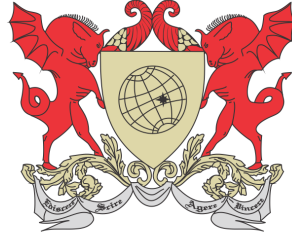


UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



NICOLLY RAMALHO SILVA

MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS SIR, CONTÍNUO
COM ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO COMO
MÉTODO DE CONTROLE EPIDÊMICO

FLORESTAL
MINAS GERAIS – BRASIL
2018

NICOLLY RAMALHO SILVA

**MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS SIR, CONTÍNUO COM
ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO COMO MÉTODO DE
CONTROLE EPIDÊMICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Curso de Licenciatura em Matemática, para obter o diploma de Licenciado em Matemática.

FLORESTAL
MINAS GERAIS – BRASIL
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Copie o arquivo

`ficha_catalografica.pdf`

fornecido pela UFV para a pasta do trabalho e a ficha catalográfica será automaticamente incluída aqui.

NICOLLY RAMALHO SILVA

**MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS SIR, CONTÍNUO COM
ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO COMO MÉTODO DE
CONTROLE EPIDÊMICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Curso de Licenciatura em Matemática, para obter o diploma de Licenciado em Matemática.

APROVADA: 17 de dezembro de 2018.

Luiz Gustavo Perona Araújo

Luis Alberto D'Afonseca

Hassan Najafi Alishah

Mehran Sabeti
(Orientador)

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, minha maior inspiração e referencial, permitindo que tudo isso acontecesse, me dando força e sabedoria para enfrentar todos os obstáculos, não só nesse momento universitário mas ao longo de toda minha vida.

Aos meus amados pais, Waldirane Cunha Silva e Ildo Celso Ramalho Costa, que nunca mediram esforços para me ajudar, vocês são meus maiores incentivadores! Aos meus três irmãos, Larissa, Isabella e João Miguel, pelo incentivo, admiração e por me verem como um exemplo para vocês. Lessandro, meu namorado, pelo amor, carinho e cumplicidade durante minha graduação, essa vitória é nossa meu amor!

O professor Mehran Sabeti, que além orientador de monografia e projetos de pesquisa é um amigo e uma referência de professor. Obrigada por toda atenção e paciência! Agradeço também à todos os professores do corpo docente da Matemática da UFV- Florestal, vocês me ensinaram muito durante esses quatro anos, os admiro muito!

Meus agradecimentos à todos meus amigos, que tornam meus dias mais doces, mesmo alguns não estando presentes, não é Ingrid, Luanna e Naiara!?

A todos muito obrigada!

Lista de Símbolos

Símbolos e notações utilizadas neste trabalho:

λ taxa de infecção, proporcional à taxa de contato e a probabilidade de haver infecção em cada contato;

λ_1 taxa de contato;

β taxa de recuperação;

ϕ probabilidade de infecção de um indivíduo suscetível se infectar ao entrar em contato com um indivíduo infectado;

δ coeficiente de transição;

η taxa de natalidade/mortalidade;

R_0 razão de reprodutibilidade basal;

R número (proporção) de indivíduos recuperados de uma doença em determinada população;

S número (proporção) de indivíduos suscetíveis à uma doença em determinada população;

I número (proporção) de indivíduos infectado com uma doença em determinada população;

T população (proporção) total de indivíduos;

Resumo

SILVA, Nicolly Ramalho, Lic., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2018. **Modelos Epidemiológicos SIR, Contínuo com Estratégias de Vacinação como Método de Controle Epidêmico.** Orientador: Mehran Sabeti.

O estudo de doenças infecciosas é muito importante para que se encontre medidas preventivas, de controle e até mesmo erradicação de doenças. Neste trabalho estudamos a aplicação da dinâmica de vacinação nos modelos matemáticos epidemiológicos contínuos SIR, baseando-se na divisão da população em compartimentos: saudáveis, infectados e recuperados, em que cada população é descrita por uma equação diferencial não linear de primeira ordem. Realizou-se uma análise qualitativa das equações diferenciais desse modelo, através da observação da estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema, reinterpretando esses resultados biologicamente.

Abstract

SILVA, Nicolly Ramalho, Universidade Federal de Viçosa, December, 2018. **SIR Epidemiological Models, Continuous with Vaccination Strategies as Method of Epidemic Control.** Adviser: Mehran Sabeti.

The study of infectious diseases is very important so that preventive measures, control and even disease eradication can be found. In this work we study the applications of the vaccination dynamics in the epidemiological mathematical models continuous SIR, based on the division of the population into compartments: healthy, infected and recovered, in which each population is described by a first-order nonlinear differential equation. A qualitative analysis of the differential equations of this model was carried out by observing the stability of the equilibrium points of the system, reinterpreting these results biologically.

Sumário

1	Introdução	1
2	Modelagem Matemática no Estudo de Epidemias	2
2.1	Conceitos Básicos de Epidemiologia	2
2.2	Epidemiologias Matemáticas	3
2.3	Breve Histórico da Epidemiologia	6
2.4	Vacinação	8
2.4.1	Vacinação no Brasil	10
2.4.2	Vacinação como estratégia de controle epidêmico	10
2.5	Modelos Epidemiológicos	11
2.6	Conceitos Biomatemáticos	14
2.7	Reprodutibilidade Basal	17
3	Modelo SIR Simples	19
3.1	Hipóteses para o Modelo SIR	19
3.2	Modelo SIR simples com tempo contínuo	20
3.2.1	Pontos de equilíbrio do modelo SIR simples	21
3.3	Aproximações Lineares de Sistemas Não Lineares	23
3.4	Simulações Numéricas do Modelo SIR Simples	28
4	Modelo SIR com vacinação constante	32
4.1	Modelo SIR com vacinação constante	32
4.1.1	Pontos de equilíbrio do modelo SIR com vacinação constante	33
4.2	Simulações Numéricas para o Modelo SIR com campanha de vacinação constante	40
5	Modelo SIR com campanha de vacinação em pulsos	44
6	Conclusões	50

Introdução

A Matemática Aplicada é um ramo da Matemática caracterizada por utilizar conhecimentos dessa área em outros domínios, contribuindo para o avanço em vários campos como a Física, a Química, a Biologia e a Astrofísica entre outros [4]. Conjectura-se que todas ciências são empíricas e teóricas ao mesmo tempo, pois é através da busca de verdades a partir de indicações empíricas que se busca uma lei de formação, ou seja, uma formulação de problemas e hipótese que serão testados e avaliados, tornando-se então um conhecimento científico [4]. Partindo desse pressuposto podemos definir Modelo Matemático um conjunto de símbolos e linguagens matemáticas que representam um objeto ou fato estudado; observamos o potencial da modelagem matemática para a ciência e para solução de situações problemas do cotidiano social.

Há muito tempo, uma das maiores apreensões da humanidade são as doenças infecciosas, em geral as doenças que causam grande número de mortos. A partir da descoberta dessas doenças infecciosas começou um estudo sobre suas características, afim de aplicar medidas de controle; a modelagem matemática em Epidemiologia é um instrumento que auxilia neste processo [10].

Neste estudo foi analisado a dinâmica de vacinação nos modelos matemáticos epidemiológicos SIR em tempo contínuo, em que a população é dividida em compartimentos: sadios, infectados e recuperados; sendo cada um desses compartimentos descritos uma equação diferencial ordinária. O objetivo é descrever o comportamento de cada população ao longo do tempo através de análises qualitativas do sistema de equações diferenciais, em que trataremos de estabilidades dos pontos de equilíbrio. Estudamos três modelos matemáticos SIR: com dinâmica vital e sem campanha de vacinação, com campanha de vacinação constante e, por fim, com campanha da vacinação em pulso. Realizado o estudo de cada modelo, é feito uma apanhado geral sobre os resultados obtidos e quais implicações cada um reflete na sociedade.

Modelagem Matemática no Estudo de Epidemias

Nesse capítulo apresentamos alguns conceitos básicos sobre epidemiologia, que auxiliarão na compreensão do trabalho. Relatamos um breve histórico da origem da Epidemiologia Matemática e da Vacinação, posteriormente comentamos sobre alguns modelos matemáticos epidemiológicos clássicos, como o SI(Suscetível-Infetado), SIS(Suscetível-Infetado-Suscetível) e SIR(Suscetível-Infetado-Recuperado), sendo este último nosso objetivo de estudo.

2.1 Conceitos Básicos de Epidemiologia

Epidemia é considerada um fenômeno que altera uma ou mais características de um grupo significativo de pessoas, e essas alterações comumente relacionam-se a doenças, portanto os vírus, bactérias ou outros microrganismos são os responsáveis pelas epidemias.

Os surtos de doenças estão presentes desde início da história da sociedade, porém, é no período de transição do Feudalismo para o Mercantilismo em que as epidemias com altos índices de mortalidade surgem. Um exemplo de epidemia devastadora foi a Peste Negra do século XIV, atingindo países europeus. Esses surtos diferem em suas características das não epidemias, pois uma doença ser ou não epidêmica não diz respeito apenas as características desta enfermidade, mas relação com um conjunto de circunstâncias que existem em um lugar, e em um tempo determinado. Assim através de estudos dessas patologias, verificou-se que para haver epidemia existiam causas sociais, econômicas e políticas maiores que implicações biológicas e físicas. Dessa maneira esses surtos epidêmicos podem ser considerados como uma manifestação de desarranjos sociais e culturais, apontando falhas no âmbito político e social, e afetando principalmente as minorias sociais. Com isso, são necessárias medidas de intervenção de epidemias.

Os indivíduos são considerados como entidades únicas, por exemplo pode-se citar os seres humanos, os animais e também é possível que essas entidades sejam seres

não vivos, como máquinas e computadores. A interação desses indivíduos com o meio é chamada de Sistema Epidemiológico. A palavra Epidemiologia origina-se do grego, significa: estudo sobre população, sendo considerada uma ciência que estuda de forma quantitativa os fenômenos de doenças nas populações humanas, considerando os fatores determinantes e que condicionam as doenças, dessa maneira estuda a natureza, as causas, o controle, a frequência e o padrão dos eventos que envolvem o processo saúde-doença em uma dada população. A Epidemiologia nos dois últimos séculos, XX e XXI, respectivamente, avançou de forma significativa, graças aos progressos em algumas áreas biológicas, como biologia celular, biologia molecular imunologia dentre outras. Esse avanço é notório na Europa e na América do Norte, onde houve uma diminuição nas taxas de mortalidade e o aumento da expectativa de vida, que era de 25-30 em 1700, e passou para 70-75 anos a partir de 1970 [3].

Devido à importância desse assunto, surgiu dentro dessa ciência uma área denominada Epidemiologia Matemática, em que vários pesquisadores vêm desenvolvendo estudos e modelos matemáticos que descrevam as epidemias, de forma a contribuir para compreensão e controle das doenças-infecciosas.

2.2 Epidemiologias Matemáticas

Quando uma doença se espalha muito rápido em um curto período de tempo, ela recebe o nome de Epidemia. As epidemias são uma das grandes preocupações da população desde a Antiguidade. Pode-se destacar uma doença que causou um grande impacto em um determinado período da história: Peste Negra, sendo uma das maiores epidemias já registradas, que atingiu um terço da população europeia do século XIV. Outros exemplos de epidemias que ocorreram no mundo e causaram muitos desastres são: Cólera, Sarampo, Tuberculose, Varíola, Gripe Espanhola, dentre outras.

A partir da ocorrência de eventos epidêmicos, começaram a surgir estudos sobre as características dessas doenças, as formas de contaminação e também sobre o controle das mesmas. Sendo assim, surgiu como ferramenta para este estudo a Modelagem Matemática. Esta baseia-se em descrever situações reais matematicamente, através de modelos matemáticos, e depois de feita uma análise desses modelos, é possível reinterpretar os resultados e aplica-los na situação real; dessa maneira pode se obter informações de grande relevância sobre determinada doença.

A área da Epidemiologia denominada modelagem matemática em Epidemiologia atém-se a descrever quantitativamente os fenômenos epidêmicos através de equações que relaciona a interação da população com o ambiente, e a partir desse estudo fornecer dados epidemiológicos e estatísticos sobre os parâmetros envolvidos, como exemplo a taxa de contato, força de infecção e reprodutibilidade basal[15]. Esta área é de grande importância, pois quanto mais se sabe das características das doenças epidêmicas, mais realísticos são os modelos matemáticos e assim haverá resultados eficazes para impedir a transmissão e até para realização de procedimentos preventivos, como por exemplo, campanhas de vacinação.

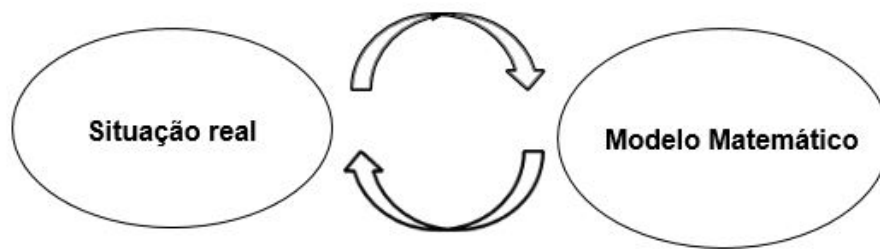


Figura 2.1: Formulação de modelos matemáticos

Os principais termos epidemiológicos utilizados nesta monografia são:

Hospedeiro: é o homem ou outro animal vivo, inclusive aves e artrópodes, que oferece, em condições naturais, subsistência ou alojamento a um agente infeccioso.

Infecção: é caracterizada por uma invasão ao organismo por microrganismos estrangeiros, desenvolvendo-se e multiplicando podendo causar ou não doenças. A invasão no organismo vivo desencadeia no hospedeiro uma série de reações no sistema imunológico.

Epidemia: é a alteração de uma ou mais características em um número significativo de indivíduos de uma população.

Incidência: medidas de frequência de ocorrência novos casos de determinada doença que surgem em uma população em um determinado intervalo de tempo.

Coefficiente de morbidade: Medida de ocorrência da doença em uma população, em um determinado local e durante um intervalo de tempo específico.

Imunidade: é o estado de resistência, geralmente associado à presença de anticorpos que possuem ação específica sobre o microrganismo responsável por determinada doença infecciosa ou sobre suas toxinas.

Coefficiente de mortalidade: Medida da ocorrência de óbitos em uma população durante um intervalo de tempo específico. Neste estudo considera os obtidos por todas as causas, dessa maneira o coeficiente de mortalidade é também chamado de taxa de mortalidade.

Período de Incubação: Intervalo de tempo entre o momento de infecção e o aparecimento dos primeiros sintomas de doença no hospedeiro.

Período latente: Período na evolução clínica de uma doença parasitária, no qual o vírus replica-se no interior das células do indivíduo que foram parasitadas. Compreende-se como o momento de infecção e a existência material de infecção no organismo do indivíduo suscetível, que ainda não apresenta sintomas da doença.

Período de Infecção: período posterior ao período de incubação no qual o indivíduo infectado é capaz de infectar um hospedeiro suscetível.

Removido/ Recuperado: o indivíduo retirado da interação suscetível- infectado a partir da recuperação, com imunidade temporária ou permanente, por isolamento, até obter a cura e a imunidade, ou então por morte.

Suscetível: Hospedeiro que não possui resistência suficiente contra um determinado agente patógeno, que o proteja da doença caso entre em contato com tal agente, podendo assim se tornar infectado.

Taxa de contato: medida da ocorrência de encontro entre indivíduos suscetíveis e infectados.

Transmissão: procedimento pelo qual um vírus passa de uma fonte de infecção para um novo hospedeiro.

Vacina: Preparação contendo microrganismos vivos, mortos ou frações deles, são aplicadas nos indivíduos com a finalidade de induzir a imunidade contra a determinada doença.

Transmissão direta (contágio): mecanismo de transferência de um determinado agente causador (vírus, protozoários, bactérias, etc.), sem interferência de veículos.

Transmissão indireta: mecanismo de transferência de um determinado agente causador por meio de um veículo ou hospedeiro intermediário. Levando o agente infeccioso percorrer toda ou parte da distância que separa o indivíduo infectado do suscetível.

Viremia: presença de vírus no sangue.

2.3 Breve Histórico da Epidemiologia

Devido as consequências desastrosas causadas pelas epidemias na população, principalmente a mortalidade humana, surgiu o interesse pelo estudo. O primeiro registro encontra-se na obra Epidemia de Hipócrates (458-377 a.C). Neste estudo, Hipócrates analisou a doença, relacionando o indivíduo com o ambiente.

