

INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ADRIANE MAKI YONAMINE

**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA CONTROLE DE
DOENÇAS DE TRANSMISSÃO DIRETA ATRAVÉS DE
VACINAÇÃO DE ROTINA POR FAIXA ETÁRIA**

São Paulo

2016

ADRIANE MAKI YONAMINE

**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA CONTROLE DE DOENÇAS
DE TRANSMISSÃO DIRETA ATRAVÉS DE VACINAÇÃO DE
ROTINA POR FAIXA ETÁRIA**

Monografia apresentada para obtenção do
Grau de Bacharel em Matemática Aplicada
e Computacional, com habilitação em
Saúde Animal pela Universidade de São
Paulo.

Orientador: Sérgio Muniz Oliva Filho

SÃO PAULO
2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Shinji e Keiko Yonamine, que sempre me incentivaram nos estudos e me apoiaram em todas as etapas da minha vida.

Aos professores do IME-USP que contribuíram na minha formação, especialmente ao professor e orientador Sérgio Muniz Oliva Filho, pelo apoio, paciência e compreensão.

Aos meus amigos e colegas de curso que me ajudaram compartilhando conhecimento.

Aos colegas de trabalho, Jideon Spinelli, João Belentani e Patricia Venâncio, que me ensinaram muito e acreditaram no meu potencial.

Ao Bruno Dyin Mabe Ogawa por estar comigo em todos os momentos.

Aos meus filhos Yudi e Lina Mabe, que me dão alegria, motivação e inspiração todos os dias.

RESUMO

A vacinação é considerada um dos principais avanços na saúde pública mundial. É um importante meio de prevenção, ou até mesmo de erradicação, de doenças infecciosas, reduzindo os riscos de epidemias. Os principais fenômenos relacionados com as ciências podem ser modelados por equações diferenciais. Neste trabalho é apresentado o modelo SEIR (Suscetível, Exposto, Infectante e Recuperado) para estudar os efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta. É utilizado o modelo sem reinfeção e com taxa de contato constante. Analisamos também dois esquemas de vacinação de rotina aplicada em indivíduos pertencentes a uma determinada faixa etária. Os dados de sarampo foram utilizados para realizar as simulações.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 MODELO MATEMÁTICO	7
2.1 MODELO SEIR	7
2.2 FORÇA DE INFECÇÃO	9
2.3 CONDIÇÕES DE EQUILÍBRIO	11
2.3.1 ESTUDO ESTÁTICO	11
2.3.2 ESTUDO DINÂMICO	13
2.4 REPRODUTIBILIDADE BASAL	17
3 VACINAÇÃO DE ROTINA POR FAIXA ETÁRIA	19
3.1 PROPORÇÃO EFETIVAMENTE VACINADA	20
3.2 APÓS A INTRODUÇÃO DA VACINAÇÃO	21
4 SIMULAÇÃO.....	23
5 CONCLUSÕES	26
APÊNDICE A - LINEARIZAÇÃO E CRITÉRIOS DE ESTABILIDADE PARA SISTEMAS AUTÔNOMOS.....	27
APÊNDICE B - CRITÉRIO DE ROUTH-HURWITZ.....	31
REFERÊNCIAS.....	33

1 *Introdução*

A epidemiologia matemática vem se fortalecendo nos últimos tempos. Por se tratar de um assunto de alta relevância, vários pesquisadores vêm desenvolvendo modelos matemáticos que possam contribuir para a compreensão e erradicação de doenças infecciosas.

As doenças infecciosas podem ser classificadas em duas grandes categorias: as doenças de transmissão direta, como por exemplo, sarampo e rubéola; e as doenças de transmissão indireta, ou seja, necessitam de um agente transmissor secundário, como por exemplo, dengue e malária. Este trabalho objetiva apenas modelos de transmissão direta.

Os primeiros desenvolvimentos em Epidemiologia Matemática foram realizados por Daniel Bernoulli em 1760. Porém, somente a partir da segunda metade do século XIX, com o avanço do conhecimento médico sobre as causas das doenças infecciosas, ocorreu o desenvolvimento de teorias matemáticas para fenômenos em larga escala.

Em 1906, Hamer postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos. Este postulado, hoje conhecido como o princípio de ação das massas, tornou-se um dos mais importantes conceitos da epidemiologia matemática e estabelece que a disseminação de uma epidemia em uma população é o produto da densidade de indivíduos suscetíveis pela densidade de indivíduos infecciosos.

No início do século XX, Sir Ronald Ross formulou em seus trabalhos sobre a dinâmica da malária a hipótese de existir um limiar de densidade de mosquitos abaixo do qual ocorreria a extinção natural da doença.

Em 1927 é estabelecido o teorema do valor limiar, proposto por Kermack e McKendrick, postulando que a introdução de indivíduos infecciosos em uma comunidade não pode levar a um surto epidêmico a menos que a densidade de indivíduos suscetíveis esteja acima de um certo valor crítico.

O teorema do valor limiar e o princípio de ação das massas tornaram-se a base da epidemiologia matemática moderna.

2 Modelo Matemático

Um modelo matemático é uma descrição de um fenômeno do mundo real, frequentemente apresentado por meio de funções ou equações, como o tamanho de uma população, a expectativa de vida de uma pessoa ao nascer ou o custo da redução de poluentes. O propósito desses modelos é entender o fenômeno e talvez fazer previsões sobre seu comportamento no futuro.

Em epidemiologia, a modelagem matemática é feita através de equações que descrevem a interação entre a população e o ambiente, resultando numa análise detalhada a respeito da doença. Quanto mais se conhece a respeito da doença e o modo como ela se propaga, mais eficazes serão os métodos para impedir a sua transmissão. Com isso é possível realizar estudos de ações preventivas, como as campanhas de vacinação.

Um dos modelos de maior relevância foi o modelo SIR (Suscetível – Infectado – Recuperado), elaborado por Kermack e McKendrick em 1927. A partir de então, outros modelos matemáticos em epidemiologia foram desenvolvidos, os chamados modelos compartimentais. Modelos matemáticos compartimentais são amplamente utilizados para estudar a dinâmica de doenças de transmissão direta. Estes modelos são baseados no pressuposto de que a população pode ser dividida numa série de compartimentos, que indicam em qual estado se encontra o indivíduo.

2.1 Modelo SEIR

Neste trabalho utilizamos o Modelo SEIR, em que a população é dividida em quatro compartimentos. Dentro de cada classe, a população encontra-se homogeneamente distribuída. A classe X representa os indivíduos suscetíveis à infecção. Os indivíduos suscetíveis adquirem a infecção a uma taxa λ , chamada força de infecção. Os indivíduos em período de incubação da doença, ou seja, aqueles que contraíram a doença, mas os sintomas ainda não se manifestaram, são classificados como indivíduos expostos, cuja designação é feita pela letra H . O período de incubação é denotado por σ^{-1} , onde o parâmetro σ é a taxa de incubação. Y é a classe dos indivíduos infectantes, capazes de transmitir a doença. Após um certo período, devido à ação do sistema imunitário, a concentração de vírus nos indivíduos passa a ser praticamente nula, situação em que não ocorre mais a eliminação do vírus para o

meio ambiente. Este período é denominado de período de recuperação, denotado por γ^{-1} , onde o parâmetro γ é a taxa de recuperação. A classe dos recuperados Z inclui todos os indivíduos que se recuperaram da infecção e que adquiriram imunidade à doença. Quando existe uma estratégia de imunização em curso, os indivíduos suscetíveis são transferidos para a classe dos recuperados a uma taxa ν , chamada taxa de vacinação. Além disso, podemos considerar que todos os indivíduos estão sujeitos a uma taxa de mortalidade, denotada por μ .

