mathematical Biology* (**60**, 1123-1148), 1998.
- [Simon e Koopman(2001)] SIMON, C. P., KOOPMAN, J. S. Infection transmission dynamics and vaccination program effectiveness as a function of vaccine effects in individuals. In *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases-models, methods and theory*. New York: Springer-Verlag. Edited by Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline van den Driessche, Denise Kirschner and Abdul-Aziz Yakubu, IMA v. 125, p. 143-155, 2001.
- [Yang(2001)] YANG, H. M. *Epidemiologia matemática - Estudos dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. São Paulo: Unicamp, 2001.
- [Yang(2002)] YANG, H. M. *Modelagem Matemática Aplicada à Saúde Pública*. Extraído de <http://www.comciencia.br/reportagens/modelagem/mod15.htm>.