Um marco da utilização da matemática como ferramenta de estudo e de compreensão das doenças infecciosas foi o trabalho realizado por Daniel Bernoulli (1700-1782) intitulado: “Essai d’ une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite verole, et des avantages de l’inoculation pour la prevenir”: “Teste de uma nova análise da mortalidade causada pela varíola, e vantagens da inoculação para preveni-la”. Esta obra foi publicada em 1760, sendo este estudo uma nova análise da mortalidade causada pela varíola, e dos benefícios da inoculação para prevenir a doença; dessa maneira o maior objetivo de Bernoulli era de influenciar a política de saúde pública.

Quem primeiro utilizou modelos matemáticos para concepção de um processo foi o economista e demógrafo inglês Thomas Robert Malthus (1766- 1834), publicando em 1798 o livro “Um ensaio sobre o princípio da população na medida em que afeta o melhoramento futuro da sociedade, com notas sobre especulação de Mr. Godwin, M. Condorcet e outros escritores”, escrevendo sobre o futuro da humanidade e o crescimento populacional através da utilização de modelos matemáticos, afirmando que populações humanas tem seu crescimento descrito por progressão geométrica. Neste modelo, Malthus estabeleceu que a capacidade de crescimento da população é indefinidamente maior que a capacidade da terra de produzir alimento; vinculado a isto estão os problemas centrais estudados por ele: crescimento da população, os meios de subsistência e as causas da pobreza em plena Revolução Industrial. Passados quase 110 anos, os cientistas W.H.Hamer e Sir Ronald Ross investigaram a transmissão de doenças infecciosas a partir de simples modelos matemáticos.

W.H.Hamer, em 1906, postulou que o desenvolvi-

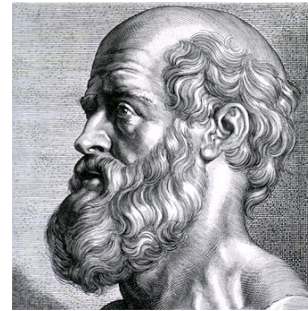


Figura 2.2: Hipócrates.



Figura 2.3: Bernoulli.



Figura 2.4: Thomas Malthus.



Figura 2.5: Ronal Ross.

mento de uma epidemia está vinculada a fatores como o número de indivíduos não infectados (suscetíveis), o número de infectados e a taxa de contato dos suscetíveis e infectados. Esses conceitos resultaram em um dos termos mais importantes em epidemiologia matemática, conhecido com princípio de ação de massa. Este princípio afirma que a taxa de transmissão da doença é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis e infectados, e originalmente foi formulado em um modelo com tempo discreto, porém Ronald Ross mudou-o para o modelo de malária com tempo contínuo. A diferença entre o tempo contínuo e discreto em resumo diz respeito a variação de um tempo para outro, ou seja, se obedece as leis de continuidade ou se trata de variações de tempo em intervalos específicos (tempo discreto).

Ronald Ross durante seu estudo sobre a dinâmica de transmissão da malária elaborou a hipótese de que existia um valor limite de densidade de mosquitos abaixo do valor no qual ocorreria a extinção natural da malária. Essa hipótese pode ter sido a precursora do Teorema do Limiar, proposto por Kermack (1898-1970) e McKendrick (1876-1943) em 1927, que diz que há uma densidade crítica de indivíduos suscetíveis, abaixo do qual a introdução de casos infecciosos em uma comunidade não provoca uma epidemia. Os fatores que tal densidade limiar depende são infectividade, recuperação da doença e taxa de mortalidade relativa à doença. Soper (1893-1977), em 1929, aprofundou no estudo da periodicidade das epidemias embasado nas teorias de Ross e Hamer.

Em meados da década de 30 do século XX, Kermack e McKendrick publicaram artigos nos quais relataram a dinâmica de transmissão de uma doença através de sistema de equações diferenciais, e introduziram também matematicamente o conceito de vacinação e imunidade. Este trabalho demonstrou que não é necessário a erradicação total da doença para a controle da doença, ou seja, basta serem aplicadas medidas em um determinado percentual da população. Essa teoria foi aplicada para extinguir a varíola, em 1970: a vacinação de aproximadamente 80 por cento de toda população mundial foi suficiente para a erradicação do vírus.

Outros estudos foram acrescentados ao longo do tempo, em destaque pode-se citar o trabalho realizado por Whiter em 1955, que estendeu a teoria do valor limiar a partir da extensão desse conceito para modelos determinísticos mais complexos. Em 1986, Anderson e May mostraram o quão importante é a heterogeneidade na transmissão das infecções no trabalho denominado “The invasion, persistence and spread of



Figura 2.6: McKendrick.

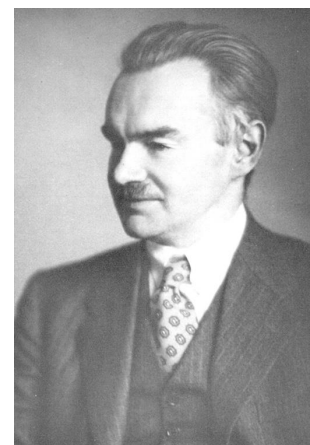


Figura 2.7: Kermack.

infectious diseases within animal and plant communities”: “A invasão, persistência e disseminação de doenças infecciosas em comunidades de animais e plantas”, marcando avanços significativos na Epidemiologia Matemática.

2.4 Vacinação

As doenças infecciosas podem causar grandes desastres sociais, portanto um dos objetivos dos pesquisadores de epidemias é buscar ferramentas para controlar a propagação da infecção, com intuito de erradicar a doença. Assim, a vacinação serve como método de controle de epidemias.

A origem da vacinação se deu através de uma grande epidemia que acometeu vários países, conhecida como varíola. A varíola foi a primeira doença infecciosa que foi erradicada com a vacinação; segundo o Ministério da Saúde [13]. No século XVIII, cerca de sessenta milhões de pessoas foram vítimas da varíola apenas na Europa. Essa doença viral era altamente contagiosa, caracterizada por febre, vômitos, dores nas costas, fadiga severa, deixando cicatrizes pelo corpo e em muitos casos levando os indivíduos infectados à óbito. A partir desses grandes desastres provocados pela varíola, países do Ocidente buscaram maneiras para controlar essa situação e foi através da esposa do embaixador inglês de Constantinopla, lady Montagu, também infectada pela varíola, que utilizou em seus filhos uma prática conhecida como “variolização” já utilizada a mil anos no Oriente [13]. Essa prática consistia em retirar um pequeno tumor da pele de pessoas infectadas e inserir na pele de pessoas sãs; com essa prática, as pessoas adquiriam de forma mais branda a doença, porém em muitas situações apareciam cicatrizes no rosto e corpo das pessoas que se submetiam à tais práticas. A partir da prática realizada por Montagu, no século XVIII a variolização se estendeu por todo o Ocidente. Em 1749 nasceu em Berkeley, Inglaterra, o homem que revolucionou a vacinação: Edward Jenner, que quando criança foi acometido pela varíola e passou pelo processo de variolização, e este procedimento o chamou muito atenção, e quando adulto decidiu estudar medicina. Na região de Berkeley, frequentemente o gado era acometido com uma doença com características muito semelhantes a varíola nome originário de cowpox (varíola bovina) e era observado que as pessoas que adquiriam essa doença ficavam protegidas da varíola humana (smallpox).

Edward curioso com o fato de pessoas que contraíam a varíola bovina não contraírem a varíola humana, estudou e observou vários casos por muitos anos, até que em maio de 1796, realizou sua primeira experiência humana. Sara Nelmes havia contraído a varíola bovina, pois ordenhava vacas doentes, dessa maneira o médico Edward extraiu o pus da mão de Sara e introduziu no braço de um menino de apenas oito anos, chamado Jacobo Phipps, que contraiu a doença de forma branda [13]. Passadas seis semanas de tal experiência, o médico introduziu desta vez o pus da varíola humana no garoto, e percebeu que Jacobo não contraiu a doença, a partir dessa descoberta, Edward Jenner realizou mais três experiências bem sucedidas, e então comunicou 1798 ao Royal Society, de Londres, em que era membro. No primeiro momento a descoberta de Edward sofreu resistência e por isso ele publicou por conta própria sua descoberta, que ao longo do tempo se difundiu por todo mundo

e cerca de duzentos anos depois de sua publicação a Organização Mundial da Saúde declarou a erradicação da varíola no planeta Terra. Foi a partir da erradicação da varíola, que o método descoberto por Edward recebeu o nome de vacina, que é utilizado em todos os idiomas, originado da palavra varíola. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, vacina pode ser definida como substância biológica preparada a partir de vírus ou bactérias que causam doenças infecciosas, de forma que esses microrganismos são enfraquecidos e se tornam incapazes de provocar a doença. São introduzidas quantidades específicas de microrganismos no organismo humano na forma de vacina, afim de que se produza anticorpos que eliminem esses vírus e bactérias tornando indivíduo imune a determinada doença humana. Na figura 2.8 mostra as propagandas de vacinação contra a varíola na Somália, demonstrando o incetivo da Organização Mundial da Saúde em imunizar a população.



Figura 2.8: Erradicação da Varíola na Somália. Depois da descoberta da vacinação em 1796, ela se espalhou por todo o mundo ao longo das décadas. Porém apesar dessa disseminação da imunização, a epidemia variólica permaneceu em várias áreas, sendo endêmica no sul da América, na África, na Índia e na Indonésia em 1996. Mas depois que o programa de erradicação da varíola da Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou, a incidência da doença diminuiu constantemente até a erradicação. [“Reprinted from Centers for Disease Control HHS Publication No. JCDC) 87-8400”, by Herbert W. Hethcote, figur 8, p. 614, 2000][7].

2.4.1 Vacinação no Brasil

No Brasil também houve casos de varíola, sendo trazida pelos portugueses e africanos no período de colonização. Desde o século XVIII já havia a vacinação no território brasileiro, porém não era bem praticada e também havia grande rejeição da população. Segundo o artigo “Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil” de Gilberto Hochman [8], “[...] No século XIX a doença esteve no auge de surtos, e em 1989, com a instauração da República e a modernização da civilização, iniciou-se o processo de campanhas sanitárias lideradas pelo médico Oswaldo Cruz (fundador do Instituto Oswaldo Cruz), visto que as epidemias de febre amarela e varíola prejudicavam o comércio internacional, a vida econômica e social, a imigração e outros processos civilizatórios”. Em 1904 Oswaldo Cruz apresentou um projeto ao Congresso Nacional que implantasse a obrigatoriedade de vacinação e revacinação, sendo esta aprovada nesse mesmo ano. Essa lei foi um marco na história brasileira e culminou grandes revoltas, em que houve grande resistência da população, essas oposições gerando no Rio de Janeiro “Revolta da Vacina”, porém apesar dessa revolta pouco tempo depois não se registrou casos de resistência, e a partir desse processo a vacinação se intensificou, não apenas de varíola, mas surgiram campanhas de vacinação pública de diversas doenças. Em 1988 com a Constituição Federal que garantiu saúde (e a imunização) com deveres do Estado, fez com que aumentasse a demanda e oferta de vacinas. Atualmente a vacinação é um processo obrigatório, simples e culturalmente aceito, e vê-se a grande necessidade e importância de tal prática.

2.4.2 Vacinação como estratégia de controle epidêmico

A vacinação normalmente é usada como medida preventiva destinada a parcela da população, agindo de forma a imunizar essa parcela, ou seja, fazer com que as pessoas suscetíveis à determinada doença se tornem recuperadas (ímmunes) a ela. Dessa maneira modelar matematicamente as campanhas de vacinação são uma estratégia, pois é possível otimizar os recursos limitados ou apenas gerir de forma mais eficiente essas medidas estratégicas [3]. Os modelos utilizados para descrever a vacinação de uma certa população dependem de vários fatores, em especial das características da epidemia e do hospedeiro. É importante ressaltar, que para a imunidade da doença é necessário conhecer o tipo de parasita, seja ele vírus, bactérias ou protozoários, pois há variações dos padrões epidemiológicos observados para diferentes corpos estranhos ao organismo [3]. Porém não aprofundaremos nesse aspecto neste estudo. Para exemplificar uma doença viral, que além de comum, é um dos tipos de doenças infecciosas mais associadas à mortalidade humana [23], a figura gráfica 2.8 que representa o esquema do aumento de anticorpos virais após a primeira exposição do hospedeiro à infecção, “Ilustração esquemática da ascensão em viremia e anticorpos séricos específicos para antígenos virais após a primeira exposição do hospedeiro à infecção”, Roy M. Anderson e Robert M. May (1992, p. 29)[3].

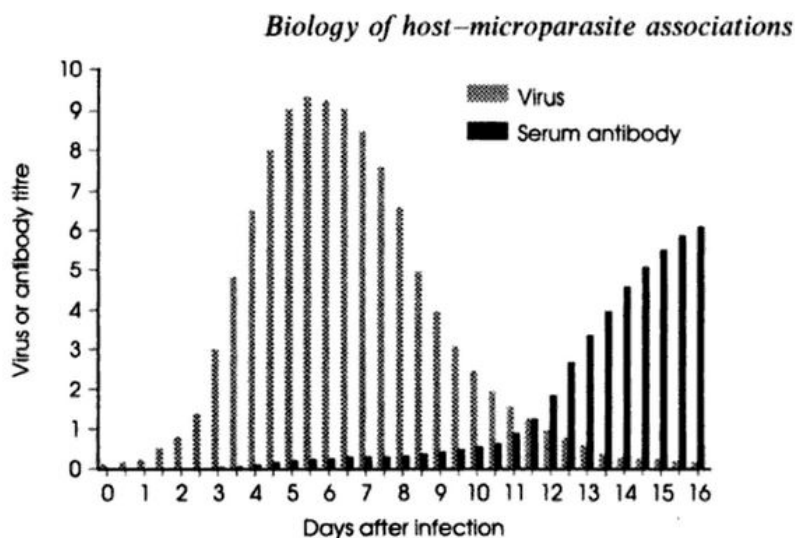


Figura 2.9: Concentração de anticorpos virais em função dos dias após a infecção; observe que neste gráfico estão representados a quantidade de vírus e a quantidade de anticorpos no organismo ao longo do tempo. [OXFORD SCIENCE PUBLICATIONS, "Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control", by Roy M. Anderson e Robert M. May, p.29, 1992] [3].

2.5 Modelos Epidemiológicos

A modelagem matemática, como já tratamos, propõe medidas de erradicação ou controle de doenças, possibilitando descrever quais serão as características das populações envolvidas ao longo do tempo e também com a aplicação de atividades de controle. Nos modelos de epidemiologia matemática as populações são divididas em compartimentos, e cada compartimento representa as características ou propriedades físicas e epidemiológicas em que cada grupo populacional se encontra de acordo com o desenvolvimento da doença [3]. Os compartimentos são disjuntos, ou seja, não é possível a população de um compartimento pertencer a outro, e a soma deles representa a população total. Os compartimentos podem ser classificados como:

- **Suscetíveis.** São os indivíduos que não são imunes a infecção, podendo se tornarem infectados facilmente, caso sejam expostos a ela.
- **Infectados.** Indivíduos que contraíram a doença, podendo transmití-la aos suscetíveis.
- **Recuperados.** Indivíduos que são imunes à doença e, portanto, não influenciam na dinâmica de transmissão da doença.

Para descrever essas populações matematicamente, denotamos por S, I e R, o número de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente. Essas populações variam com o tempo, havendo modelos matemáticos em tempo contínuo e tempo discreto. Modelos de equações diferenciais, sejam normais, atrasados, parciais

ou estocásticos, implicam sobreposição contínua de gerações [9]. Muitas espécies não têm nenhuma sobreposição entre gerações sucessivas e assim o crescimento populacional está em etapas discretas utilizando como ferramenta equações de diferenças [4], um exemplo da aplicação de modelos em tempo discreto é os modelos de produção de coelhos descrito por Leonardo de Pisa, mais conhecido como Fibonacci, que desenvolveu a sequência de Fibonacci muito utilizada em modelos discretos, outra aplicação discreta é em uma cabeça de girassol, sendo possível ver conjuntos de espirais entrelaçadas que emanam do centro (você pode vê-las em pinhas começando na base). O número de espirais varia, mas são sempre um número na Sequência de Fibonacci [9]. Neste estudo trataremos de modelos matemáticos em tempo contínuo, considerando as populações de suscetíveis, infectados e recuperados sendo representadas da seguinte maneira

$$S(t) = S_t, I(t) = I_t, R(t) = R_t \tag{2.1}$$

Em que t representa o tempo em unidades de medida. Sabe-se que a soma desses compartimentos disjuntos representa a população Total de um certo espaço no período de tempo t

$$T(t) = S(t) + I(t) + R(t) \quad \forall t > 0 \tag{2.2}$$

Existem três modelos mais usados em epidemiologia matemática: SI, SIS e SIR; para escolher qual o modelo a ser utilizado é necessário conhecer as características das doenças estudadas para definir em qual modelo cada uma se encaixa. O modelo SI (Suscetível Infectado) é utilizado para descrever doenças em que o indivíduo não pode se tornar imune a infecção e não pode curar-se dela, e então a pessoas que se infectaram com a doença, permanecem infectadas até seu óbito. Um exemplo de doença aplicável a esse modelo é a AIDS.