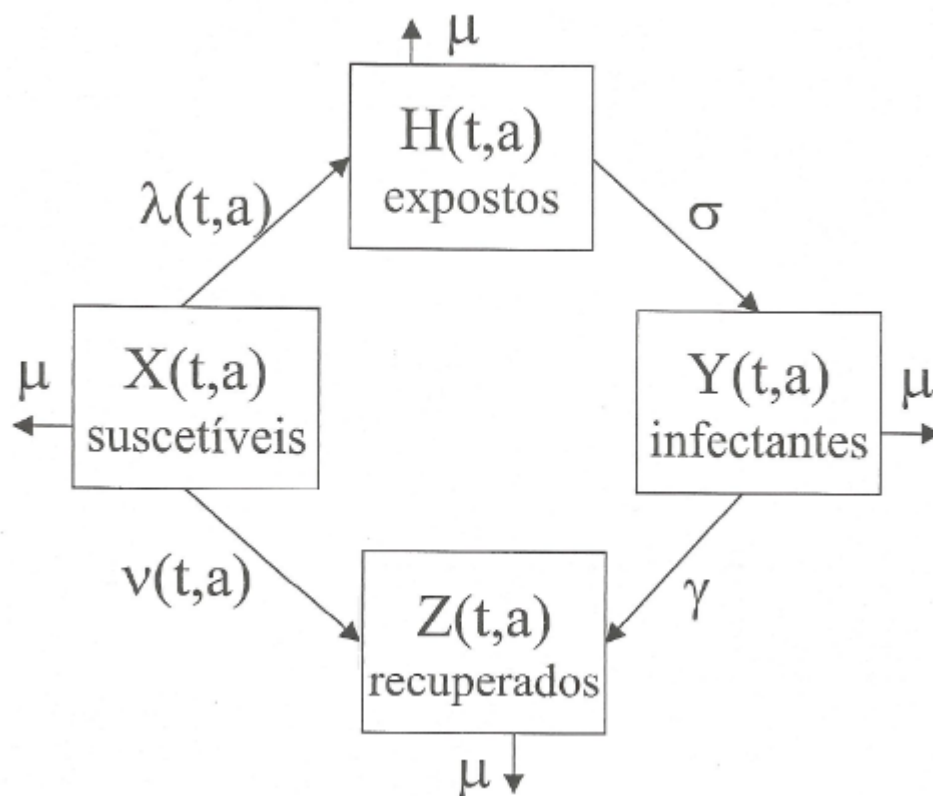


Figura 1: Esquema de fluxo de indivíduos entre os quatro compartimentos

A Figura 1 representa o fluxo de indivíduos entre os quatro compartimentos.

De acordo com o processo infeccioso descrito acima, os indivíduos passam de suscetíveis à expostos, em seguida tornam-se infectantes e finalmente, recuperados. Não se considera a perda de imunidade, isto é, a passagem de indivíduos da classe dos recuperados à classe dos suscetíveis. Com a vacinação, os indivíduos passam diretamente da classe dos suscetíveis à classe dos recuperados, não contribuindo com a disseminação da doença.

Consideramos que a taxa de mortalidade tenha um valor constante em todas as idades e que indivíduos infectados não estão sujeitos a uma mortalidade diferenciada.

Esses quatro compartimentos são caracterizados por densidade etária de indivíduos em cada instante de tempo. Quando transcorre um intervalo Δt , um indivíduo de idade a tem a idade aumentada na mesma proporção, ou seja, $a + \Delta t$. O fluxo de indivíduos em cada um dos quatro compartimentos em um intervalo Δt pode ser estudado.

Analisando o compartimento dos indivíduos latentes, no intervalo Δt ocorre um acréscimo de $\lambda(t, a)X(t, a)\Delta t$ indivíduos por unidade de tempo devido aos indivíduos suscetíveis que entram em contato com o vírus. No entanto, ocorre um decréscimo de $(\sigma + \mu)H(t, a)\Delta t$ devido aos indivíduos que passaram para o compartimento dos infectantes, que sobreviveram ao período de incubação (referente ao termo σ), e a mortalidade natural (referente ao termo μ).

O balanço no compartimento dos indivíduos latentes tem como resultado

$$H(t + \Delta t, a + \Delta t) - H(t, a) = \lambda(t, a)X(t, a)\Delta t - (\sigma + \mu)H(t, a)\Delta t.$$

Dividindo ambos os membros por Δt e fazendo $\Delta t \rightarrow 0$ temos que

$$\frac{d}{dt}H(t, a) = \lambda(t, a)X(t, a) - (\sigma + \mu)H(t, a)$$

Como explicado acima, a idade e o tempo têm a mesma unidade, por isso tem-se que

$$\frac{d}{dt}H(t, a) = \frac{\partial}{\partial t}H(t, a) + \frac{\partial}{\partial a}H(t, a)$$

Esta equação relaciona a derivada total em relação ao tempo t com as derivadas parciais em relação ao tempo t e a idade a . Utilizando o mesmo procedimento nos demais compartimentos, o modelo pode ser expresso por um conjunto de equações diferenciais parciais, que descrevem a evolução do número de indivíduos em cada compartimento em relação ao tempo t e à idade a .

$$\frac{\partial}{\partial t} X(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} X(t, a) = -[v(t, a) + \lambda(t, a) + \mu]X(t, a) \quad (1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} H(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} H(t, a) = \lambda(t, a)X(t, a) - (\sigma + \mu)H(t, a) \quad (2)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} Y(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} Y(t, a) = \sigma H(t, a) - (\gamma + \mu)Y(t, a) \quad (3)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} Z(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} Z(t, a) = v(t, a)X(t, a) + \gamma Y(t, a) - \mu Z(t, a) \quad (4)$$

Seja $N(t, a)$ a soma dos indivíduos classificados nos quatro compartimentos, ou seja, $N(t, a) = X(t, a) + H(t, a) + Y(t, a) + Z(t, a)$. Somando as equações (1-4), obtém-se a equação para distribuição etária da população dada por

$$\frac{\partial}{\partial t} N(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} N(t, a) = -\mu N(t, a) \quad (5)$$

2.2 Força de Infecção

A força de infecção (λ) é um conceito fundamental no modelamento matemático de doenças infecciosas. É a taxa per capita em que indivíduos suscetíveis contraem a infecção, tendo como resultado o produto de dois fatores: a taxa de contato, denotado por β , e a densidade de infectantes. Pode ser descrita como:

$$\lambda(a) = \int_0^L \beta(a, a') Y(a') da' \quad (6)$$

A taxa de contato (β) é uma representação da frequência de contatos entre indivíduos de uma comunidade para que exista a possibilidade de ocorrer uma nova infecção. Esta relação, dada pela hipótese do encontro aleatório entre os indivíduos

suscetíveis e infectantes homoganeamente misturados em uma população, é baseada no princípio de ação das massas.

Uma das principais razões da importância da força de infecção está relacionada à sua utilidade para elaborar estratégias e controle e eliminação de doenças.