A figura 2.10 representa a relação do modelo SI em compartimentos, em que λ é a taxa de transmissão da doença, e η a taxa de natalidade/mortalidade:

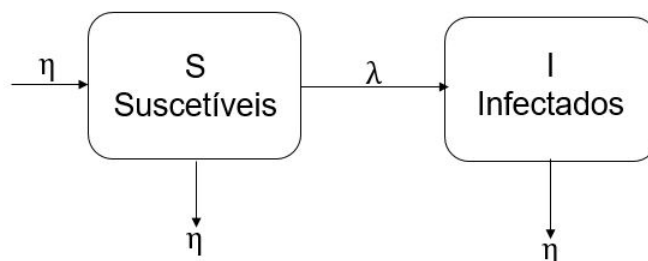


Figura 2.10: Esquema compartimental do modelo SI

O modelo SIS (Suscetível-Infectado-Suscetível) é utilizado para modelar doenças em há recuperação, porém, o não é possível imunizar-se contra essas infecções. Os indivíduos suscetíveis tornam-se infectados após o contato com a infecção de

indivíduos já infectados, e passado um tempo, este indivíduo recupera-se da doença e é suscetível novamente à contraí- lá, ou seja, retorna a o estado de suscetível. São exemplos desse modelo as doenças: Meningite, Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) que são causadas por agentes bacterianos, Dengue, dentre outras.

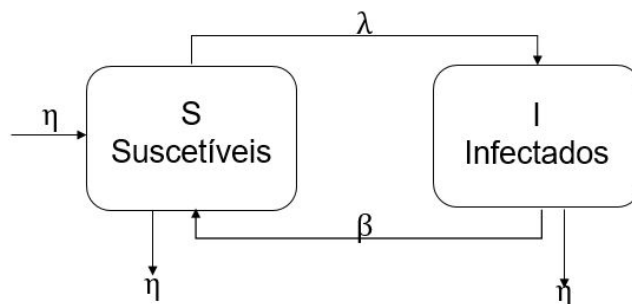


Figura 2.11: Esquema compartimental do modelo SIS

No modelo SIR (Suscetível Infectado Recuperado), as pessoas que contraíram a infecção podem se tornar imunes à ela, e dessa forma se tornando parte da parcela da população recuperada da doença. As doenças caracterizadas pelo modelo SIR, são doenças causadas por agentes virais, tais como Rubéola, Sarampo, Catapora, Poliomenite, etc. Na figura 2.12 é representando a relação compartimental do modelo SIR, em que λ é a taxa de infecção, β é a taxa de recuperação e η a taxa de natalidade/mortalidade.

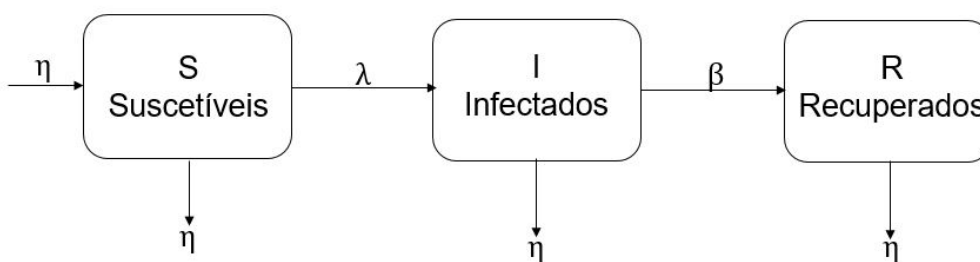


Figura 2.12: Modelo SIR

Nesta monografia, o modelo SIR será estudado e analisado sobre duas perspectivas de vacinação, a vacinação em pulso e a vacinação constante.

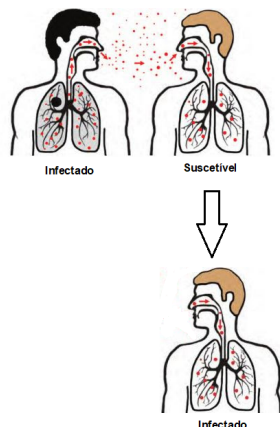
2.6 Conceitos Biomatemáticos

Para descrever o processo de propagação de uma doença de forma matemática são necessários conhecimentos biológicos sobre a interação entre o hospedeiro-parasita. Não existe um modelo matemático que represente de forma fidedignamente as relações entre as populações estudadas, porém frequentemente há avanços nos conhecimentos biológicos e matemáticos, tornando os modelos mais realísticos.

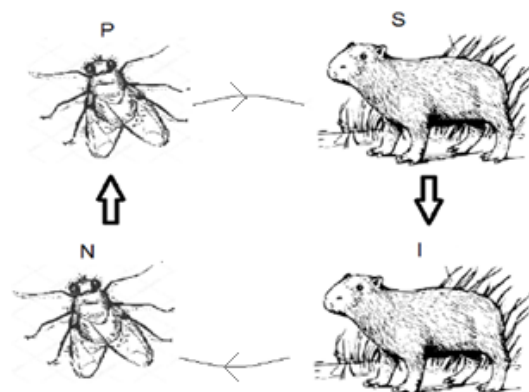
Torna-se indispensável no processo de modelagem matemática o conhecimento de alguns conceitos biológicos. Então, um conceito básico sobre doenças que são causadas por vírus ou bactérias é a forma de transmissão da doença; podendo ser transmitidas por contato físico de forma direta ou indireta, mas o que isso quer dizer? Na transmissão direta o agente infeccioso transmite a doença diretamente para outro hospedeiro através do contato com este, ou pelo ar, nela apenas uma espécie de hospedeiro participa da transmissão por exemplo, gripe, sarampo, AIDS, Conjuntivite, rubéola, caxumba dentre outras. Já as infecções de transmissão indireta, podem ser definidas segundo Nepomuceno [11], o parasita passa através de uma ou mais espécies intermediárias de hospedeiros afim de completar seu ciclo de vida. Exemplos de doenças com transmissão indireta são: dengue, mal das cadeiras, malária, esquistossomose, leishmaniose, febre amarela etc. As figuras 2.13a e 2.13b estão representado um exemplo de cada um dos dois tipos de transmissão de doenças, a de transmissão direta que é aquela em que o indivíduo torna-se infectado ao ter contato direto com o agente infeccioso, por exemplo catapora, e a figura 2.13b representa uma doença de transmissão indireta, ou seja, doenças em que o agente infeccioso necessita de um veículo para sua transmissão; um exemplo desse tipo de doenças é o mal das cadeiras, que é uma doença caracterizada por envolver quatro populações: insetos portadores do patógeno (P), insetos não portadores (N), capivaras Suscetíveis (S) e capivaras infectadas (I); para uma capivara suscetível se tornar infectada, ele deve ter contato com o inseto portador da doença, entrar em contato com uma capivara infectada não implica em infecção; analogamente, para um inseto não portador da doença se contaminar é necessário que entre em contato com uma capivara infectada, isso representa uma transmissão indireta da doença, outro exemplo são aquelas doenças que são transmitidas via área: , por exemplo a doença popular conhecida como gripe suína : H1N1

Quando um indivíduo entra em contato com uma infecção, ele se torna infectado e, portanto, pode transmitir essa infecção para indivíduos suscetíveis a ela. O parâmetro que representa a quantidade de vezes que o indivíduo infectado entra em contato com indivíduos suscetíveis em uma unidade de tempo é chamada de taxa de contato, denotado por λ_1 . A taxa de contato depende de diferentes fatores: tempo e espaço, diversidade genética, o convívio entre os indivíduos e densidade demográfica; quanto mais homogêneo o sistema, mais simples será a taxa de contato, ou seja dependerá de menos parâmetros. Dois pontos significativos descritos pela taxa de contato são:

1. o modo como os indivíduos de uma comunidade estão interagindo entre si;
2. a capacidade de infectividade do vírus;



(a) Representação esquemática da transmissão direta de doenças .



(b) Representa um esquema indireto de transmissão da doença: “Mal das Cadeiras”.

Considerando a probabilidade ϕ de haver infecção em uma população concebida, que juntamente com a taxa de contato (transmissão) vão servir como parâmetros para estimar a capacidade de infecção, que representa quantitativamente a possibilidade de indivíduos infectados pela doença contaminarem os indivíduos suscetíveis à ela. Essa capacidade de infecção é dada por $\phi\lambda_1$, mas como os infectados não podem infectar outros indivíduos a não ser os suscetíveis, a capacidade de infecção pode ser expressa em função da porcentagem de indivíduos suscetíveis da população total

$$\phi\lambda_1 \frac{S}{T} \tag{2.3}$$

T representa a população total, que é a soma das populações de suscetíveis, infectado e recuperados

$$T = S + I + R \tag{2.4}$$

Essa expressão 2.3 é chamada razão de infecção, e o número de novos infectados em função do tempo é dado pela expressão

$$I_n = \phi_t \lambda_1 \frac{S(t)}{T(t)} I(t) \tag{2.5}$$

Quando a taxa de contato é proporcional a população total, $\lambda_1 = kT$, com $k \in \mathbb{R}_+$, obtemos a taxa de incidência da seguinte forma

$$\delta S(t) I(t) \tag{2.6}$$

em que $\delta = \phi k$ é chamado coeficiente de transição. Esse parâmetro é mais representativo que a razão de infecção, pois se a população total aumentar, a número de contatos também aumentará, e analogamente se a população diminuir, implica em

um contato menor entre indivíduos, logo a taxa de contato também diminuirá pelo fato de ser diretamente proporcional a população T . Já quando a taxa de contato é constante, isto é $kT = k_2, k_2 \in \mathbb{R}_+$ a incidência será dada por:

$$\frac{\lambda SI}{T} \tag{2.7}$$

em que $\lambda = \phi k_2$ é chamada incidência padrão.

É importante observar que este modelo pressupõe que a população está uniformemente distribuída, ou seja, todo o indivíduo suscetível tem a mesma probabilidade de se infectar. Neste estudo para facilitar os cálculos consideraremos além da homogeneidade da população, a não existência do processo de migração e a constância da taxa de contato, portanto o número de novos indivíduos infectados será descrito pela equação 2.7.

2.7 Reprodutibilidade Basal

Muitos parâmetros (características da população) epidemiológicos e demográficos, tais como taxas de nascimento e mortalidade, taxa de recuperação, podem ser medidos diretamente por estudos específicos, porém existem parâmetros para os quais não é possível realizar medições de forma direta, pois dependem de outros fatores para estimá-los. Um exemplo de parâmetro que não pode ser medido diretamente é o parâmetro de transmissão, pois combina fatores biológicos, sociais e de meio ambiente, sendo assim, a transmissão comumente é encontrada através da medida de outros parâmetros [5].

Outra característica populacional importantíssima de se determinar em epidemiologia é a reprodutibilidade basal, sendo definido como o número que representa os casos secundários gerados a partir de um caso primário que um indivíduo infectado produz durante todo o seu período de infecção entre uma população completamente suscetível [15]. Em outras palavras, a reprodutibilidade basal diz sobre a capacidade intrínseca que o patógeno tem de invadir e se estabelecer em uma comunidade [5]. A simbologia que utilizaremos para representar a reprodutibilidade basal será R_0 .

O surgimento teórico do parâmetro R_0 , também conhecido como valor limiar, se deu em 1927 a partir de estudos realizados pelos pesquisadores britânicos Kermack e McKendric. Para realizar campanhas de vacinação, é de extrema importância o conhecimento de R_0 , pelo fato de ser utilizado no cálculo da proporção mínima de infectados para que ocorra a aplicação da campanha de vacinação, que tem por objetivo reduzir ou erradicar a doença. O parâmetro R_0 não pode ser obtido experimentalmente, pois é uma combinação de fatores que influenciam na transmissão da doença, logo pode ser chamado de parâmetro virtual, entretanto é possível expressar a reprodutibilidade basal (R_0) matematicamente.

Não existe um método exclusivo para determinar R_0 , sendo determinado para cada modelo de doença infecciosa e pode ser estimado em termos biológicos. Um fator relevante para determinar a reprodutibilidade basal é a forma considerada para a força de infecção λ e, por consequência a taxa de contato; ou seja, é o número médio de contatos de um indivíduo infeccioso (λ) em unidade do tempo, com indivíduos de todas as classes (S,I,R) da população. A unidade de tempo a ser adotada será a que mais se adéqua ao modelo, podendo ser dia, mês, ano, etc, desde que não ocorra mudanças significativas no tamanho da população, alterando assim λ e I nesse período. Além da taxa de contato, outros fatores que influenciam diretamente na expressão da reprodutibilidade são: as taxas de mortalidade (η) e recuperação (β). Se a taxa de mortalidade for alta, implica que os indivíduos não permanecerão muito tempo no período de infecção pois assim que contraírem a doença eles vão à óbito e, com isso o tempo médio do estado infeccioso será curto. Entretanto se caso tenha uma alta taxa de recuperação, período de infecção será mais longo, pois ter uma alta taxa de recuperação implica diretamente na baixa mortalidade. Dessa maneira, podemos definir o período médio de infecção como

$$\text{período médio de infecção} = \frac{1}{\eta + \beta} \quad (2.8)$$

Para saber qual o número médio de contatos de um indivíduo infeccioso 2.8, é necessário multiplicar a equação por λ , pois R_0 é diretamente proporcional à taxa de infecção λ , assim obtemos

$$R_0 = \frac{\lambda}{\eta + \beta} \quad (2.9)$$

A reprodutibilidade basal R_0 tem muita relevância na epidemiologia, pois através deste parâmetro é possível determinar dados cruciais para o estudo da doença. Através do R_0 é possível medir a velocidade inicial de crescimento de uma epidemia em um determinada população. Pode-se mostrar que um parasita é capaz de invadir e estabelecer-se em uma população de hospedeiros quando $R_0 > 1$, isso será feito na próxima sessão através da análise matemática do sistemas de equações diferenciais de primeira ordem que representa a variação das populações no tempo. Biologicamente $R_0 > 1$ diz que cada indivíduo infectado tem a capacidade de infectar mais de um indivíduo suscetível, e portanto há chances de haver epidemia na população. Quando isso acontece é necessário que as autoridades reajam com alguma medida preventiva, como por exemplo campanhas de vacinação. Quando $R_0 < 1$, a propagação da doença é uma lenta e, isso provoca a erradicação natural ao longo do tempo, podendo não ser necessárias medidas de controle. Na figura 2.14 apresenta alguns valores de R_0 para certas doenças que já acometeram alguns países ao longo do tempo

Infecção	Localização	tempo	R_0
Sarampo	Inglaterra e País de Gales	1956-68	13
Sarampo	EUA (Vários lugares)	1910-30	12-13
Catapora	EUA (Vários lugares)	1913-21	9-10
Difteria	EUA (Vários lugares)	1910-47	4-6
Caxumba	EUA (Vários lugares)	1912-16	4-7

Figura 2.14: Valores médios de contatos de um indivíduo infeccioso (R_0) com algumas doenças humanas, com suas correspondentes localidades e período (anos). Roberty M.May (1983, apud SABET, 2011, p.29).

Modelo SIR Simples

Apresentaremos o modelo SIR (Suscetível-Infetado-Recuperado) simples em tempo contínuo com dinâmica vital, ou seja seu ciclo de vida, incluindo as interações entre as populações de cada compartimento. Dividimos a população em três compartimentos Suscetíveis (S), Infetados (I) e Recuperados (R).

3.1 Hipóteses para o Modelo SIR

Utilizamos o modelo SIR simples com dinâmica vital para representar uma doença em que a recuperação implica na imunidade da doença [2]. Muitas doenças se encaixam neste modelo matemático, por exemplo sarampo, rubéola, varicela, cólera e outras, pois ou a pessoa vai à óbito com a infecção, ou ela se recupera criando imunidade permanente à doença.

Para a formulação dos três modelos visto neste estudo é necessário definir as seguintes hipóteses [15].

- Todos os indivíduos nascem suscetíveis. Isso significa que não é possível a transmissão de anticorpos maternos para o feto, assim todo recém-nascido nasce suscetível a doença.
- O tamanho da população é constante, portanto consideramos as taxas de natalidade e mortalidade iguais. Essas taxas são representadas por η , sendo que $0 < \eta < 1$, então o número de indivíduos que nascem e morrem suscetíveis, infetados e recuperados são descritos respectivamente por ηS , ηI e ηR .
- Os infetados que se recuperaram ganham imunidade.
- Consideramos a interação entre os indivíduos de forma homogênea, ou seja o padrão de espaçamento entre os indivíduos de uma população é igual, em outras palavras a dispersão populacional é uniforme.
- A população se espalha em um ambiente fechado, não havendo emigração ou imigração.

3.2 Modelo SIR simples com tempo contínuo

Neste modelo utilizaremos os parâmetros η , λ e β que representam respectivamente taxa de natalidade/mortalidade, taxa de transmissão (infecção) da doença e taxa de recuperação. Para formulação do modelo consideramos que os parâmetros η e β

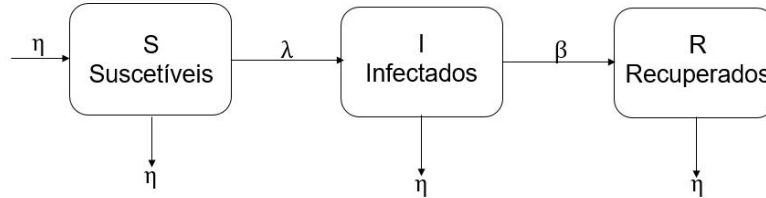


Figura 3.1: Esquema compartimental do modelo SIR simples com dinâmica vital.

assumem valores diferentes de 0 ou 1, pois o modelo é trivial nestes casos: se $\eta = 0$ significa que não haverá nascimento ou mortalidade dos indivíduos da população, então ao longo todo tempo todo indivíduo que era suscetível se tornaria infectado e posteriormente recuperado [2], se $\beta = 0$ significa que não recuperação dos indivíduos e se $\beta = 1$ significa que todo indivíduo que se infectar irá se recuperar, ou seja, $\eta I = 0$. Assim os parâmetro terão valor entre 0 e 1, $0 < \eta, \beta < 1$.

A partir das hipóteses do modelo modelo SIR com dinâmica vital em tempo contínuo, obtemos o seguinte modelo matemático representado pelo sistema de equações diferenciais autônomo não linear[15]:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \eta T - \frac{\lambda IS}{T} - \eta S \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\lambda IS}{T} - \eta I - \beta I \\ \frac{dR}{dt} = \beta I - \eta R \end{cases} \quad (3.1)$$

onde $T(t)$, $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ representam respectivamente o número total de indivíduos, indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados.

No modelo matemático proposto, a população total é considerada constante ao longo do tempo, ou seja $\frac{dT}{dt} = 0$. Então, como o esquema compartimental do modelo SIR, com a populacional total $T(t)$, representa as quantidade reais de indivíduos, para simplificar o estudo do modelo, normalizamos a população total $T(t)$ para unidade, ou seja;

$$S(t) + I(t) + R(t) = T(t) = 1 \quad (3.2)$$

obtemos então um sistema de equações mais simplificado:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \eta - \lambda IS - \eta S \\ \frac{dI}{dt} = \lambda IS - \eta I - \beta I \\ \frac{dR}{dt} = \beta I - \eta R \end{cases} \quad (3.3)$$

Além disso, podemos descrever a população dos recuperados $R(t)$ em função das outras duas variáveis, e assim reduzindo o sistema a duas equações, pois

$$R(t) = 1 - S(t) - I(t) \quad (3.4)$$

3.2.1 Pontos de equilíbrio do modelo SIR simples

Nem sempre é possível estabelecer as soluções de equações diferenciais, por essa razão é interessante a realização de um estudo qualitativo dessas equações, sem que de fato resolvê-las. Uma maneira de realizar essa análise é a partir da estabilidade dos pontos de equilíbrio das equações diferenciais, verificando então o comportamento das trajetórias do sistema em uma vizinhança de um ponto crítico (equilíbrio). Matematicamente ponto crítico é um ponto do domínio de uma função no qual a primeira derivada se anula ou não é definida, ele também é chamado de ponto estacionário, logo representa o ponto de máximo, mínimo relativo ou ponto de inflexão dessa função.

Obtendo então o sistema simplificado o modelo matemático descrito pelo sistema de equações diferenciais 3.3 pode ser reduz para um sistema de duas equações, devido a relação expressa em (3.4)

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \eta - \lambda I S - \eta S \\ \frac{dI}{dt} = \lambda I S - \eta I - \beta I \end{cases} \quad (3.5)$$

Após descrito o modelo é necessário encontrar os pontos de equilíbrio do sistema, que correspondem soluções nos quais $S(t)$ e $I(t)$ não variam. Para sistemas lineares homogêneos com coeficientes constantes $x' = Ax$, em que A é uma matriz genérica, juntamente com este sistema de equações, o ponto de equilíbrio na origem tem grande influência para determinar as trajetórias no plano SI . Apesar de nosso sistema de equações ser não linear, os pontos de equilíbrio podem ser considerados análogos aos para sistemas lineares por resultado encontrado no livro "Equações Diferenciais Elementares" de Willian E. Boyce e Richard C. DiPrima [14].

Matematicamente, os pontos de equilíbrio do sistema representam as taxas de crescimento constante da população de suscetíveis e infectados, isto é, quando não

há crescimento ou decrescimento destas populações [2]

$$\begin{cases} 0 = \eta - \lambda I S - \eta S \\ 0 = \lambda I S - \eta I - \beta I \end{cases} \quad (3.6)$$

Proposição 3.1: O sistema (3.6) apresenta dois pontos de equilíbrio, $E_0 = (1,0)$, chamado ponto de equilíbrio livre de infecção, e $E_1 = \left(\frac{\eta+\beta}{\lambda}, \frac{\eta}{\eta+\beta} \cdot [1 - \frac{\eta+\beta}{\lambda}] \right)$, chamado ponto de equilíbrio epidêmico [2].

Demonstração. Para achar os pontos de equilíbrio, devemos encontrar os pontos (S,I) soluções do sistema homogêneo:

$$\begin{cases} 0 = \eta - \lambda I S - \eta S \\ 0 = \lambda I S - \eta I - \beta I \end{cases} \quad (3.7)$$

Da segunda equação do sistema (3.7), obtemos:

$$(\lambda S - \beta - \eta)I = 0 \quad (3.8)$$

Dessa maneira, ou $I = 0$ ou $\lambda S - \beta - \eta = 0$. No primeiro caso, $I = 0$, substituindo esse valor na primeira equação obtemos:

$$\eta - \eta S = 0 \quad (3.9)$$

como $0 < \eta < 1$ temos:

$$S = 1 \quad (3.10)$$

a partir dessas conclusões, $E_0 = (0,1)$ é ponto de equilíbrio do sistema 3.7.

Por outro lado, se $\lambda S - \beta - \eta = 0$, obtemos

$$S = \frac{\beta + \eta}{\lambda} = \frac{1}{R_0}$$

. A partir disso, substituindo esse valor na equação um deste sistema obtemos a população de infectados (I) em função dos suscetíveis (S)

$$\eta - \lambda I \frac{\eta + \beta}{\lambda} - \eta \frac{\eta + \beta}{\lambda} \quad (3.11)$$

Evidenciando os infectados (I), temos

$$I(\eta + \beta) = \eta \left[1 - \frac{\eta + \beta}{\lambda} \right] \quad (3.12)$$

nos fornecendo

$$I = \frac{\eta}{\eta + \beta} \left[1 - \frac{\eta + \beta}{\lambda} \right] = \frac{\eta}{\eta + \beta} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right] \quad (3.13)$$

Então,

$$E_1 = \left(\frac{\eta + \beta}{\lambda}, \frac{\eta}{\eta + \beta} \left[1 - \frac{\eta + \beta}{\lambda} \right] \right)$$

é o outro ponto de equilíbrio do sistema (3.7) □

Podemos classificar este ponto de equilíbrio quanto a sua estabilidade. A classificação da estabilidade é dada em função dos autovalores [2], que são as raízes do polinômio característico, que é expressado por [17] $\det(A - \mu I)$, em que A é uma matriz quadrada e I a matriz identidade, para simplificar os cálculos ele também pode ser representado por $p_J(\mu) = \mu^{(2)} - \text{tr}(J)\mu + \det(J)$, em que J é a matriz Jacobiana associada ao sistema.

Definição 3.1: A matriz Jacobiana associada a duas funções $f, g: W \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ é dada por

$$J(S, I) = \frac{\partial(f, g)}{\partial(S, I)}(S, I) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial S}(S, I) & \frac{\partial f}{\partial I}(S, I) \\ \frac{\partial g}{\partial S}(S, I) & \frac{\partial g}{\partial I}(S, I) \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

Em nosso problema as funções $f, g: W \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ são dadas respectivamente, por $f(S, I) = \frac{dS}{dt}$ e $g(S, I) = \frac{dI}{dt}$, onde essas derivadas são definidas no sistema 3.5. A matriz Jacobiana relacionada com essas funções é:

$$J(S, I) = \begin{bmatrix} -\lambda I - \eta & -\lambda S \\ -\lambda S & \lambda S - (\eta + \beta) \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

Analisaremos a estabilidade de cada ponto de equilíbrio separadamente. Para realizar essa análise, aproximaremos nosso sistema de equações autônomas não lineares $x' = Ax + h(x)$, com $h(x)$ representando de forma genérica a parte não linear do sistema de equações, a um sistema linear $x' = Ax$.

3.3 Aproximações Lineares de Sistemas Não Lineares

Considerando um sistema autônomo bidimensional:

$$x' = K(x) \quad (3.16)$$

O objetivo principal é investigar o comportamento das trajetórias do sistema acima, perto de um ponto crítico x^0 [14]. Através de estudos verificou-se que perto de cada ponto crítico de um sistema não linear o padrão das trajetórias é semelhante com as trajetórias de um sistema linear, dessa maneira sugere-se que próximo de um ponto

crítico podemos aproximar o sistema não linear por um sistema linear apropriado [14], tal que as trajetórias sejam fáceis de descrever. Para tal feito, convenientemente escolhemos o ponto crítico como a origem. Caso esse ponto crítico $x^0 \neq 0$, é sempre possível fazer a substituição $u = x - x^0$ na equação anterior. Então u satisfaz um sistema autônomo com um ponto de equilíbrio na origem.

Para entender melhor o significado de uma equação diferencial estar "próximo" de um sistema linear, suponhamos que

$$x' = Ax + h(x) \tag{3.17}$$

em que $x = 0$ seja um ponto crítico isolado deste sistema, ou seja existe um círculo em torno da origem no interior do qual não existam outros pontos críticos. Suponha que $x = 0$ também é ponto de equilíbrio do sistema linear $x' = Ax$, ou seja é um ponto no qual a variação das derivadas do sistema é nula. Para isso, consideramos $h(x)$ pequeno, de maneira mais genérica, vamos supor que as componentes de $h(x)$ têm derivadas parciais [14] de primeira ordem contínuas e que h satisfaz a condição

$$\frac{\|h(x)\|}{\|x\|} \rightarrow 0 \text{ quando } x \rightarrow 0 \tag{3.18}$$

ou seja, isso quer dizer que $\|h(x)\|$ é pequeno comparado com a $\|x\|$ perto da origem. Esse sistema é chamado de **sistema localmente linear** na vizinhança do ponto de equilíbrio $x = 0$. A partir disso, podemos considerar o modelo matemático representado pelo sistema de equações não lineares, como um modelo com sistema localmente linear. Sabendo disso, segue um teorema encontrado no livro de Willian E. Boyce e Richard C. DiPrima [14]:

Teorema 3.1: Sejam μ_1 e μ_2 os autovalores do sistema linear $x' = Ax$ correspondente ao sistema localmente linear $x' = Ax + h(x)$. Então o tipo e a estabilidade do ponto crítico $(0,0)$ do sistema linear $x' = Ax$ e do sistema localmente linear $x' = Ax + h(x)$ são como descritos na tabela abaixo [14]:

Ver no livro Equações Diferenciais Elementares e problemas de valores de contorno [14]

A partir dessa breve apanhado sobre estabilidade de sistemas não lineares, podemos analisar a estabilidade do nosso modelo matemático SIR simples (3.7).

Proposição 3.2: O ponto de equilíbrio livre da infecção $E_0 = (1,0)$ é estável se $R_0 < 1$ e instável se $R_0 > 1$.

Demonstração. O ponto de equilíbrio livre da infecção $E_0 = (1,0)$ é substituído na matriz Jacobiana, de acordo com o valor atribuído a cada variável:

$$J(1,0) = \begin{bmatrix} -\eta & -\lambda \\ 0 & \lambda - (\eta + \beta) \end{bmatrix} \tag{3.19}$$

μ_1, μ_2	Sistema Linear		Sistema Localmente Linear	
	Tipo	Estabilidade	Tipo	Estabilidade
$\mu_1 > \mu_2 > 0$	N	Instável	N	Instável
$\mu_1 < \mu_2 < 0$	N	Assintoticamente	N	Assintoticamente
		Estável		Estável
$\mu_2 < 0 < \mu_1$	PS	Instável	PS	Instável
$\mu_2 = \mu_1 > 0$	NP ou NI	Instável	N ou PE	Instável
$\mu_2 = \mu_1 < 0$	NP ou NI	Assintoticamente	N ou PE	Assintoticamente
		Estável		Estável
$\mu_2, \mu_1 = a \pm ib$				
$a > 0$	PE	Instável	PE	Instável
$a < 0$	PE	Assintoticamente	PE	Assintoticamente
		Estável		Estável
$\mu_1 = +ib, \mu_2 = -ib$	C	Estável	C ou PE	Indeterminado

Figura 3.2: De Boyce and DiPrima [14] Propriedade de Estabilidade e Instabilidade de Sistemas Lineares e Localmente Lineares. Nota: N, nó, NI, nó impróprio, NP, nó próprio, PS, ponto de sela, PE, ponto espiral; C, centro. Boyce and DiPrima (2010, apud LUIZ, 2012, p.23) [10]

Dessa maneira, o polinômio característico dessa matriz jacobiana é dado por:

$$p(\mu) = \mu^2 - tr(J)\mu + det(J) = (-\eta - \mu)(\lambda - (\eta + \beta) - \mu) \quad (3.20)$$

dessa forma, temos as seguintes autovalores: $\mu_1 = -\eta < 0$ e $\mu_2 = \lambda - (\eta + \beta)$. Portanto, de acordo com o que foi visto, para que o ponto de equilíbrio livre da infecção seja estável, é necessário garantir que ambos autovalores tenham parte real negativa. Para que isso ocorra basta garantir que $\mu_2 = \lambda - (\eta + \beta) < 0$, ou seja, $R_0 = \frac{\lambda}{\eta + \beta} < 1$.

Caso a reprodutibilidade basal seja superior a 1, $R_0 > 1$, obtemos $\mu_2 > 0$, e segundo a tabela, o ponto e_0 se torna instável [2].