2.3 Condições de Equilíbrio

2.3.1 Estudo Estático

As equações (1-4) em equilíbrio, antes da introdução da vacinação ($v = 0$), descrevem o fluxo estacionário da infecção natural. Quando se fala em equilíbrio, está se referindo a uma situação em que todas as variáveis do sistema dinâmico não dependem do tempo. Portanto, as derivadas parciais em relação ao tempo são igualadas a zero e podem ser descritas por

$$\frac{d}{da} X_0(a) = -[\lambda_0(a) + \mu]X_0(a) \quad (7)$$

$$\frac{d}{da} H_0(a) = \lambda_0(a)X_0(a) - (\sigma + \mu)H_0(a) \quad (8)$$

$$\frac{d}{da} Y_0(a) = \sigma H_0(a) - (\gamma + \mu)Y_0(a) \quad (9)$$

$$Z_0(a) = N_0(a) - X_0(a) - H_0(a) - Y_0(a) \quad (10)$$

A força de infecção natural, que é o número médio de novos casos de infecção por indivíduos suscetíveis, é dada por

$$\lambda_0(a) = \int_0^L \beta(a, a') Y_0(a') da' \quad (11)$$

e a distribuição etária da população é dada por

$$\frac{d}{da} N_0(a) = -\mu N_0(a) \quad (12)$$

A solução da equação (12) é dada por

$$N_0(a) = N^* e^{-\mu a} \quad (13)$$

Assim, as soluções das equações (1-4) no equilíbrio são dadas por

$$X_0(a) = N^* e^{-(\mu+\lambda_0)a} \quad (14)$$

$$H_0(a) = N^* \frac{\lambda_0}{\sigma - \lambda_0} [e^{-(\mu+\lambda_0)a} - e^{-(\mu+\sigma)a}] \quad (15)$$

$$Y_0(a) = N^* \frac{\sigma \lambda_0}{\sigma - \lambda_0} \left[\frac{e^{-(\mu+\lambda_0)a}}{\gamma - \lambda_0} - \frac{e^{-(\mu+\sigma)a}}{\gamma - \sigma} + \frac{(\sigma - \lambda_0)e^{-(\mu+\gamma)a}}{(\gamma - \lambda_0)(\gamma - \sigma)} \right] \quad (16)$$

$$Z_0(a) = N_0(a) - [X_0(a) + H_0(a) + Y_0(a)] \quad (17)$$

Quando $\lambda_0 = 0$, têm-se

$$X_0(a) = N_0(a) \quad (18)$$

$$H_0(a) = Y_0(a) = Z_0(a) = 0 \quad (19)$$

que são as soluções estacionárias das equações (7-10).

Quando $a = 0$ têm-se

$$X(t, 0) = N^* \quad (20)$$

$$H(t, 0) = Y(t, 0) = Z(t, 0) = 0 \quad (21)$$

Estas condições refletem a não consideração da passagem de anticorpos maternos para o feto e, portanto, todos os recém-nascidos ingressam na classe dos suscetíveis.

Quando $a = L$ têm se

$$X(t, L) = H(t, L) = Y(t, L) = Z(t, L) = 0 \quad (22)$$

Estas condições referem-se ao fato de não existirem indivíduos com idades superiores a L . Isto está relacionado com a condição biológica de não haver indivíduos que sobrevivam indefinidamente.

Caso $L \rightarrow \infty$, então $e^{-\mu L} = 0$. Se L for finito, então os valores acima serão próximos a zero, pois, sendo L maior que μ^{-1} , tem-se $e^{-\mu L} \approx 0$.

2.3.2 Estudo Dinâmico

Na ausência da vacinação ($v = 0$) e quando a taxa de contato não depende da idade, as equações (1-4) podem ser integradas em toda idade, resultando um sistema de equações diferenciais ordinárias. Utilizando a equação (6) tem-se

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} x(t) = \mu - [\beta y(t) + \mu]x(t) \\ \frac{d}{dt} h(t) = \beta y(t)x(t) - (\sigma + \mu)h(t) \\ \frac{d}{dt} y(t) = \sigma h(t) - (\gamma + \mu)y(t) \\ \frac{d}{dt} z(t) = \gamma y(t) - \mu z(t) \end{array} \right. \quad (23)$$

onde $x(t) = X(t)/N$, $h(t) = H(t)/N$, $y(t) = Y(t)/N$ e $z(t) = Z(t)/N$, tal que $x(t) + h(t) + y(t) + z(t) = 1$.

O sistema de equações (23) apresenta dois pontos de equilíbrio. Um ponto de equilíbrio representa a população livre de doença e outro representa a doença em nível

endêmico na população. Esses valores são obtidos resolvendo o sistema de equações algébricas

$$\begin{cases} \mu - [\beta y + \mu]x = 0 \\ \beta yx - (\sigma + \mu)h = 0 \\ \sigma h - (\gamma + \mu)y = 0 \\ \gamma y - \mu z = 0 \end{cases} \quad (24)$$

Somando a primeira e a segunda equação obtemos

$$x = \frac{-(\sigma + \mu)h + \mu}{\mu} \quad (25)$$

e a terceira equação pode ser escrita como

$$y = \frac{\sigma h}{(\gamma + \mu)} \quad (26)$$

Substituindo os dois resultados acima na segunda equação temos que

$$h \left[\frac{\beta\sigma(\sigma + \mu)h}{\mu(\gamma + \mu)} - \frac{\beta\sigma}{(\gamma + \mu)} + (\sigma + \mu) \right] = 0 \quad (27)$$

Para $h = 0$, pelo sistema de equações (24), $y = 0$ e $z = 0$.

Como $x + h + y + z = 1$, é possível verificar que $x = 1$.

Portanto, numa população livre de infecção o ponto de equilíbrio é dado por $(S^*, H^*, Y^*, Z^*) = (1, 0, 0, 0)$.

$$\text{Para } \left[\frac{\beta\sigma(\sigma + \mu)h}{\mu(\gamma + \mu)} - \frac{\beta\sigma}{(\gamma + \mu)} + (\sigma + \mu) \right] = 0,$$

$$h = \frac{\mu}{(\sigma + \mu)} \left[1 - \frac{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)}{\beta\sigma} \right] \quad (28)$$

Substituindo nas equações do sistema (25) é possível obter

$$x = \frac{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)}{\beta\sigma} \quad (29)$$

Seja

$$R_0 = \frac{1}{x} = \frac{\beta\sigma}{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)} \quad (30)$$

Reescrevendo a equação (28) temos que

$$h = \frac{\mu}{(\sigma + \mu)} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right] \quad (31)$$

Da terceira e quarta equação do sistema (24) obtemos

$$y = \frac{\sigma\mu}{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right] \quad (32)$$

$$z = \frac{\gamma\mu}{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right] \quad (33)$$

Portanto, o ponto de equilíbrio endêmico é

$$(S^*, H^*, Y^*, Z^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{(\sigma + \mu)} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right], \frac{\sigma\mu}{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right], \frac{\gamma\mu}{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right] \right).$$

A estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema de equações (23) pode ser determinada pelos autovalores da equação $\Phi(\phi) = \det(J - \phi I) = 0$, onde J é a matriz jacobiana do sistema de equações (23) e I é a matriz identidade 4 x 4.

$$J = \begin{bmatrix} -(\beta y + \mu) & 0 & -\beta x & 0 \\ \beta y & -(\sigma + \mu) & \beta x & 0 \\ 0 & \sigma & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix} \quad (34)$$

No ponto de equilíbrio, na ausência de infecção, temos

$$J(1, 0, 0, 0) = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -\beta & 0 \\ 0 & -(\sigma + \mu) & \beta & 0 \\ 0 & \sigma & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix} \quad (35)$$

O ponto de equilíbrio é dito assintoticamente estável se todos os autovalores forem negativos. Como ϕ_1 e ϕ_4 são negativos ($\phi_1 = \phi_4 = -\mu$), resta provar que ϕ_2 e ϕ_3 , as raízes quadráticas do polinômio característico de J são negativos.

$$J^* = \begin{bmatrix} -(\sigma + \mu) & \beta \\ \sigma & -(\gamma + \mu) \end{bmatrix} \quad (36)$$

$$\phi^2 + (2\mu + \sigma + \gamma)\phi + (\sigma + \mu)(\gamma + \mu) - \beta\sigma = 0$$

Podemos reescrever como

$$\phi^2 + (2\mu + \sigma + \gamma)\phi + (\sigma + \mu)(\gamma + \mu)(1 - R_0) = 0 \quad (37)$$

Para que o ponto de equilíbrio seja estável, pelo critério de Routh-Hurwitz (apêndice B) é necessário que todos os coeficientes sejam positivos.