Então, E_0 é estável se $R_0 < 1$ e instável se $R_0 > 1$. □

Observe que a taxa de crescimento da população de indivíduos infectados é dada por:

$$\frac{dI}{dt} = \lambda S(t)I(t) - (\eta + \beta) \cdot I(t) \quad (3.21)$$

sabendo que por hipótese $0 \leq S \leq 1$, multipliquemos a equação por $I(t)$, obtemos:

$$\frac{dI}{dt} I(t) = \lambda S(t)I^2(t) - (\eta + \beta) \cdot I^2(t) \leq [\lambda - (\eta + \beta)]I^2(t) \quad (3.22)$$

mas como $\frac{dI^2}{dt} = 2I \frac{dI}{dt}$, podemos reescrever a desigualdade 3.22 da seguinte

maneira:

$$\frac{1}{2} \frac{dI^2}{dt} - [(\lambda - \eta + \beta)I^2(t)] \leq 0 \quad (3.23)$$

agora multiplicando essa desigualdade por $\exp[-2(\lambda - (\eta + \beta)t)] > 0$ segue que

$$\frac{1}{2} \frac{dI^2}{dt} \exp[-2(\lambda - (\eta + \beta)t)] - [(\lambda - \eta + \beta)I^2(t)] \exp[-2(\lambda - (\eta + \beta)t)] \leq 0 \quad (3.24)$$

ou seja, essa desigualdade pode ser descrito como a derivada do produto:

$$\frac{d}{dt} \left[(I^2(t)) \exp \left[-2(\lambda - \eta + \beta)t \right] \right] \leq 0 \quad (3.25)$$

Agora integrando a desigualdade acima de 0 a t, temos

$$I^2(t) \exp \left[-2(\lambda - (\eta + \beta))t \right] - I^0 \leq 0 \quad (3.26)$$

Então, concluímos que

$$I(t) \leq I(0) \exp \left[(\lambda_1 - (\eta + \beta))t \right] \quad (3.27)$$

O significado biológico deste resultado é que, para que a população de indivíduos infectados não cresça com o passar do tempo é importante que a função exponencial convirja para zero [2], ou seja, que $\lambda < (\eta + \beta)$. Retomando esse significado para reprodutibilidade basal, obtemos que para que a função exponencial seja convergente, $R_0 < 1$. Isso confirma a proposição 1.

Proposição 3.3: O ponto de equilíbrio

$$E_1 = \left(\frac{\eta + \beta}{\lambda}, \frac{\eta}{\eta + \beta} \left[1 - \frac{\eta + \beta}{\lambda} \right] \right)$$

será biologicamente irrelevante caso $R_0 < 1$ e será estável caso $R_0 > 1$ [2].

Demonstração. Podemos expressar o ponto de equilíbrio E_1 em função da reprodutibilidade basal

$$E_1 = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\eta}{\eta + \beta} \left[\frac{R_0 - 1}{R_0} \right] \right) \quad (3.28)$$

Além disso, caso $R_0 < 1$, teremos

$$I(t) = \frac{\eta}{\eta + \beta} \left[\frac{R_0 - 1}{R_0} \right] < 0 \quad (3.29)$$

Isso significa que a população de indivíduos infectados será negativa, mas biologicamente isso é um absurdo, pois não existem populações negativas. Com isso, podemos afirmar que o ponto E_1 não fará sentido biologicamente para $R_0 < 1$.

Considerando agora $R_0 > 1$, teremos a matriz Jacobiana calculada no ponto

E_1 dada por

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -\eta \frac{\eta}{\eta + \beta} \left(\frac{R_0 - 1}{R_0} \right) - \eta & \frac{\lambda}{R_0} \\ \eta \frac{\eta}{\eta + \beta} \left(\frac{R_0 - 1}{R_0} \right) & \frac{\lambda}{R_0} - (\eta + \beta) \end{bmatrix} = \quad (3.30)$$

$$\begin{bmatrix} -\eta R_0 & \frac{\lambda}{R_0} \\ \eta (R_0 - 1) & 0 \end{bmatrix} \quad (3.31)$$

Agora, precisamos descobrir as raízes do polinômio característico dessa matriz

$$p(\mu) = \mu^2 + \frac{\lambda}{R_0} \eta (R_0 - 1) + \eta R_0 \mu \quad (3.32)$$

em que $\eta R_0 \mu$ é o traço da matriz (4.30), e $\frac{\lambda}{R_0} \eta (R_0 - 1)$ o determinante.

Logo os autovalores associados à a matriz jacobiana $J(E_1)$ são dadas por:

$$\mu_{1,2} = \frac{-\eta R_0 \pm \sqrt{(\eta R_0)^2 - 4\lambda \eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0}}}{2} \quad (3.33)$$

Para analisar a estabilidade desse ponto, vamos considerar todas as possibilidade de μ_1 e μ_2 , através de casos:

1° Caso Supondo que $(\eta R_0)^2 - 4\lambda \eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0} > 0$ teremos raízes reais, e como na 3.3 verificamos que é biologicamente irrelevante $R_0 < 1$, será considerado $R_0 > 1$, logo temos:

$$\frac{R_0 - 1}{R_0} > 0 \quad (3.34)$$

e retomando as considerações iniciais sobre as taxas de infecção e natalidade/-mortalidade: $0 < \eta < 1$ e $\lambda > 0$, temos:

$$4\lambda \eta \frac{R_0 - 1}{R_0} > 0 \quad \rightarrow \quad (\eta R_0)^2 - 4\lambda \eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0} < (\eta R_0)^2 \quad (3.35)$$

Através de (4.34) concluímos que

$$\sqrt{(\eta R_0)^2 - 4\lambda \eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0}} < (\eta R_0) \quad (3.36)$$

Usando esse resultado para achar os autovalores do polinômio característico da matriz jacobiana de E_1

$$\mu_1 = \frac{1}{2} \left(-\eta R_0 + \sqrt{(\eta R_0)^2 - 4\lambda\eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0}} \right) < \frac{1}{2} \left(-\eta R_0 + \eta R_0 \right) = 0 \quad (3.37)$$

com isso, provamos que μ_1 é negativo.

Consideramos agora o outro autovalor μ_2 .

Como

$$-\sqrt{(\eta R_0)^2 - 4\lambda\eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0}} < 0 \quad (3.38)$$

então

$$-\eta R_0 - \sqrt{(\eta R_0)^2 - 4\lambda\eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0}} < 0 \quad (3.39)$$

logo, o autovalor μ_2 também é negativo

$$\mu_2 = \frac{1}{2} \left(-\eta R_0 - \sqrt{(\eta R_0)^2 - 4\lambda\eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0}} \right) \quad (3.40)$$

Portanto, como $\mu_{1,2} < 0$, segue pelos critérios de estabilidade do teorema que o ponto de equilíbrio epidêmico será estável com $R_0 > 1$.

2° Caso Agora, suponhamos que $(\eta R_0)^2 - 4\lambda\eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0} < 0$, isso implica em haver autovalores complexos conjugados:

$$\mu_{1,2} = \frac{1}{2} \left(-\eta R_0 \pm i\sqrt{(\eta R_0)^2 - 4\lambda\eta \frac{(R_0 - 1)}{R_0}} \right) \quad (3.41)$$

Analogamente ao caso 1, a parte real de ambos autovalores é negativa, $Re(\mu_{1,2}) = -\frac{\eta R_0}{2} < 0$, logo E_1 é estável.

Com isso concluímos que o ponto de equilíbrio E_1 , não existirá caso $R_0 < 1$ e será estável caso $R_0 > 1$, ou seja, será possível prever a comportamento da população de suscetíveis e infectados ao longo do tempo. \square

3.4 Simulações Numéricas do Modelo SIR Simples

Foi feita uma análise de algumas simulações realizadas na dissertação de Priscila Roque de Almeida [2]. As simulações numéricas foram realizadas no programa Matlab.

Apresentaremos alguns planos de fase, que representam as trajetórias dos pontos de equilíbrio para o sistema SIR simples [14].

Para fazer a simulação foram estipulados parâmetros hipotéticos, devido a dificuldade de encontrar dados reais. Adotamos o tempo com unidade dia e como

parâmetros a taxa natalidade/mortalidade de 0,4% , $\eta = 0,004$, e uma doença cuja o tempo de recuperação é 7 dias, logo representamos a taxa de recuperação em função desses dias pois quanto mais tempo dura a recuperação menor será taxa de recuperação, $\beta = \frac{1}{7} \cong 0,1429$.

Para a primeira simulação supôs-se que a taxa de infecção é de apenas 10%, $\lambda = 0,10$, e como definimos reprodutibilidade basal em função da taxa de infecção, temos $R_0 \cong 0,412$.

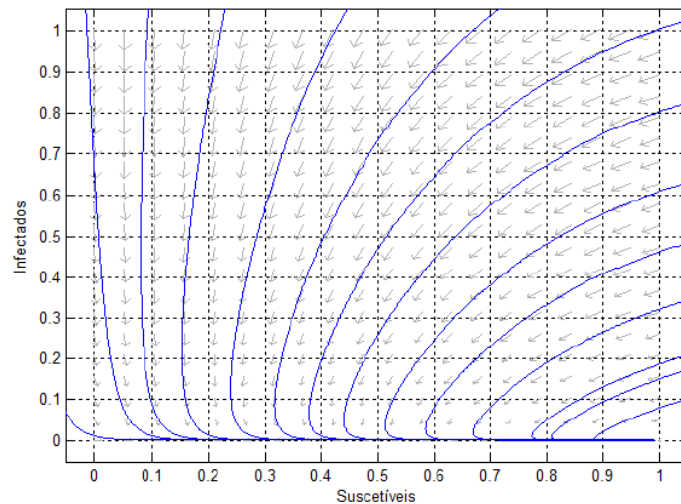


Figura 3.3: Plano de fase do modelo SIR simples considerando os parâmetros já citados. Observe que o sistema evolui para o ponto livre da infecção, como já foi demonstrado, para o caso de $R_0 < 1$

Agora analisaremos a dinâmica da população de Suscetíveis(S) e Infectados (I) ao longo do tempo. Os parâmetros são os mesmos adotados acima, e as condições iniciais são: $S(0) = 0,90$ e $I(0) = 0,10$, isso significa que no instante de tempo $t = 0$, 90% da população é suscetível a doença. Essa dinâmica mostrará que a partir de 50 dias a população de infectados é extinta.

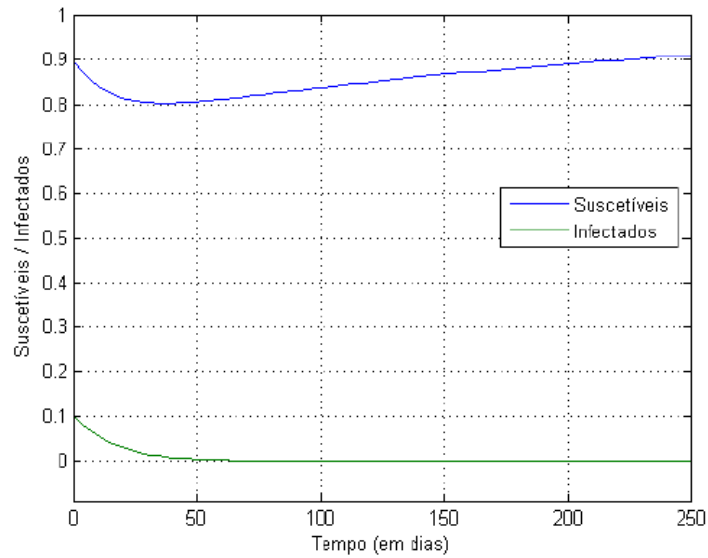


Figura 3.4: Dinâmica das populações suscetíveis e infectados ao longo do tempo. Os parâmetros adotados foram: $\eta = 0,004$, $\beta = 0,1429$ e $\lambda = 0,1$, em um período de 250 dias e condição inicial $S(0) = 0,9$ e $I(0) = 0,1$.

Agora, supondo a taxa de infecção cresça para 90%, $\lambda = 0,9$, implicando em $R_0 \cong 6,128$. Como vimos em uma proposição, $R_0 > 1$ implica em o sistema evoluir para o ponto de equilíbrio epidêmico.

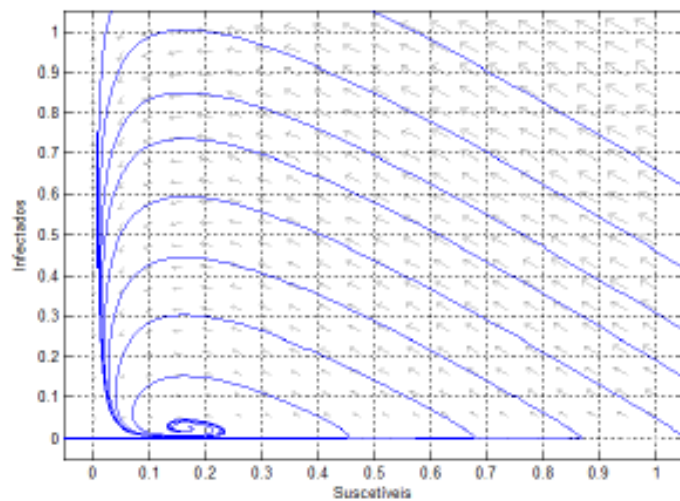


Figura 3.5: Plano de fase do modelo SIR simples, com parâmetros $\eta = 0,004$, $\beta = 0,1429$ e $\lambda = 0,9$ [2]

Analogamente, a dinâmica das população de suscetíveis e infectados ao longo do tempo, considerando como condições iniciais $S(0) = 0,9$ e $I(0) = 0,1$, e utilizando os parâmetros $\eta = 0,004$, $\beta = 0,1429$ e $\lambda = 0,9$. Através dessa dinâmica, verificamos que após 300 dias as duas populações permaneceram praticamente constantes ao logo do tempo, ou seja, atingem o estado de equilíbrio, denominado equilíbrio epidêmico pois há presença de infectados.

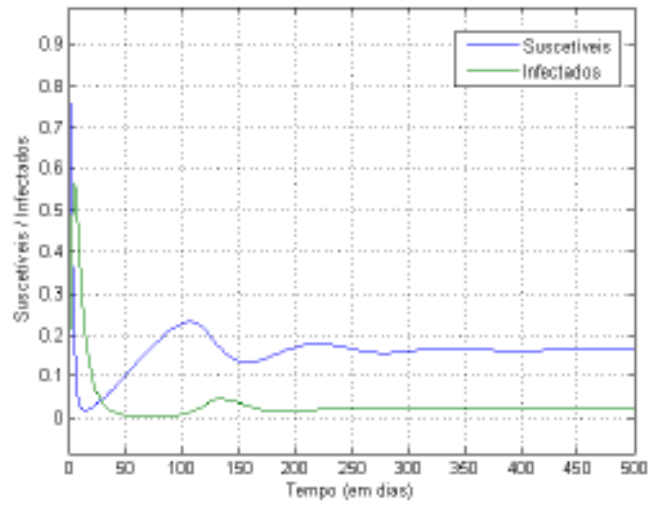


Figura 3.6: Dinâmica das populações suscetíveis e infectados ao longo do tempo. Os parâmetros adotados foram: $\eta = 0,004$, $\beta = 0,1429$ e $\lambda = 0,9$, em um período de 250 dias e condição inicial $S(0) = 0,9$ e $I(0) = 0,1$. [2]

Modelo SIR com vacinação constante

Os gastos com saúde pública vem crescendo desde a década de 80, isso tem feito aumentar estudos de avaliações desses gastos, na procura de descobrir evidências que comprovem o custo-efetividade para o financiamento de medicamentos. De maneira geral, os objetivos são a maximização do bem estar- social, e isso inclui atingir um melhor resultado social sem desperdícios e excessos de recursos [16].

As vacinas são apontadas como uma das intervenções de saúde mais custo-benéficas em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Inicialmente, no seu descobrimento eram consideradas baixo custo, porém atualmente com o avanço tecnológico, com tecnologia do DNA recombinante dentre outros esse procedimento pode ser em algumas situações de alto custo [16]. Porém, de maneira geral, as vacinas são consideradas um bom investimento no setor da saúde.

Neste capítulo, trataremos sobre o modelo SIR Contínuo com campanha de vacinação constante. As hipóteses adotadas no Capítulo 3 servirão para os três modelos que serão vistos ao longo deste trabalho, juntamente com o estudo de estabilidade apresentado na Seção 3.3. Dessa maneira, consideramos a taxa de contato igual para todas as idades e sem heterogeneidades [15]. O procedimento feito será análogo ao capítulo anterior, buscaremos os pontos de equilíbrio para posteriormente analisar a estabilidade.