Logo, o ponto de equilíbrio $\varepsilon = (1, 0, 0, 0)$ é assintoticamente estável se $R_0 < 1$. Se $R_0 > 1$, o ponto de equilíbrio é instável, o que significa que a doença é endêmica.

O parâmetro R_0 , chamado Reprodutibilidade Basal, tem uma importância significativa para o modelo e será detalhada a seguir.

2.4 *Reprodutibilidade Basal*

Em qualquer situação de epidemia é fundamental saber se a doença vai se espalhar ou não, e se isto ocorrer, como irá se desenvolver com o tempo e quando começará a declinar. Uma importante medida é o número esperado de infecções secundárias obtidas a partir de um único indivíduo infectado introduzido em uma população totalmente suscetível, comumente conhecido como razão de reprodutibilidade basal, representado por R_0 . Este conceito veio emprestado dos estudos demográficos, mas tornou-se muito importante na epidemiologia, pois o esforço para controlar ou erradicar uma doença está intimamente relacionado a este valor.

Quando $R_0 < 1$, um número pequeno de indivíduos infectados introduzidos em uma população totalmente suscetível não conseguirá reproduzir um número suficiente de infecções secundárias para que a doença prolifere, e assim, a infecção progressivamente desaparecerá. No caso contrário, quando $R_0 > 1$, o número de indivíduos infectados crescerá, fazendo com que a infecção se propague. Este número é uma medida do potencial para disseminação da doença dentro de uma população e quanto maior for o valor de R_0 , mais severa a doença será.

A reprodutibilidade basal é obtida através da análise do sistema de equações quanto à existência e estabilidade de soluções, conforme visto anteriormente. Este parâmetro pode ser calculado como o inverso da fração de indivíduos suscetíveis. Utilizando a equação (24), tem-se

$$\lambda_0 = \mu(R_0 - 1) \quad (38)$$

Uma infecção só se manterá prevalente em uma comunidade se os contatos entre os indivíduos forem superiores a este valor limiar. Note que se $R_0 > 1$, temos que $\lambda_0 > 0$, e se $R_0 \leq 1$ temos que $\lambda_0 = 0$.

A razão de reprodutibilidade basal depende da forma assumida pela taxa de contato. Pelas equações (30) e (38) obtém-se

$$\beta = \frac{(\mu + \lambda_0)(\mu + \sigma)(\mu + \gamma)}{\mu\sigma} \quad (39)$$

Seja

$$R_0 = \frac{\beta}{\beta^{th}} \quad (40)$$

com o valor limiar β^{th} dado por

$$\beta^{th} = \frac{(\mu + \sigma)(\mu + \gamma)}{\sigma} \quad (41)$$

Este valor limiar está relacionado com o padrão de contatos, de tal forma que uma infecção só se manterá prevalente em uma comunidade se o contato entre os indivíduos for superior a este valor limiar.

A equação para razão de reprodutibilidade basal (40), expressa em termos de taxa de contato total e seu valor limiar dado pela equação (41), pode ser reescrita considerando-se a quantidade de indivíduos que compõem uma população, pode ser reescrita como

$$R_0 = \frac{N}{N^{th}} \quad (42)$$

tal que

$$N^{th} = \frac{(\mu + \sigma)(\mu + \gamma)}{\sigma\beta} \quad (43)$$

é o valor limiar do número de indivíduos em uma comunidade para que a doença possa ser estabelecida. Portanto, uma doença só se torna endêmica se a quantidade de indivíduos que compõe a população for maior que este valor limiar.

3 Vacinação de Rotina por Faixa Etária

Neste capítulo estudaremos o modelo com taxa de contato constante para todas as idades, $\beta(a, a') = \beta'$, considerando uma vacinação de rotina aplicada ininterruptamente em indivíduos pertencentes a uma determinada faixa etária. Esta rotina é tal que a estratégia de vacinação é permanente, ou seja, $v(t, a) = v(a)$. Nestas condições é possível comparar o equilíbrio inicial, na ausência da vacinação, com o equilíbrio final.

Podemos definir a fração de indivíduos suscetíveis com estrutura etária como

$$x(t, a) = \frac{X(t, a)}{N} \quad (44)$$

As equações (2) e (3), multiplicadas por β' , podem ser integradas em toda idade, resultando em

$$\frac{d}{dt} h(t) = \lambda(t)x(t) - (\mu + \sigma)h(t) \quad (45)$$

$$\frac{d}{dt} \lambda(t) = \beta\sigma h(t) - (\mu + \gamma)\lambda(t) \quad (46)$$

com $\beta = \beta'N$ sendo a taxa de contato, e

$$x(t) = \int_0^L x(t, a) da \quad (47)$$

$$h(t) = \frac{1}{N} \int_0^L H(t, a) da \quad (48)$$

$$\lambda(t) = \frac{\beta}{N} \int_0^L Y(t, a) da \quad (49)$$

onde $x(t)$ e $h(t)$ são as frações de indivíduos suscetíveis e expostos, respectivamente, e $\lambda(t)$ é a força de infecção.

A fração de indivíduos imunes pode ser expressa por

$$z(t) = 1 - x(t) - h(t) - \frac{1}{\beta} \lambda(t) \quad (50)$$

3.1 Proporção Efetivamente Vacinada

A taxa de vacinação, dada pelas equações (1) e (4), quando aplicada aos indivíduos suscetíveis descreve um mecanismo de vacinação em curso em uma comunidade. Como os valores da taxa de vacinação podem variar de zero a infinito, é utilizada a proporção p de indivíduos suscetíveis vacinados, por ser uma medida limitada entre os valores zero e um.

A relação entre v e p pode ser expressa por

$$p \cong \frac{\int_{a_1}^{a_2} X_0(a) da - \int_{a_1}^{a_2} X(a) da}{\int_{a_1}^{a_2} X_0(a) da} = 1 - \frac{\int_{a_1}^{a_2} X(a) da}{\int_{a_1}^{a_2} X_0(a) da} \quad (51)$$

onde $X_0(a)$ e $X(a)$ são densidades de indivíduos suscetíveis com estrutura etária, antes e após a introdução da vacina, respectivamente. Portanto, p é a proporção efetivamente vacinada de indivíduos suscetíveis entre as idades a_1 e a_2 considerando-se dois momentos distintos de equilíbrio.