4.1 Modelo SIR com vacinação constante

Neste capítulo trataremos de uma estratégia de controle epidêmico denominada vacinação constante, essa estratégia consiste em vacinar uma porcentagem de todos os recém nascidos [1]. Consideraremos o parâmetro p representando a proporção de sucesso da campanha de vacinação constante, sendo $0 < p < 1$, ou seja, a taxa de sucesso é maior que zero e menor cem por cento. Podemos representar o esquema compartimental através deste esquema: Considerando os mesmos parâmetros, e lembrando que o tamanho da população é normalizado para unidade,

$$S(t) + I(t) + R(t) = T(t) = 1$$

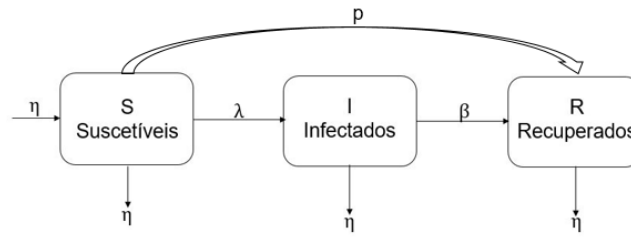


Figura 4.1: Esquema compartimental para modelo SIR com campanha de vacinação constante. As flechas representam os fluxos de entrada e saída de indivíduos de um compartimento para outra, em que β é a taxa de recuperação, η a taxa de natalidade/mortalidade, λ a taxa de transmissão da doença e p representa a taxa de vacinação.

. No modelo de campanha de vacinação os indivíduos recém-nascidos suscetíveis diminuem para

$$(1 - p)\eta$$

, e essa parcela vai para o compartimento dos recuperados, representando um aumento de $p\eta$. Dessa forma, o sistema de equações contínuas para o modelo com vacinação constante é descrito por

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = (1 - p)\eta - \lambda I S - \eta S \\ \frac{dI}{dt} = \lambda I S - \eta I - \beta I \\ \frac{dR}{dt} = p\eta \beta I - \eta R \end{cases} \quad (4.1)$$

onde p , η , β e λ são as constantes do nosso sistema, e novamente considerando $0 \leq S(t), I(t), R(t) \leq 1$, com $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ as proporções de indivíduos suscetíveis infectados e recuperados, respectivamente.

Nosso objetivo principal é saber sobre a estabilidade dos pontos de equilíbrio, para simplificar a análise consideraremos apenas duas equações: $\frac{dS}{dt}$ e $\frac{dI}{dt}$, pois $R(t) = 1 - S(t) - I(t)$.

Para analisar o modelo, consideraremos a reprodutibilidade basal maior que um, $R_0 > 1$, pois como vimos ao longo desse trabalho, $R_0 < 1$ implica em ficar livre da infecção, ou seja não haver epidemia, dessa maneira seria inviável aplicar campanha de vacinação. Portanto consideraremos $R_0 > 1$.

4.1.1 Pontos de equilíbrio do modelo SIR com vacinação constante

Como se sabe, para tratar de estabilidade de um modelo de equações diferenciais é necessário encontrar os pontos de equilíbrio, que são aqueles pontos no qual a

população de suscetíveis e infectados não varia, $\frac{dS}{dt} = 0$ e $\frac{dI}{dt} = 0$. Encontremos tais pontos resolvendo o sistema

$$\begin{cases} 0 = (1-p)\eta - \lambda I S - \eta S \\ 0 = \lambda I S - \eta I - \beta I \end{cases} \quad (4.2)$$

Proposição 4.1: O sistema do modelo matemático com campanha de vacinação constante admite dois pontos de equilíbrio: $E_0 = (1-p, 0)$, chamado de equilíbrio livre de infecção, e $E_1 = \left(\frac{\eta + \beta}{\lambda}, \eta \left[\frac{1-p}{\eta + \beta} - \frac{1}{\lambda}\right]\right)$, chamado de equilíbrio epidêmico [2].

Demonstração. Considerando

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = 0 \\ \frac{dI}{dt} = 0 \end{cases} \quad (4.3)$$

é possível determinar os pontos de equilíbrio do sistema de equações analiticamente; resolvendo o sistema

$$\begin{cases} 0 = (1-p)\eta - \lambda I S - \eta S \\ 0 = \lambda I S - \eta I - \beta I \end{cases} \quad (4.4)$$

Na segunda equação, evidenciamos a população de infectados e chegamos na igualdade: $I(\lambda S - \eta - \beta) = 0$, logo temos duas possibilidades:

$$I = 0 \quad (4.5)$$

ou

$$S = \frac{\eta + \beta}{\lambda} \quad (4.6)$$

Vamos analisar cada uma das situações,

- $I = 0$

Substituímos esse valor na primeira equação, encontramos a função dada pela população de suscetíveis, $S = \frac{(1-p)\eta}{\eta} = (1-p)$. Portanto o ponto de equilíbrio $E_0 = (1-p, 0)$ é chamado de ponto de equilíbrio livre de infecção.

- $S = \frac{\eta + \beta}{\lambda}$

Substituindo esse valor na segunda equação, obtemos $I(t)$

$$(1-p)\eta - \frac{\lambda(\eta + \beta)I}{\lambda} - \frac{\eta(\eta + \beta)}{\lambda} = 0, \quad (4.7)$$

de onde concluímos que

$$I(t) = \frac{(1-p)\eta\lambda - \eta(\eta + \beta)}{\lambda(\eta + \beta)} \quad (4.8)$$

Então, o segundo ponto de equilíbrio deste sistema é o ponto

$$E_1 = \left(\frac{\eta + \beta}{\lambda}, \frac{(1-p)\eta\lambda - \eta(\eta + \beta)}{\lambda(\eta + \beta)} \right) \quad (4.9)$$

Esse ponto é chamado de ponto epidêmico. \square

Para demonstrar a próxima proposição utilizaremos um teorema, que trata sobre o Traço-Determinante.

Teorema 4.1: (Método Traço-Determinante) Considere uma matriz Jacobiana, como na Definição 3.1 3.1, e seu respectivo polinômio característico $P(\mu) = \mu^2 - tr(J)\mu + det(J)$, em que $tr(J)$ é o traço e $det(J)$ o determinante da matriz Jacobiana calculada no ponto (S,I) [2].

1. Se $det(J) < 0$, então (S,I) é instável.
2. Se $det(J) \geq 0$ e $tr(J) > 0$, então (S,I) é instável.
3. Se $det(J) \geq 0$ e $tr(J) < 0$, então (S,I) é estável.

Demonstração. Os autovalores do polinômio característico podem ser expressos em função do traço da matriz jacobiana:

$$\mu_{1,2} = \frac{1}{2}(tr(J) \pm \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}) \quad (4.10)$$

Considerando primeiro $det(J) < 0$, logo isso implica na equação acima termos dois autovalores reais. Para tratar cada um desses autovalores precisamos considerar dois casos: $tr(J) > 0$ e $tr(J) \leq 0$

- Caso $tr(J) > 0$, teremos

$$\mu_1 = \frac{1}{2}(tr(J) + \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}) > 0 \quad (4.11)$$

Por outro lado, se $det(J) < 0$ e $tr(J) > 0$, podemos afirmar que

$$-\sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)} < -tr(J) \rightarrow \quad (4.12)$$

$$\mu_2 = \frac{tr(J) - \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} < \frac{tr(J) - tr(J)}{2} = 0 \quad (4.13)$$

Dessa maneira, concluímos que $\mu_1 > 0$ e $\mu_2 < 0$, portanto (S,I) é ponto de sela e conseqüentemente instável.

- Consideremos agora $tr(J) \leq 0$ daí temos

$$\sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)} > -tr(J) \rightarrow \quad (4.14)$$

$$\mu_1 = \frac{tr(J) + \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} > \frac{tr(J) - tr(J)}{2} = 0 \quad (4.15)$$

$$\mu_2 = \frac{tr(J) - \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} < 0 \quad (4.16)$$

Analogamente, como μ_1 e μ_2 tem sinais opostos, o ponto (S,I) é instável nessas condições. Demonstramos o tópico 1 do teorema acima.

1. Vamos demonstrar agora, os tópicos 2 e 3 do teorema; para isso, consideremos $det(J) \geq 0$. Para essa condição, surgem duas possibilidades:

$$(tr(J))^2 - 4det(J) \geq 0 \quad (4.17)$$

ou

$$(tr(J))^2 - 4det(J) < 0 \quad (4.18)$$

- Caso $((tr(J))^2 - 4det(J)) \geq 0$, então teremos autovalores reais. Se $tr(J) > 0 \implies -\sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)} > -tr(J)$, teremos então:

$$\mu_1 = \frac{tr(J) + \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} > 0 \quad (4.19)$$

$$\mu_2 = \frac{tr(J) - \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} > \frac{tr(J) - tr(J)}{2} = 0 \quad (4.20)$$

Portanto, como $\mu_1, \mu_2 > 0$, o nosso ponto (S,I) um ponto de equilíbrio instável.

Se $tr(J) < 0$, teremos $\sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)} < -tr(J)$, logo:

$$\mu_1 = \frac{tr(J) + \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} < \frac{tr(J) - tr(J)}{2} = 0 \quad (4.21)$$

$$\mu_2 = \frac{tr(J) - \sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} < 0 \quad (4.22)$$

Portanto como $\mu_1, \mu_2 < 0$, o nosso ponto (S,I) um ponto de equilíbrio estável.

- Caso $((tr(J))^2 - 4det(J)) < 0$, teremos então autovalores complexos conjugados

$$\mu_{1,2} = \frac{tr(J) \pm i\sqrt{(tr(J))^2 - 4det(J)}}{2} \quad (4.23)$$

Para analisar esses pontos de equilíbrio nos atentaremos para as partes reais

desses dois autovalores, que é a mesma em ambos $Re(\mu_{1,2}) = \frac{tr(J)}{2}$, se $tr(J) > 0$, logo, ambos autovalores possuem parte real positiva, caracterizando (S,I) como um ponto instável, caso $tr(J) < 0$, (S,I) será um ponto de equilíbrio estável.

Utilizaremos esses resultados para provar a proposição a seguir, que trata sobre a estabilidade dos pontos de equilíbrio.

□

Proposição 4.2: A análise da estabilidade do modelo SIR com campanha de vacinação constante constatará que existe uma proporção mínima de vacinação, denotaremos essa proporção por p_m , sendo dado por $p_m = 1 - \frac{1}{R_0}$ [1], com as seguintes características na dinâmica do sistema [2]:

- Se a taxa de vacinação for mais que a taxa mínima, ou seja, $p > p_m$, logo teremos o ponto livre da infecção $E_0 = (1 - p, 0)$ estável, e E_1 será irrelevante biologicamente.
- Caso $p < p_m$, isso significa que a taxa de vacinação será baixa, logo teremos o ponto de equilíbrio epidêmico $E_1 = \left(\frac{\eta + \beta}{\lambda}, \eta \left[\frac{1 - p}{\eta + \beta} - \frac{1}{\lambda} \right] \right)$, neste caso E_1 será estável e E_0 instável.

Demonstração. Retomando com o sistema do modelo SIR com campanha de vacinação(4.23)

$$\begin{cases} f(S,I) = (1 - p)\eta - \lambda I S - \eta S \\ g(S,I) = \lambda I S - \eta I - \beta I \end{cases} \quad (4.24)$$

A partir desse sistema podemos escrever a matriz das derivadas parciais de primeira ordem de uma função vetorial

$$J(S,I) = \begin{bmatrix} -\lambda I - \eta & -\lambda S \\ \lambda I & \lambda S - \eta - \beta \end{bmatrix} \quad (4.25)$$

Através sistema 4.23 encontramos dois pontos de equilíbrio, através do polinômio dos autovalores, agora analisaremos a estabilidade de cada deles.

Caso 1 Estudaremos a estabilidade do ponto de equilíbrio livre de infecção $E_0 = (1 - p, 0)$. Para isso, substituiremos esse valor nas variáveis da matriz jacobiana 4.24

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -\eta & -\lambda(1 - p) \\ 0 & \lambda(1 - p) - \eta - \beta \end{bmatrix} \quad (4.26)$$

Portanto, as raízes do polinômio característico serão dadas por:

$$p(\mu) = \mu^2 - \text{tr}(J(E_0))\mu + \det(J(E_0))$$

, expressando os valores do traço e do determinante da matriz jacobiana teremos

$$p(\mu) = \mu^2 - [\lambda(1-p) - \beta - 2\eta]\mu + \eta[\eta + \beta - (1-p)\lambda] \quad (4.27)$$

Observemos que caso $\det(J(E_0)) < 0$ implica em $\eta[\eta + \beta\lambda(1-p)] < 0$, como foi visto no teorema do método do Traço-Determinante, o polinômio possui autovalores reais. Analisaremos a estabilidade desses autovalores inicialmente através do caso em que

- Caso $\det(J(E_0)) < 0$

$$\eta[\eta + \beta\lambda(1-p)] < 0 \rightarrow \eta + \beta < (1-p)\lambda \rightarrow \frac{\eta + \beta}{\lambda} < 1-p \quad (4.28)$$

Pois consideramos por hipótese $0 < \eta < 1$ concluimos que:

$$p < 1 - \frac{\eta + \beta}{\lambda} = 1 - \frac{1}{R_0} = p_m \quad (4.29)$$

Portanto, se $p < p_m$, teremos E_0 instável, por resultado do teorema.

- Caso $\det(J(E_0)) \geq 0$, têm-se:

$$-\eta[\lambda(1-p) - \eta\beta] > 0 \rightarrow \quad (4.30)$$

$$p > 1 - \frac{\eta + \beta}{\lambda} \quad (4.31)$$

portanto,

$$(p-1)\lambda > -\eta - \beta \rightarrow (1-p)\beta - \eta - \beta < 0 \quad (4.32)$$

Mas sabemos que $0 < \eta < 1$, e que o traço dessa matriz jacobiana é dado por $\text{tr}(J) = [\lambda(1-p) - \beta - 2\eta]$, vejamos algumas implicações:

$$\text{tr}(J(E_0)) = \lambda(1-p) - \beta - 2\eta < (1-p)\beta - \eta - \beta < 0 \quad (4.33)$$

$$\text{tr}(J(E_0)) < 0 \quad (4.34)$$

Dessa maneira, $p > p_m$ implica em $\det(J(E_0)) > 0$ e $\text{tr}(J(E_0)) < 0$, portanto por resultado do Teorema 4.1, temos que nessa situação E_0 é um ponto de equilíbrio estável.

Estudaremos agora a estabilidade do ponto de equilíbrio E_1 , dado por $E_1 = \left(\frac{\eta + \beta}{\lambda}, \eta \left[\frac{1-p}{\eta + \beta} - \frac{1}{\lambda} \right] \right)$. Observe que neste caso se $p > p_m$ teremos a população

de infectados negativa, pois como

$$\frac{1-p}{\eta+\beta} - \frac{1}{\lambda} = 1-p - \frac{\eta+\beta}{\lambda} \rightarrow p > 1 - \frac{\eta+\beta}{\lambda} \quad (4.35)$$

portanto, obtemos $I(t) < 0$, e biologicamente essa não é uma situação real. Por essa razão, para a análise da estabilidade do ponto E_1 desconsideraremos $p > p_m$.

Caso 2 Estabilidade do ponto E_1 .

O ponto de equilíbrio epidêmico E_1 existirá, se ao longo do tempo a população infectada seja maior que zero, ou seja, $I(t) > 0$, pois caso contrário teríamos o ponto E_0 . Matematicamente, isso significa que:

$$\eta \left[\frac{1-p}{\eta+\beta} - \frac{1}{\lambda} \right] > 0 \quad (4.36)$$

Portanto, como vimos acima, temos que garantir que

$$p < 1 - \frac{1}{R_0} = p_m \quad (4.37)$$

Tomemos agora a matriz Jacobiana aplicada no ponto de equilíbrio

$$E_1 = \left(\frac{\eta+\beta}{\lambda}, \eta \left[\frac{1-p}{\eta+\beta} - \frac{1}{\lambda} \right] \right)$$

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -\eta\lambda \left[\frac{1-p}{\eta+\beta} - \frac{1}{\lambda} \right] - \eta & -\eta - \beta \\ \eta\lambda \left[\frac{1-p}{\eta+\beta} - \frac{1}{\lambda} \right] & \eta + \beta - \eta - \beta \end{bmatrix} \quad (4.38)$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{-(1-p)\lambda\eta}{\eta+\beta} & -\eta - \beta \\ \frac{(1-p)\lambda\eta}{\eta+\beta} - \eta & 0 \end{bmatrix} \quad (4.39)$$

A partir dessa matriz, descobrimos o polinômio característico, em que

$$\text{tr}(J(E_1)) = \frac{(1-p)\lambda\eta}{\eta+\beta}$$

, e $\det(J(E_1)) = (1-p)\lambda\eta$, assim o polinômio característico é:

$$p(\mu) = \mu^2 - \frac{(1-p)\lambda\eta}{\eta+\beta}\mu + (1-p)\lambda\eta \quad (4.40)$$

Observe que $0 < 1-p < 1$, pois $0 < p < 1$. Com essa observação podemos tirar conclusões à respeito do sinal do traço e determinante da matriz Jacobiana.

$$\text{tr}(J(E_1)) = \frac{(1-p)\lambda\eta}{\eta+\beta} < 0 \quad (4.41)$$

Como $p < p_m$

$$p < 1 - \frac{\eta + \beta}{\lambda} \rightarrow (1 - p)\lambda\eta - \eta(\eta + \beta) > 0 \quad (4.42)$$

e então,

$$\det(J(E_1)) > 0 \quad (4.43)$$

□

Neste caso 2 consideramos que $p < p_m$, e a partir dessa hipótese concluímos que $\text{tr}(J(E_1)) \det(J(E_1)) > 0$, e pelo teorema do Traço- Determinante, concluímos que E_1 é um ponto de equilíbrio estável.

Observamos que neste modelo SIR com campanha de vacinação constante, o número de indivíduos infectados diminui linearmente com o aumento da proporção de vacinação p aplicada nos recém-nascidos suscetíveis. Ressalta-se novamente que esse modelo só é válido para reprodutibilidade basal maior que 1, pois caso contrário o sistema irá convergir para o ponto de equilíbrio livre da infecção [6]. De acordo com o **Manual de Vacinação** da FUNASA (2001,p.19) alguns exemplos de vacinas em recém-nascidos são: BCG - ID, que previne a Tuberculose; HB - Contra hepatite B¹, que previne a Hepatite B.

A tabela à seguir apresenta doenças infecciosas ao longo da história, com suas respectivas reprodutibilidades basais e também a proporção mínima p_m de vacinação para não haver epidemia [3].

Doença	Localização	Período	R_0	$p_m = 1 - \frac{1}{R_0}$
Sarampo	Reino Unido	1950-68	16-17	$\simeq 0,9375 - 0,9444$
Rubéola	Polônia	1970-77	11-12	$\simeq 0,9090 - 0,9166$
Poliomielite	Estados Unidos	1955	5-6	$\simeq 0,80 - 0,8333$
HIV(tipo I)	Nairobi, Kênia (Prostitutas)	1981-85	11-12	$\simeq 0,9090 - 0,9166$

Tabela 4.1: Valores estimados para a proporção mínima da população vacinada p_m para alguns tipos de doenças infecciosas em um determinado período da história. [3] (1992, apud ALMEIDA [2], 2014, p.31).

4.2 Simulações Numéricas para o Modelo SIR com campanha de vacinação constante

De maneira semelhante ao capítulo anterior, analisaremos simulações numéricas realizadas na dissertação [2]. Neste capítulo as simulações verificadas são do modelo SIR com campanha de vacinação constante.

Para a primeira simulação consideramos os parâmetros adotados em uma das simulações do capítulo anterior, sendo a taxa de natalidade/mortalidade $\eta = 0,004$, a taxa de recuperação $\beta = 0,1429$ e a taxa de infecção $\lambda = 0,9$. Observe que para essa situação, teremos a reprodutibilidade basal $R_0 = \frac{\lambda}{\eta + \beta} = 6,128$, e como vimos isso quer dizer que uma pessoa infectada é capaz de infectar 6,128 pessoas em média, logo para não haver epidemias é necessário estratégias de controle. Consideremos como estratégia de controle a campanha de vacinação constante, com proporção mínima de vacinação, dada por $p_m = 1 - \frac{1}{R_0}$ que nessa situação é $p_m \cong 0,837$, assim a epidemia pode ser controlada.

Aplicando uma campanha de vacinação com proporção de sucesso de 60%, ou seja, $p = 0,60 < p_m$. Como a proporção de sucesso de vacinação, p , é menor que a proporção mínima, matematicamente e biologicamente verificamos que não haverá extinção da doença, vejamos a figura 4.2 .

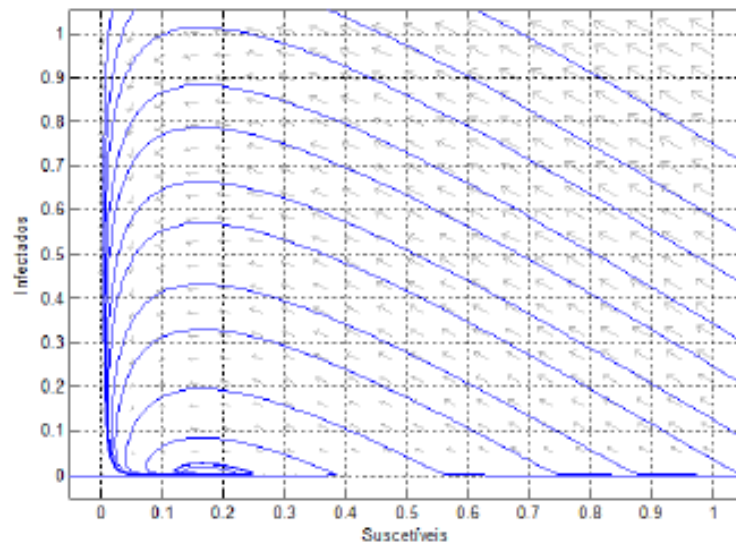


Figura 4.2: Plano de fase do modelo SIR com campanha de vacinação constante, com parâmetros: $\eta = 0,004, \beta = 0,1429, \lambda = 0,9$ e $p = 0,6$. Observamos uma redução da doença, porém não a extinção.

Tomando a dinâmica da população de suscetíveis e infectados no intervalo de tempo de 900 dias, condições iniciais $S(0) = (0,9), I(0) = (0,1)$ e com iguais parâmetros ao plano de fase anterior.

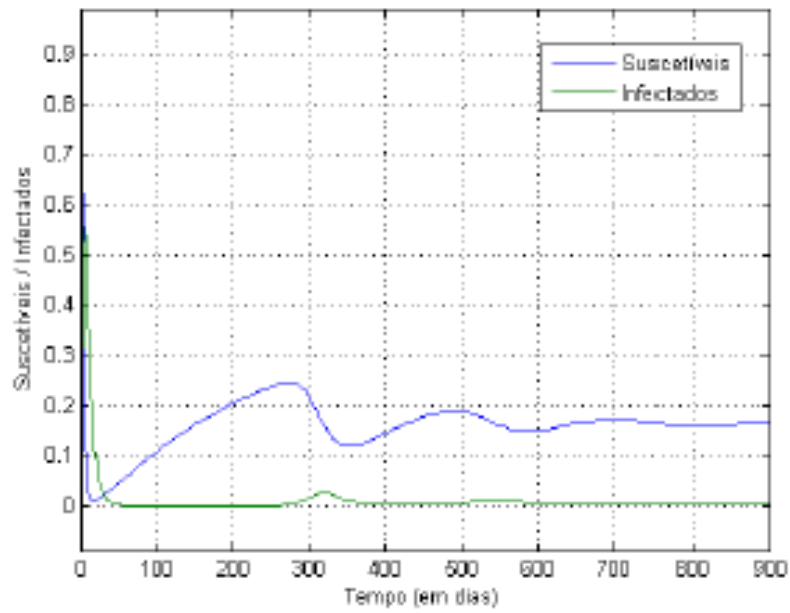


Figura 4.3

Agora queremos analisar uma situação em que a proporção de sucesso de campanha de vacinação constante seja maior que a proporção mínima. Consideremos a proporção de sucesso de 90%, ou seja $p = 0,9 > p_m \cong 0,837$. Espera-se que para essa situação que a trajetória do plano de fase convirja para a solução livre de infecção, verifiquemos

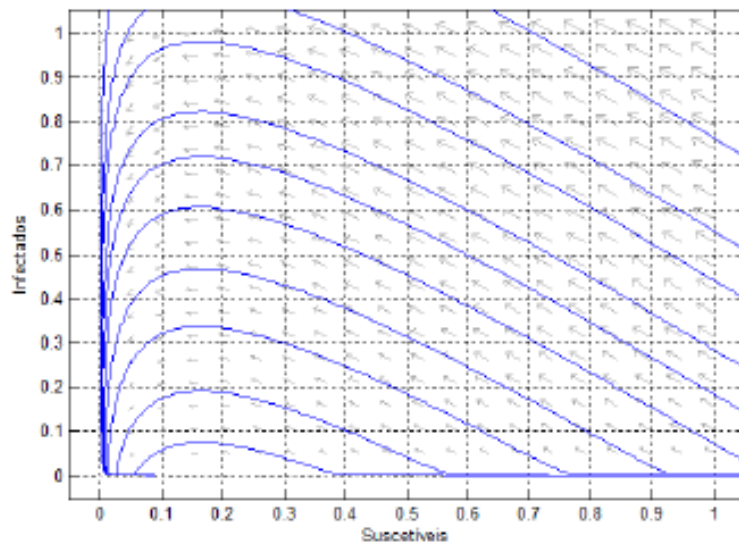


Figura 4.4: Plano de fase do modelo SIR com campanha de vacinação constante, em que a proporção de sucesso de vacinação seja de 90%. Observe que as soluções do plano de fase convergem para a solução livre de infecção.

Por fim, analisemos com os mesmos parâmetros e condição inicial adotados acima, verifiquemos a dinâmica das populações ao longo do tempo. Observe que a população

de indivíduos infectados tenderá a zero, e isso não tem implicação da condição inicial $S(0) = 0,9, I(0) = 0,1$, pois a proporção mínima de vacinação depende exclusivamente da reprodutibilidade basal, e esta da taxa dos parâmetros.

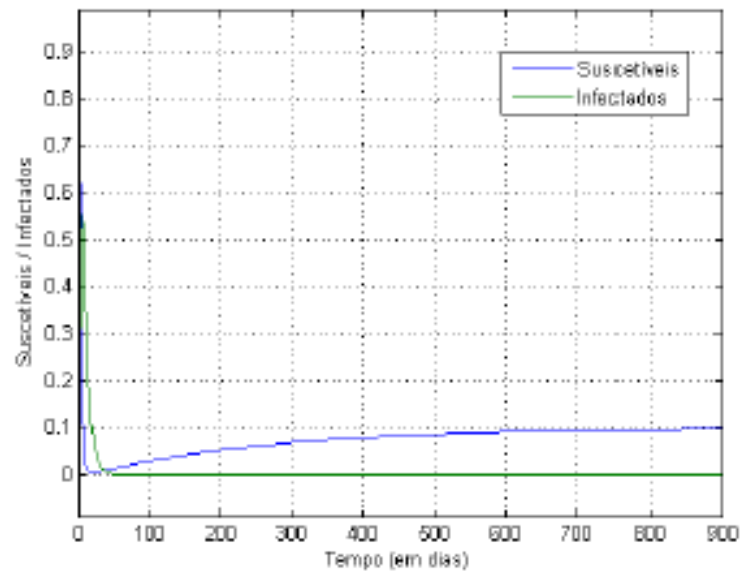


Figura 4.5: Dinâmica das populações de indivíduos suscetíveis e infectados num período de 500 dias.

Modelo SIR com campanha de vacinação em pulsos

Neste capítulo estudaremos o modelo SIR com campanha de vacinação em pulso, essa técnica propõe vacinar uma fração q de toda a população suscetível em um único pulso, aplicado a cada T anos [1], em vez de vacinar constantemente uma proporção extremamente grande de todos os suscetíveis recém-nascidos, que era a proposta do modelo SIR com vacinação constante.

Muitas doenças necessitam de mais de uma vacinação, chamados reforços múltiplos (inoculações repetidas), para de fato obter uma imunidade eficaz. Nos primeiros meses de vida isso pode ocorrer pelo fato de haver persistência dos anticorpos maternos circulantes no bebê que podem se ligar aos antígenos capazes de gerar resposta imune da vacina, em alguns casos gera o bloqueio da ativação adequada do sistema imune [12]. Portanto a vacina neste casos deve ser aplicada diversas vezes, até o anticorpo materno ter sido eliminado completamente da circulação da criança, e então atingir a imunidade adequada [12]. A vacinação educa o sistema imune, que o prepara para lidar de forma efetiva e rápida contra o agente infeccioso não eliminado pela imunidade inata, que é aquela em que o bebê recebe da mãe; dessa maneira para cada grupo de doenças existe uma especificidade na forma de vacinar, sendo necessário as vezes haver reimunizações [12], devido à falhas na primeira vacina no que tange a indução da formação de células de memória. Neste capítulo, como já citamos, trabalharemos com vacinas que são aplicadas periodicamente na população.

Para estudar este modelo, consideraremos a mesma observação feita no modelo matemático com vacinação constante, em que só é considerado a reprodutibilidade basal maior que 1, $R_0 > 1$, pois não é necessário aplicar campanhas de vacinação em doenças que não estão sujeitas a se tornarem epidemias.

A vacinação em pulsos baseia em aplicar pulsos de vacinação com frequência suficiente para evitar que a população infecciosa cresça, ou seja $\frac{I(t)}{t} < 0$ por todo tempo [1]. À princípio essa estratégia garante que a população de infectados $I(t)$ é uma função decrescente ao longo do tempo, então a população de infectados desaparece ou fica tão pequena que é incapaz de causar epidemias [15]. Como $\frac{I(t)}{t} = \lambda SI - \eta I - \beta I$,

temos:

$$\frac{dI(t)}{t} = I(\lambda S - \eta - \beta) < 0 \rightarrow \quad (5.1)$$

$$(\lambda S - \eta - \beta) < 0 \quad (5.2)$$

pois $I(t) > 0$. A partir disso, isolando S, obtemos uma população de suscetíveis limiar, chamado de limiar epidêmico

$$S < \frac{\eta + \beta}{\lambda} = \frac{1}{R_0} = S_m \quad (5.3)$$

Logo, $S_m = \frac{1}{R_0}$ será chamado de limiar epidêmico.

Para garantir que $\frac{I(t)}{t} < 0$ basta manter a população de suscetíveis, S, abaixo do limiar epidêmico S_m .

A aplicação de vacinação em pulsos deve ser aplicada sempre que a população de suscetíveis, S(t), cresça a um nível muito próximo ao do limiar epidêmico, S_m [2]. Segundo Agure *et al.* (1993) e Nokes and Swinton (1995) no artigo “Pulse Vaccination Strategy in the SIR Epidemic Model”[1], a população de suscetíveis (S) é mantida abaixo de do limiar epidêmico, S_m , se o período de pulsos, T , estiver mantido abaixo de um valor crítico fixado, denotado por T_{max} [1]. Obviamente, quanto maior o período entre a vacinação pulsos, com menor frequência será necessário vacinar a população suscetível. Mas se o intervalo de pulso exceder o T_{max} , o esquema de vacinação pode falhar.