No caso de doenças de transmissão direta, em geral as crianças abaixo de 2 anos são as vacinadas. Neste caso, pode-se aproximar os indivíduos na equação (51) pela população toda $N(a)$, resultando em

$$p \simeq 1 - \frac{\int_{a_1}^{a_2} N(a) da}{\int_{a_1}^{a_2} N_0(a) da} \quad (52)$$

onde $N_0(a)$ e $N(a)$ são todos os indivíduos com estrutura etária, antes e após a introdução da vacina, respectivamente.

A partir das equações (7) e (52), com $\lambda(a) = 0$, é possível relacionar a taxa de vacinação v com a proporção p , dado por

$$p \simeq 1 - \frac{\mu}{\mu + v} \frac{1 - e^{-(\mu+v)(a_2-a_1)}}{1 - e^{-\mu(a_2-a_1)}} \quad (53)$$

O objetivo desta relação é fornecer uma medida mais apropriada do que a taxa de vacinação.

3.2 Após a Introdução da Vacinação

Dois esquemas de vacinação serão estudados. A primeira consiste em alargar o intervalo etário vacinado, ou seja, fixa a_1 e aumenta a_2 . E a outra fixa o intervalo etário vacinado e retarda a idade de vacinação, ou seja, fixa a diferença $a_2 - a_1$ e aumenta a_1 . Desta forma, as variáveis iniciais são alteradas pela introdução da vacinação e o objetivo é determinar os novos valores de equilíbrio assintótico ($t \rightarrow \infty$).

Após a introdução da vacinação, a fração de indivíduos suscetíveis é dada por

$$x = \frac{\mu}{\mu + \lambda_\infty} \left\{ 1 - \frac{v e^{-(\mu+\lambda_\infty)a_1}}{\mu + v + \lambda_\infty} [1 - e^{-(\mu+v+\lambda_\infty)(a_2-a_1)}] \right\} \quad (54)$$

tal que λ_∞ é a força de infecção assintótica.

No equilíbrio assintótico tem-se

$$\mu + \lambda_0 = \frac{\mu + \lambda_\infty}{1 - \frac{v e^{-(\mu+\lambda_\infty)a_1}}{\mu + v + \lambda_\infty} [1 - e^{-(\mu+v+\lambda_\infty)(a_2-a_1)}]} \quad (55)$$

A equação (55) é um dos resultados epidemiológicos de grande importância, pois relaciona as forças de infecção antes e após a introdução da vacinação. A partir desta equação podemos obter outros dois resultados importantes:

- 1) A taxa de vacinação para erradicar a doença pode ser obtida igualando λ_∞ a zero, resultando

$$\frac{\lambda_0}{\mu + \lambda_0}(\mu + v^{th}) = v^{th} e^{-\mu a_1} \left[1 - e^{-(\mu + v^{th})(a_2 - a_1)} \right] \quad (56)$$

tal que v^{th} é o valor limiar da taxa de vacinação, que precisa ser aplicada nos indivíduos suscetíveis para obter a condição de erradicação da doença.

- 2) Para o controle ou erradicação da doença é necessário escolher apropriadamente o intervalo etário vacinado. Fazendo-se $v^{th} \rightarrow \infty$ na equação (56), obtém-se o valor limiar extremo inferior do intervalo etário vacinado para erradicar a doença, resultando

$$a_1^{th} = \frac{1}{\mu} \ln \left(\frac{\mu + \lambda_0}{\lambda_0} \right) \quad (57)$$

Esta equação mostra que se $a_1 > a_1^{th}$ não é possível erradicar a doença mesmo com $v \rightarrow \infty$.

Quando uma estratégia de vacinação está em curso, podemos calcular a razão de reprodutibilidade, denotada por R_v . Utilizando o valor da razão de reprodutibilidade basal dada pela equação (38) podemos obter a razão de reprodutibilidade

$$R_v = R_0 \left\{ 1 - \frac{v e^{-\mu a_1}}{\mu + v} \left[1 - e^{-(\mu + v)(a_2 - a_1)} \right] \right\} \quad (58)$$

Note que $R_{v=0} = R_0$. Através desta equação podemos também calcular v^{th} fixando $R_v = 1$. Reescrevendo R_0 em função de λ_0 e fazendo $R_v = 1$, obtém-se a equação (55) com $\lambda_\infty = 0$.

4 Simulação

Com base no modelo SEIR, que descreve a propagação de doenças infecciosas de transmissão direta, propomos um estudo da dinâmica de evolução temporal do sarampo em uma população hipotética. O estudo da dinâmica de uma doença consiste em esclarecer como a quantidade de indivíduos pertencentes a cada um dos compartimentos varia à medida que o tempo passa.

Nesta simulação, consideramos as condições iniciais $X_0 = 80$, $H_0 = 10$, $Y_0 = 10$ e $Z_0 = 0$ com os parâmetros $\mu = 0,017$, $\nu = 0,0225$, $\gamma = \frac{1}{7}$ e $\sigma = \frac{1}{14}$. O gráfico obtido da simulação numérica está representado na Figura 2.

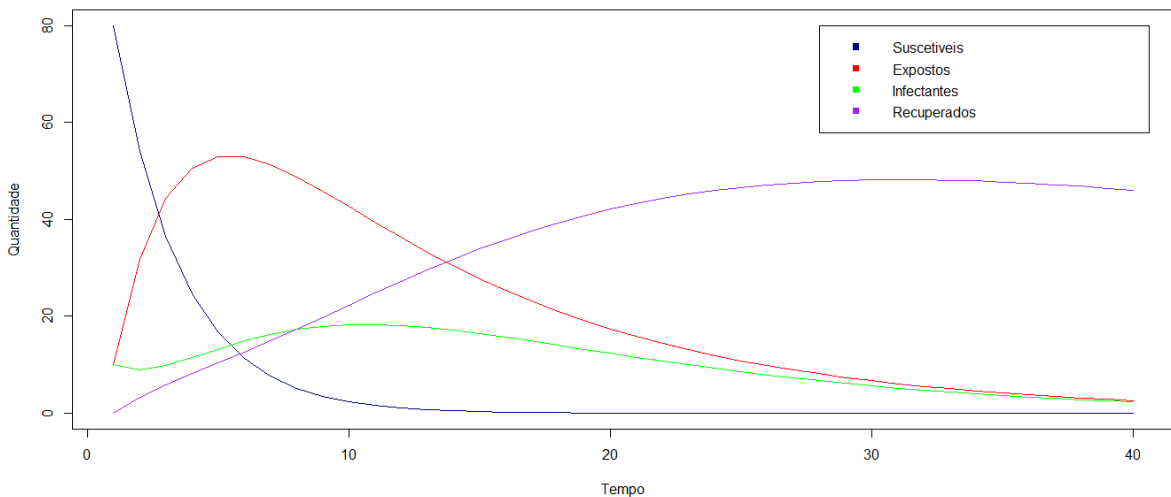


Figura 2: Gráfico indicando a variação da classe dos Suscetíveis, Expostos, Infectantes e Recuperados em relação ao tempo.

Podemos observar que a classe dos suscetíveis decresce atingindo um pico mínimos após 10 anos. A classe dos expostos cresce até atingir o valor máximo em torno de 7 anos. Com o baixo número de suscetíveis e o início da recuperação, a curva dos expostos apresenta um declínio acompanhado de um crescimento considerável da classe dos recuperados.

Com certeza este modelo apresentado não retrata fielmente a verdadeira dinâmica do sarampo. Sem dúvida, há necessidade de um modelo mais elaborado com melhores aproximações e ajustes dos parâmetros e das condições iniciais.