Para descrever nosso modelo matemático SIR com campanha de vacinação consideraremos as hipóteses feitas no Capítulo 3, e novamente normalizaremos a população para unidade. Quando a vacinação por pulso é incorporada ao modelo SIR, o sistema torna-se não autônomo, ou seja as equações diferenciais passam depender explicitamente da variável independente t . ou seja e pode ser reescrito da seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \eta - \lambda I S - \eta S - p \sum_{n=0}^{\infty} S(nT^-) \delta(t - nT) \\ \frac{dI}{dt} = \lambda I S - \eta I - \beta I \end{cases} \quad (5.4)$$

em que $0 < p, \eta, \beta$ e $\lambda > 0$ são constantes, S(t) e I(t) são as proporções dos indivíduos suscetíveis e infectados respectivamente, e δ é chamado “Delta de Dirac” com centro em nT , que serve para representar uma força que age instantaneamente sobre um impulso [14]

Definimos

$$S(nT^-) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} (nT^- - \epsilon) \quad (5.5)$$

sendo o limite lateral a esquerda, que representa a quantidade de suscetíveis antes

do n -ésimo pulso de vacinação, e $\delta(t - nT)$ é definido

$$\delta(t - nT) = \begin{cases} 0 & , \eta \text{ se } t \neq nT \\ \infty & , \text{ se } t = nT \end{cases} \quad (5.6)$$

com

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(t - nT) dt = 1 \quad (5.7)$$

analisaremos a existência uma solução “livre de infecção”, assumindo que $I(t) = 0$, nessas situações $\frac{dI}{dt} = 0$, com $t \geq 0$. Dessa maneira podemos analisar o aumento da população de suscetíveis nessas condições [1]. A partir da substituição de $I(t) = 0$ obtemos

$$\frac{dS}{dt} = \eta - \eta S - p \sum_{n=0}^{\infty} S(nT^-) \delta(t - nT) \quad (5.8)$$

Nosso estudo se restringirá o período correspondente a dois pulsos de vacinação, ou seja, o intervalo de tempo será $t_0 = (n - 1)T \leq t \leq nT$, então:

$$\frac{dS}{dt} = \eta - \eta S - pS(nT^-) \delta(t - nT) \quad (5.9)$$

Para resolver essa equação diferencial iremos considerar a solução homogênea e a particular. Então, encontremos a solução para equação diferencial homogênea:

$$\frac{dS}{dt} = \eta - \eta S \quad (5.10)$$

Aplicando os métodos para resolução de EDO de primeira ordem, obtemos uma equação que define a população de suscetíveis $S(t) = 1 - Ce^{-\eta t}$, sendo C uma constante. Como estamos considerando apenas dois pulsos, conhecemos a população de suscetíveis após o $(n - 1)$ -ésimo pulso, $S(t_0)$, daí encontramos um valor estimado para a constante

$$C = -e^{\eta t_0} (S(t_0) - 1) \quad (5.11)$$

Assim, explicitando a solução homogênea, obtemos:

$$S(t) = 1 + e^{\eta t_0} (S(t_0) - 1) e^{-\eta(t-t_0)} \quad (5.12)$$

e como o número de indivíduos suscetíveis antes do n -ésimo pulso de vacinação, que neste caso será antes do segundo pulso, $S(nT^-)$ é uma solução da equação 5.9, sendo obtida no limite de $S(t)$ com $t \rightarrow nT^-$:

$$S(nT^-) = \lim_{t \rightarrow nT^-} (S(t)) = 1 + e^{\eta t_0} (S(t_0) - 1) e^{-\eta(t-t_0)} \quad (5.13)$$

Então a solução para equação diferencial da população de suscetíveis não homogênea,

é dada por [2]

$$S(t) = 1 + e^{\eta t_0}(S(t_0) - 1)e^{-\eta(t-t_0)} - p[1 + e^{\eta t_0}(S(t_0) - 1)e^{-\eta(t-t_0)} \int_{t_0}^t \delta(t - nT) dt \quad (5.14)$$

Fazendo uma mudança de variável, consideremos

$$Q(t) = S(t) = 1 + e^{\eta t_0}(S(t_0) - 1)e^{-\eta(t-t_0)}$$

, portanto podemos reescrever a equação anterior como sendo:

$$S(t) = \begin{cases} Q(t) & , \text{ se } t_0 = (n-1)T \\ (1-p)Q(t) & , \text{ se } t = nT \end{cases} \quad (5.15)$$

em que $Q(t)$ é o número de suscetíveis entre os dois pulsos ocorrendo em $t_0 = (n-1)T$ e em $t = nT$, com $(1-p)Q(nT)$ representando o número de suscetíveis imediatamente após a vacinação pulso [2].

Para descobrir a estabilidade dos pontos de equilíbrio desse modelo, podemos analisar o sistema de vacinação em pulsos como um modelo discreto, sendo a condição inicial de suscetíveis, $S(t_0)$, variando a cada pulso de vacinação. A condição inicial $S(t)$ pode mudar de um intervalo de pulso para outro, e existem maneiras para calcular isso. Utilizando de forma simplificada os resultados dos pontos fixos dos mapas de Poincaré, sendo esse mapa considerado por pesquisadores na área de sistema dinâmico como uma interseção de uma órbita periódica no espaço de estado de um sistema dinâmico contínuo com o subespaço de menor dimensão, chamado seção de Poincaré, configuramos $S(t_0) = S_n$, e deduzimos o mapa de Poincaré F tal que $S_{n+1} = F(S_n)$ [2]. O mapa de Poincaré determina o número de indivíduos suscetíveis depois de cada um dos pulsos de vacinação, considerando o tempo discreto, ou seja, $t = nT$, com $n = 0, 1, 2, \dots$

Os pontos de equilíbrio do mapa F no sistema discreto, existem por definição quando $F(S_n) = S_{n+1} = S_n$, (este resultado encontra-se na referência [2]), dessa maneira descrevemos a equação que representa $S_{n+1} = S_n = S^*$, a partir do resultado do mapa F $S_{n+1} = F(S_n)$

$$F(S_n) = S_{n+1} = 1 + e^{\eta t_0}(S(t_0) - 1)e^{-\eta(t-t_0)} \rightarrow \quad (5.16)$$

$$S_{n+1} = (1-p)[1 + (S_n - 1)e^{-\eta T}] \quad (5.17)$$

em que $t = nT$, e usado a relação $S_{n+1} = S^*$, temos

$$S^* = (1-p)[1 + (S_n - 1)e^{-\eta T}] = \frac{(1-p)(e^{\eta T} - 1)}{p - 1 + e^{\eta T}} \quad (5.18)$$

Portanto, por definição, o único ponto de equilíbrio do mapa de Poincaré é dado

por

$$S^* = (1 - p)[1 + (S_n - 1)e^{-\eta T}] = \frac{(1 - p)(e^{\eta T} - 1)}{p - 1 + e^{\eta T}} \quad (5.19)$$

Como encontramos o ponto de equilíbrio, faremos a análise da sua estabilidade, baseando no resultado do seguinte proposição.

Proposição 5.1: O ponto fixo do mapa F, dado pelo ponto de equilíbrio

$$S^* = (1 - p)[1 + (S_n - 1)e^{-\eta T}] = \frac{(1 - p)(e^{\eta T} - 1)}{p - 1 + e^{\eta T}}$$

é estável.

Ver a demonstração na dissertação: "Modelos Epidêmicos SIR, Contínuos e Discretos, e estratégias de vacinação", [2]

Dessa maneira, pelo significado de estabilidade, podemos afirmar que o pulso de vacinação produz uma sequência S_n que deverá convergir para o ponto fixo S^* .

Como S^* é ponto fixo, escrevemos $S(t_0) = S^*$ obtemos através de manipulações [2]

$$S^* - 1 = \frac{(1 - p)(e^{\eta T} - 1)}{p - 1 + e^{\eta T}} - 1 \quad (5.20)$$

$$= \frac{e^{\eta T} - 1 - pe^{\eta T} + p - p + 1 - e^{\eta T}}{p - 1 + e^{\eta T}} \quad (5.21)$$

$$= \frac{-pe^{\eta T}}{p - 1 + e^{\eta T}} \quad (5.22)$$

Logo,

$$(S^* - 1)e^{\eta T} - 1 = \frac{p}{1 - p - e^{\eta T}} \quad (5.23)$$

Agora, substituimos esse resultado na expressão não completa de suscetíveis, dada em 5.14, obtemos

$$\bar{S} = 1 + (S^* - 1)e^{\eta T} - 1 \quad (5.24)$$

$$= \frac{p}{1 - p - e^{\eta T}} e^{\eta(t-t_0)} - p \left(1 + \frac{p}{1 - p - e^{\eta T}} \right) \int_{t_0}^t \delta(t - nT) dt \quad (5.25)$$

essa é a expressão completa de indivíduos suscetíveis no ponto de equilíbrio livre de infecção no n -ésimo intervalo de tempo $t_0 = (n - 1)T \leq t \leq nT$. [2].

Portanto, definindo $\bar{S} = S^*$ em na equação 5.3, obtemos a expressão para a solução periódica "livre de infecção" ao longo do n -ésimo intervalo de tempo [1]

$$(\bar{S}, \bar{I}) = (\bar{S}, 0) \quad (5.26)$$

representando a solução periódica no tempo

$$\bar{S} = S(t + T) \quad (5.27)$$

e

$$\bar{I} = I(t + T) \quad (5.28)$$

A análise da da solução periódica livre de infecção será um possível estudo de Pós-Graduação, por envolver conceitos avançados para a graduação. Porém apesar disso, a partir dos resultados obtidos no trabalho “Modelos Epidêmicos SIR, Contínuos e Discretos, e Estratégias de Vacinação”[2], manter o número de suscetíveis abaixo do limiar $S < S_c$ é suficiente para a eliminação da epidemia [2], e que esta condição está vinculada a estimação de um período máximo entre os pulsos de vacinação T_{\max} .

Conclusões

Este trabalho baseou-se no estudo do modelo epidemiológico SIR (Suscetível-Infetado-Recuperado) em tempo contínuo, em três casos: modelo simples sem campanha de vacinação, com vacinação constante e em pulso. O modelo SIR remete a doenças em que há recuperação, ou seja, o indivíduo adquire imunidade a dada doença após ter contatado com ela, através da criação de anticorpos, seja pela imunidade inata ou seja pela vacinação. Podemos destacar algumas doenças que se encaixam nesse modelo: Sarampo, Varíola, Rubéola, Meningite Bacteriana, dentre outras. O principal referencial bibliográfico utilizado, foi a dissertação de mestrado “Modelos Epidêmicos SIR, Contínuos e Discretos, e Estratégias de Vacinação”[2].

Buscamos analisar de forma matemática e biológica os três modelos SIR, através da descrição do modelo e investigação da estabilidade dos pontos de equilíbrio, que nos informam sobre o comportamento das populações ao longo do tempo, e não necessariamente um ponto ser estável significa que haverá ausência de epidemia, mas sim que o ponto de equilíbrio convergirá para um ponto no plano de fases. A partir disso, é possível entender melhor os processos adotados pelo Ministério da Saúde e também contribuir futuramente para o desenvolvimento das duas ciências, através de um estudo mais realístico, em que são considerados parâmetros reais da sociedade.

O modelo SIR simples é um modelo em que não se considera a campanha de vacinação, onde a estabilidade de seus pontos de equilíbrio estão relacionados com o número de reprodutibilidade basal, representado por R_0 . No modelo SIR com campanha de vacinação constante é necessário aplicar uma porcentagem de todos os recém nascidos. Através das simulações numéricas, observamos que para a população de infectados converja para zero é necessária uma proporção de vacinação com sucesso, e também deve ser considerado a proporção mínima p_m de vacinação que define a dinâmica desse sistema. Verificamos que quanto maior a proporção de vacinação de sucesso menor será o número de infectados no equilíbrio epidêmico. Por fim, estudamos o modelo SIR com campanha de vacinação em pulsos, ou seja, aplica-se periodicamente campanhas de vacinação. O estudo da estabilidade desse modelo envolve conceitos mais avançados de pós-graduação, portanto não nos aprofundamos neste tópico, analisamos apenas de forma superficial e baseado nos trabalhos “Pulse Vaccination Strategy in the SIR Epidemic Model”[1] e “Modelos Epidêmicos SIR,

Contínuo e Discreto, e Estratégias de Vacinação”[2] a estabilidade do único ponto de equilíbrio do mapa de Poincaré, e assim usamos esse resultado para determinar o número de indivíduos suscetíveis S no ponto de equilíbrio livre de infecção no n -ésimo intervalo de tempo; apenas o ponto de equilíbrio livre da infecção foi analisado.

Para trabalhos futuros, como citado anteriormente, pretendemos estudar de forma mais profunda os modelos SIR abordados, considerando parâmetros reais e também realizando simulações numéricas, em especial aprofundar no modelo SIR com campanha de vacinação em pulsos, além da análise desses mesmos modelos em tempo discreto, para que sejam feitas comparações entre o modelo contínuo e discreto. Pretende-se ao estudar esses modelos epidemiológicos a validação dos mesmos, para que eles possam ser utilizados para realização de previsões sobre o desenvolvimento de determinadas doenças e assim aplicar medidas de controle.

Bibliografia

- [1] Agur, B. S. L. S. Z. “Pulse Vaccination Strategy in the SIR Epidemic Model”. *Society for Mathematical Biology* 60 (28 de nov. de 2018), pp. 1123–1148. URL: [https://sci-hub.tw/10.1016/s0092-8240\(98\)90005-2](https://sci-hub.tw/10.1016/s0092-8240(98)90005-2) (acesso em 28 de nov. de 2018).
- [2] Almeida, P. R. de. “MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS SIR, CONTÍNUOS E DISCRETOS, E ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO”. Diss. de mestr. Universidade Federal de Viçosa, 2014, p. 82. URL: <http://www.locus.ufv.br/bitstream/handle/123456789/4933/texto%20completo.pdf?sequence=1> (acesso em 9 de dez. de 2018).
- [3] Anderson, R. M. e May, R. M. *Infectious Diseases of Humans Dynamics and Control*. Oxford New York, 1992, p. 349. URL: <https://global.oup.com/academic/product/infectious-diseases-of-humans-9780198540403?cc=us&lang=en&#> (acesso em 9 de dez. de 2018).
- [4] Bassanezi, R. C. *ensino aprendizagem com Modelagem Matemática*. Contexto, 2009, p. 387.
- [5] Cláudia H. Dezotti, H. M. Y. “Teoria do Raio Espectral e uma Caracterização do Número de Reprodutibilidade Basal para Doenças de Transmissão Direta” (10 de dez. de 2018). URL: https://www.researchgate.net/publication/242376773_Teoria_do_Raio_Espectral_e_uma_Caracterizac_ao_do_Numero_de_Reprodutibilidade_Basal_para_Doencas_de_Transmissao_Direta (acesso em 10 de dez. de 2018).
- [6] Farias, A. V. “Um estudo da modelagem epidemiológica SIR usando conceitos de derivadas de ordem inteira e fracionária”. Dissertação. Brasil: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - FURG, 28 de nov. de 2018, p. 77. URL: https://imef.furg.br/images/stories/Monografias/Matematica_aplicada/2017/AyrtonFarias.pdf (acesso em 28 de nov. de 2018).
- [7] Hethcote, H. W. “The Mathematics of Infectious Diseases”. *SIAM Review* 42 (2000). Ed. por Industrial, S. for e Mathematics., A., p. 55. URL: <http://links.jstor.org/sici?sici=0036-1445%28200012%2942%3A4%3C599%3ATMOID%3E2.0.CO%3B2-Q> (acesso em 17 de nov. de 2018).
- [8] Hochman, G. “Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil”. *Ciência & Saúde Coletiva* (2011). Ed. por Coletiva, C. S., p. 12. URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000200002 (acesso em 17 de nov. de 2018).
- [9] J.D.Murray. *Mathematical Biology*. Ed. por Mathematics, D. of, Physical Science, I. for e Maryland, T. U. of. 3ª ed. Vol. 1. USA: University of Oxford e University of Washington, 29 de nov. de 2018. 576 pp. URL: <http://www.ift.unesp.br/users/mmenezes/mathbio.pdf> (acesso em 29 de nov. de 2018).
- [10] Luiz, M. H. R. “Modelos Matemáticos em Epidemiologia”. Diss. de mestr. UNESP, 2012. 77 pp. URL: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/94348/luiz_mhr_me_rcla.pdf?sequence=1&isAllowed=y (acesso em 9 de dez. de 2018).

- [11] Nepomuceno, E. G. “Dinâmica, Modelagem e Controle de Epidemias”. Tese de dout. Belo Horizonte: UFMG, 2005. 139 pp. URL: https://www.researchgate.net/profile/Erivelton_Nepomuceno/publication/310452098_Dinamica_Modelagem_e_controle_de_epidemias/links/5b1838eb458515cd61ac3982/Dinamica-Modelagem-e-controle-de-epidemias.pdf?origin=publication_detail (acesso em 8 de dez. de 2018).
- [12] Ossborne, T. J. R. A. G. B. A. *Imunologia de Kuby*. Ed. por ARTMED. 6^a ed. University of Massachusetts at Amherst, 29 de nov. de 2018. 703 pp.
- [13] Rezende, J. M. de. *À sombra do plátano: crônicas de história da medicina*. SciELO Books. Editora Unifesp, 2009, p. 408.
- [14] Richard C. DiPrima, W. E. B. e. *Equações Diferenciais Elementares e problemas de valores de contorno*. 9^a ed. GEN- Grupo Editorial Nacional, 2010, p. 606.
- [15] Sabeti, M. “Modelo Epidêmico Discreto SIR com estrutura Etária e Aplicação de Vacinação em Pulsos e Constante”. Tese de dout. Universidade Federal de Pernambuco, 2011, p. 117. URL: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/1321/1/arquivo2722_1.pdf (acesso em 9 de dez. de 2018).
- [16] Soárez, P. C. de. “Uso de modelos de análise de decisão nos programas de vacinação contra varicela”. Português. Medicina Preventiva. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 26 de nov. de 2018. 215 pp. URL: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde-09122009-162209/publico/PATRICIACoelhoSoarez.pdf> (acesso em 26 de nov. de 2018).
- [17] Wetzler, B. F. *Álgebra Linear*. Ed. por HARBRA. 3°. HARBRA, 1986, p. 411.