Apesar de não realizar a validação do modelo por dados reais, os resultados da simulação numérica estão coerentes, assim como esperado para um modelo epidemiológico e compartimental tipo SEIR.

A seguir, apresentaremos o estudo da vacinação por faixa etária. Consideramos as condições iniciais $\lambda_0 = 0,25$, $\mu = 0,017$ e $\nu = 3,14$ para as simulações, que estão representadas nas Figuras 3 e 4.

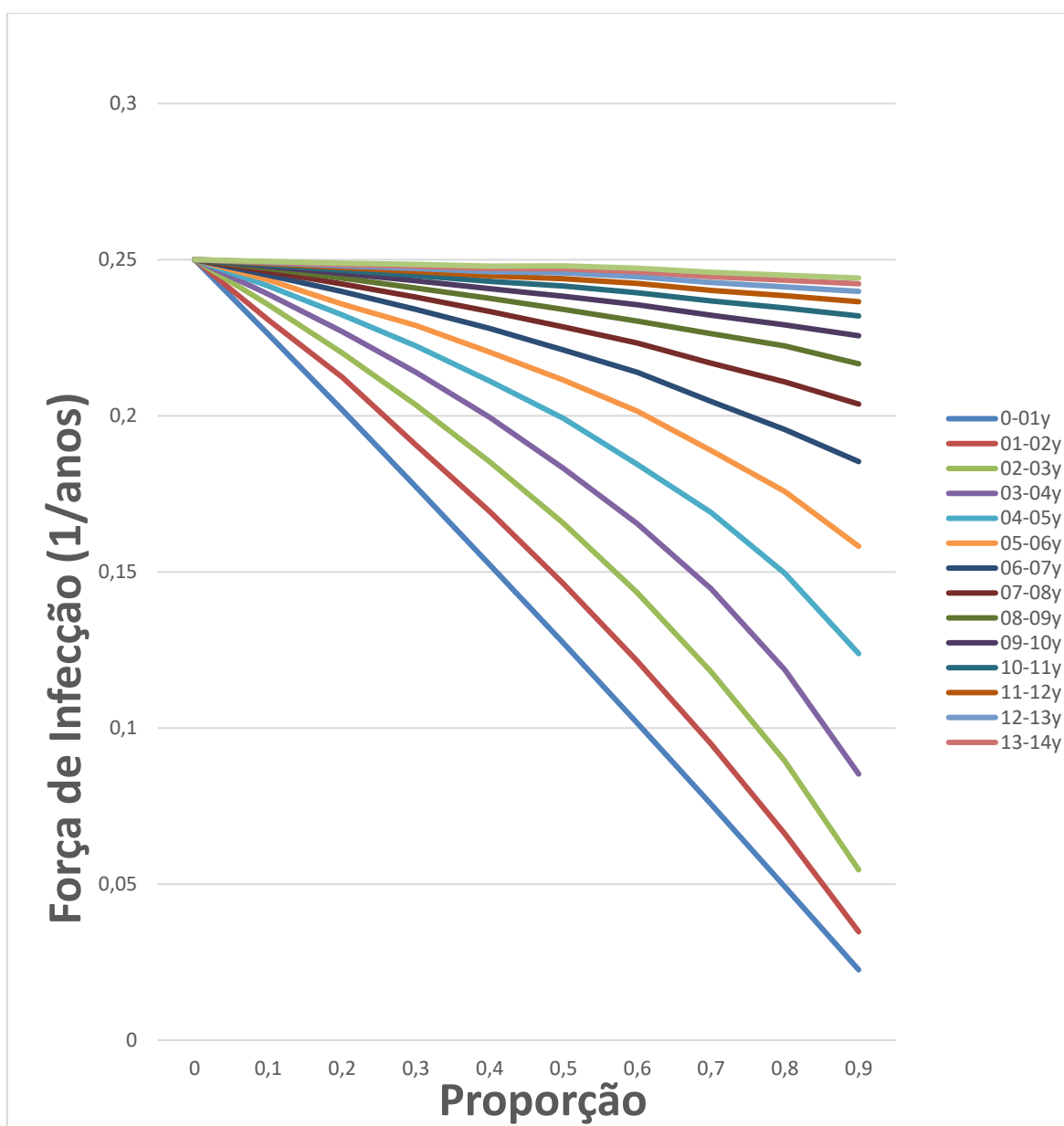


Figura 3: Fixou-se o intervalo etário vacinado em um ano. Os intervalos etários vacinados são [0,1], [1,2], [2,3], [3,4], [4,5], [5,6], [6,7], [7,8], [8,9], [9,10], [10,11], [11,12], [12,13], [13,14] e [14,15] (de cima para baixo).

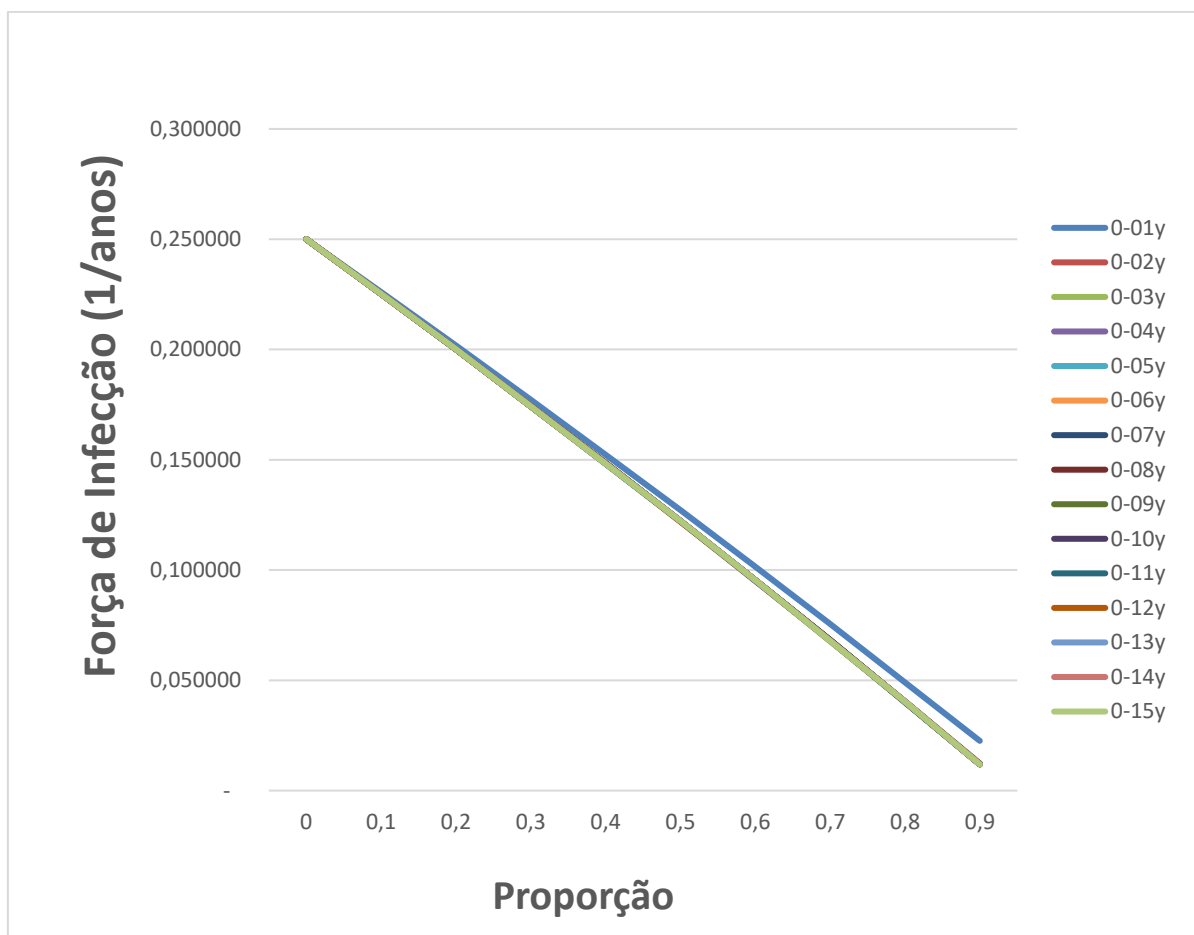


Figura 4: Fixou-se o intervalo etário vacinado em um ano. Os intervalos etários vacinados são [0,1], [0,2], [0,3], [0,4], [0,5], [0,6], [0,7], [0,8], [0,9], [0,10], [0,11], [0,12], [0,13], [0,14] e [0,15] (de cima para baixo).

As Figuras 3 e 4 mostram a força de infecção antes e após a introdução da vacinação, utilizando a equação (55) para diferentes faixas etárias. É possível observar que quanto maior os recursos para vacinar grandes proporções de indivíduos suscetíveis, a erradicação da doença é mais facilmente alcançada.

5 Conclusões

O efeito da introdução da vacinação em uma comunidade é justamente a diminuição no valor da força de infecção. A diminuição na força de infecção é devida à passagem de indivíduos da classe dos suscetíveis para recuperados sem passar pelo estado infeccioso. Como consequência deste declínio no número de indivíduos suscetíveis e na força de infecção, tem-se a diminuição do número de casos secundários gerados por um indivíduo infectante.

Pelos resultados apresentados nas Figuras 3 e 4 podemos concluir que o aumento do intervalo etário não é recomendável. Um esquema com largo intervalo etário de vacinação exigiria mais recursos financeiros. Seria um gasto desnecessário já que o ganho, pelo decréscimo na força de infecção, é praticamente desprezível. Os resultados mostram que o esquema de vacinação apropriado é a que imuniza os indivíduos precocemente, em torno de 1 ano.

Estes resultados encontram respaldo no mundo real. Com o objetivo de erradicar o sarampo, alguns países, como o Brasil e Estados Unidos, mantêm altos níveis de cobertura vacinal para crianças de baixa idade, antes do segundo ano de vida.

Os modelos matemáticos, escritos em termos de equações diferenciais ordinárias, aplicados à epidemiologia, nos proporcionam informações sobre como a doença se propaga numa população, visando determinar ações para erradicar ou conter a propagação. Estes resultados podem ajudar nas estratégias de vacinação adotados pelos sistemas de vigilância epidemiológica.

Os modelos matemáticos aqui apresentados não pretendem de forma alguma espelhar com realismo todos os fatores relevantes para dinâmica de todos os tipos de doenças infecciosas. Foram apresentadas algumas formas possíveis de enquadrar vários tipos de doença de transmissão direta, a partir da qual é possível iniciar a análise e transformar em um modelo mais próximo da realidade.

Apêndice A

Linearização e Critérios de Estabilidade para Sistemas Autônomos

Considere o Sistema de Equações Diferenciais de Primeira Ordem Não-Linear e Autônomo de Ordem n :

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= P_1(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \\ \frac{dx_2}{dt} &= P_2(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \\ &\cdot \\ &\cdot \\ &\cdot \\ \frac{dx_n}{dt} &= P_n(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))\end{aligned}\tag{A.1}$$

Usualmente é muito difícil, se não impossível, encontrar uma solução de uma equação diferencial numa forma explícita se a equação não for linear. Neste caso, somente soluções numéricas são possíveis de serem encontradas utilizando algum método numérico adequado.

Um ponto de equilíbrio é um ponto $(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ tal que, se o estado do sistema for exatamente neste ponto, o sistema permanecerá neste ponto, isto é $P_i(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0$ para todo $i = 1, 2, \dots, n$. O ponto de equilíbrio pode ser estável se depois de um certo tempo as trajetórias do sistema se aproximarem dele, caso contrário, ele é dito instável.

Considerando-se o ponto de equilíbrio $X^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, temos que

$$x_1(t) = x_1^* + \xi_1(t), x_2(t) = x_2^* + \xi_2(t), \dots, x_n(t) = x_n^* + \xi_n(t)\tag{A.2}$$

onde $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n$ são valores muito pequenos.

Substituindo (A.2) em (A.1) obtemos

$$\begin{aligned}
\frac{d\xi_1}{dt} &= P_1(x_1^* + \xi_1(t), x_2^* + \xi_2(t), \dots, x_n^* + \xi_n(t)) \\
\frac{d\xi_2}{dt} &= P_2(x_1^* + \xi_1(t), x_2^* + \xi_2(t), \dots, x_n^* + \xi_n(t)) \\
&\quad \cdot \\
&\quad \cdot \\
&\quad \cdot \\
\frac{d\xi_n}{dt} &= P_n(x_1^* + \xi_1(t), x_2^* + \xi_2(t), \dots, x_n^* + \xi_n(t))
\end{aligned} \tag{A.3}$$

Utilizando a fórmula de Taylor, segue que

$$\begin{aligned}
&P_1(x_1^* + \xi_1(t), x_2^* + \xi_2(t), \dots, x_n^* + \xi_n(t)) \\
&= \left[\frac{\partial P_1}{\partial x_1} \right]_{\vec{x}^*} (\xi_1) + \dots + \left[\frac{\partial P_1}{\partial x_n} \right]_{\vec{x}^*} (\xi_n) + \left[\frac{\partial^2 P_1}{\partial x_1^2} \right]_{\vec{x}^*} \frac{(\xi_1)^2}{2} + \dots \\
&\quad + \left[\frac{\partial^2 P_1}{\partial x_n^2} \right]_{\vec{x}^*} \frac{(\xi_n)^2}{2} + \dots
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&P_2(x_1^* + \xi_1(t), x_2^* + \xi_2(t), \dots, x_n^* + \xi_n(t)) \\
&= \left[\frac{\partial P_2}{\partial x_1} \right]_{\vec{x}^*} (\xi_1) + \dots + \left[\frac{\partial P_2}{\partial x_n} \right]_{\vec{x}^*} (\xi_n) \\
&\quad + \left[\frac{\partial^2 P_2}{\partial x_1^2} \right]_{\vec{x}^*} \frac{(\xi_1)^2}{2} + \dots + \left[\frac{\partial^2 P_2}{\partial x_n^2} \right]_{\vec{x}^*} \frac{(\xi_n)^2}{2} + \dots
\end{aligned}$$

·
·
·

$$\begin{aligned}
&P_n(x_1^* + \xi_1(t), x_2^* + \xi_2(t), \dots, x_n^* + \xi_n(t)) \\
&= \left[\frac{\partial P_n}{\partial x_1} \right]_{\vec{x}^*} (\xi_1) + \dots + \left[\frac{\partial P_n}{\partial x_n} \right]_{\vec{x}^*} (\xi_n) \\
&\quad + \left[\frac{\partial^2 P_n}{\partial x_1^2} \right]_{\vec{x}^*} \frac{(\xi_1)^2}{2} + \dots + \left[\frac{\partial^2 P_n}{\partial x_n^2} \right]_{\vec{x}^*} \frac{(\xi_n)^2}{2} + \dots
\end{aligned}$$

tal que $P_i(\vec{X}^*) = 0$, para todo $i = 1, 2, \dots, n$.

Como $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n$ são valores muito pequenos, os termos com ordem maior que 2 são menores ainda. Desprezando estes termos e considerando apenas os termos lineares é possível escrever uma aproximação linear:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\xi_1}{dt} &\approx \left[\frac{\partial P_1}{\partial x_1} \right]_{\vec{X}^*} (\xi_1) + \dots + \left[\frac{\partial P_1}{\partial x_n} \right]_{\vec{X}^*} (\xi_n) \\
 \frac{d\xi_2}{dt} &\approx \left[\frac{\partial P_2}{\partial x_1} \right]_{\vec{X}^*} (\xi_1) + \dots + \left[\frac{\partial P_2}{\partial x_n} \right]_{\vec{X}^*} (\xi_n) \\
 &\vdots \\
 &\vdots \\
 &\vdots \\
 \frac{d\xi_n}{dt} &\approx \left[\frac{\partial P_n}{\partial x_1} \right]_{\vec{X}^*} (\xi_1) + \dots + \left[\frac{\partial P_n}{\partial x_n} \right]_{\vec{X}^*} (\xi_n)
 \end{aligned} \tag{A.4}$$

Podemos reescrever matricialmente da seguinte forma:

$$\begin{pmatrix} \frac{d\xi_1}{dt} \\ \frac{d\xi_2}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\xi_n}{dt} \end{pmatrix} \approx \begin{pmatrix} \frac{\partial P_1}{\partial x_1} & \frac{\partial P_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial P_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial P_2}{\partial x_1} & \frac{\partial P_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial P_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial P_n}{\partial x_1} & \frac{\partial P_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial P_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}_{\vec{X}^*=(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)} \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \xi_2 \\ \vdots \\ \xi_n \end{pmatrix} \tag{A.5}$$

ou seja,

$$\vec{\xi} = J(\vec{X}^*) \vec{\xi}$$

tal que, $J(\vec{X}^*)$ é a matriz Jacobiana do sistema (A.1) definida por

$$J(\vec{X}^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial P_1}{\partial x_1} & \frac{\partial P_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial P_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial P_2}{\partial x_1} & \frac{\partial P_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial P_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial P_n}{\partial x_1} & \frac{\partial P_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial P_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}_{\vec{X}^*=(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)} \tag{A.6}$$

A solução do sistema (A.5) é dada pela combinação linear

$$\vec{\xi}(t) = c_1 \vec{v}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \vec{v}_2 e^{\lambda_2 t} + \dots + c_n \vec{v}_n e^{\lambda_n t} \quad (\text{A.7})$$

onde λ_i com $i = 1, 2, \dots, n$ são os autovalores da matriz Jacobiana do sistema e \vec{v}_i com $i = 1, 2, \dots, n$ são os autovetores.

Os autovalores $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ são as raízes do polinômio característico dado por

$$P(\lambda) = \det(J(\vec{X}^*) - \lambda I) \quad (\text{A.8})$$

onde I é a matriz identidade de ordem n .

De (A.3) podemos notar que, para que a solução $\vec{X}(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))$ do sistema (A.1) tenda ao ponto de equilíbrio, é necessário que $\vec{\xi}(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$. O ponto de equilíbrio será assintoticamente estável se a parte real de todos os autovalores da matriz Jacobiana (A.6) for negativa.

Para verificar se todas as raízes do polinômio característico têm parte real negativa podemos utilizar as condições de Routh-Hurwitz.

Apêndice B

Critério de Routh-Hurwitz

Um importante critério que fornece a condição necessária para que todas as raízes do polinômio característico tenham parte real negativa é conhecida como Critério de Routh-Hurwitz. Este critério foi utilizado no capítulo 2 para determinar a estabilidade assintótica no ponto de equilíbrio numa população livre de doença.

Considere o polinômio

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

onde $a_s \in \mathbb{R}$, $s \in 0, 1, 2, \dots, n$, e $a_0 \neq 0$.

Definindo a matriz de Hurwitz utilizando os coeficientes do polinômio

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix},$$

e

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix}$$

onde $a_j = 0$ se $j > n$.

Todas as raízes do polinômio $P(\lambda)$ são negativas ou possuem parte real negativa se a determinante das matrizes de Hurwitz forem positivas

$$\det H_j > 0, \quad j = 1, 2, \dots, n$$

Quando $n = 2$, o Critério de Routh Hurwitz pode calculado como

$$\det H_1 = a_1 > 0 \quad \text{e} \quad \det H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 > 0$$

Logo, $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$.

Para $n = 2, 3$ e 4 , o Critério de Routh Hurwitz tem como resultado:

$$n = 2: \quad a_1 > 0 \text{ e } a_2 > 0.$$

$$n = 3: \quad a_1 > 0, a_3 > 0 \text{ e } a_1 a_2 > a_3$$

$$n = 4: \quad a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0 \text{ e } a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$$

Vamos provar o caso $n = 2$. O polinômio característico neste caso é

$$P(\lambda) = \lambda^2 + a_1 \lambda + a_2 = 0$$

Os autovalores satisfazem

$$\lambda = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2}}{2}$$

Suponha que a_1 e a_2 são positivos. É simples verificar que se as raízes são reais, ambas são negativas. E se forem complexas, têm a parte real negativa.

Em seguida, para provar o inverso, suponha que as raízes são negativas ou têm parte real negativa. Considere que $a_1 > 0$. Se as raízes são complexas, implica que a_2 também é positiva. Se as raízes são reais, uma vez que as raízes são negativas segue que $a_2 > 0$.

REFERÊNCIAS

- [1] Anderson, R. M., May, R. M. "Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes", J. Hyg. Camb., 1985.
- [2] Anderson, R. M., May, R. M. "Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination", Science, 1982.
- [3] Anderson, R. M., May, R. M. "Infectious diseases of humans: dynamics and control", Oxford: Oxford University Press, 1991.
- [4] Anderson, R. M., May, R. M. "Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies", J. Hyg. Camb., 1983.
- [5] Fred, M. O., Sigey, J. K., Okello, J. A., Okwoyo, J. M., Kang'ethe, G. J. "Mathematical modeling on the control of measles by vaccination: case study of KISII County, Kenya", The SIJ Transactions on Computer Science Engineering & its Applications, 2014.
- [6] Hethcote, H. W., "The mathematics of infectious diseases", SIAM Rev., 2000.
- [7] Massad, E., Burattini, M. N., Azevedo Neto, R. S., Yang, H. M., Coutinho, F. A. B., Zanetta, D. M. T. "A model-based design of a vaccination strategy against rubella in a non-immunized community of São Paulo State, Brazil", Cambridge University Press, 1994.
- [8] Murray, J.D., "Mathematical Biology: I. An Introduction", Springer, 2002.
- [9] Yang, H. M. "Directly transmitted infections modeling considering age-structured contact rate", Math. Comput. Modelling, 1999.
- [10] Yang, H. M. "Epidemiologia Matemática – Estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta", EDUNICAMP e FAPESP, 2001.
- [11] Yang, H. M. "Modeling directly transmitted infections in a routinely vaccinated population – the force of infection described by Volterra integral equations", Appl. Math. Comput., 2001.