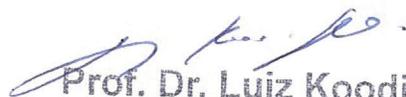


ERRATA nos 2 exemplares da dissertação da aluna Cíntia Dalila Soares

Em folha ii:

Onde se lê:	
Área de concentração: Biomatemática	Desconsidere
Programa de Pós-Graduação: Mestrado em Matemática Aplicada	Leia-se: Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada


Prof. Dr. Luiz Koodi Hotta
Coordenador CPG/IMECC
Matric. 042471 - UNICAMP

Cíntia Dalila Soares

Modelagem Matemática de Doenças
Infecciosas Considerando Heterogeneidade
Etária: Estudo de Caso de Rubéola no
México

Orientador:

Prof. Dr. Hyun Mo Yang

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

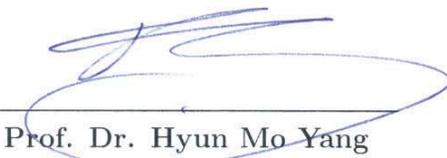
Campinas, São Paulo

2011

Modelagem Matemática de Doenças Infecciosas Considerando Heterogeneidade Etária: Estudo de Caso de Rubéola no México

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por Cíntia Dalila Soares, aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 25 de maio de 2011.



Prof. Dr. Hyun Mo Yang
Orientador

Banca Examinadora:

- Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC - UNICAMP) - Orientador
- Prof. Dr. José Luiz Boldrini (IMECC - UNICAMP)
- Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki (FCM - UNICAMP)

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Matemática Aplicada.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP
Bibliotecária: Maria Fabiana Bezerra Müller – CRB8/6162

Soares, Cíntia Dalila
So11m Modelagem matemática de doenças infecciosas considerando heterogeneidade etária : estudo de caso de rubéola no México / Cíntia Dalila Soares -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador: Hyun Mo Yang.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Epidemiologia. 2. Microrganismos. 3. Dinâmica populacional. 4. Modelos matemáticos. 5. Vacinação. I. Hyun, Mo Yang, 1959-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Mathematical modelling of infectious disease considering heterogeneous age group: a case study of rubella in Mexico

Palavras-chave em inglês:

Epidemiology
Microorganisms
Population dynamics
Mathematical model
Vaccination

Área de concentração: Biomatemática

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

Hyun Mo Yang
José Luiz Boldrini
Francisco Hideo Aoki

Data da defesa: 25-05/2011

Programa de Pós-Graduação: Mestrado em Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado defendida em 25 de maio de 2011 e aprovada

Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



Prof.(a). Dr(a). HYUN MO YANG



Prof.(a). Dr(a). FRANCISCO HIDEO AOKI



Prof.(a). Dr(a). JOSÉ LUIZ BOLDRINI

Agradecimentos

Ao meu orientador, Hyun Mo Yang, pela proposta e orientação deste projeto, pelas palavras de incentivo a cada reunião, pela dedicação e tempo dispensado.

Aos meus pais que sempre me incentivaram a estudar, às orações que me suportam, dão força e ânimo. À minha irmã, Sarah, pelo exemplo de dedicação e coragem e por ter sido o soldado de linha de frente de batalha. Ao meu irmão, Renato, pelo carinho e motivação e ao Mauro Isao por fazer parte de nossa família.

Ao Guillaume Massé por ter trabalhado nas simulações codificando em linguagem C para utilização da biblioteca GNU e do *cluster* da École Polytechnique de Montréal, e também pelo apoio emocional.

A todos amigos da pós graduação do IMECC, em especial: ao Marcio Sabino e à Denise pela companhia e amizade, vencemos juntos esta etapa, isso me traz muita alegria; à Roberta, ao Salvador, à Marta e ao Márcio Diniz, pelas trocas de idéias, amizade e carinho. Ao Rodrigo Tsai e ao Ruben Ramirez pela ajuda nas simulações e idéias em estatística. Ao Thiago Sobral pela grande ajuda na revisão final e palavras de incentivo.

Aos professores José Luiz Boldrini e Francisco Hideo Aoki pelas correções, críticas e sugestões.

À École Polytechnique de Montréal e ao laboratório Epifisma que deram suporte para realização das simulações computacionais.

À FAPESP e à CNPq pelo apoio financeiro a este projeto. À Unicamp e aos professores do Imecc por toda minha formação acadêmica.

Ao meu Senhor por me iluminar e guiar em todos os passos da minha vida.

“Tudo posso Naquele que me fortalece. ”
Fil 4:13

Resumo

Doenças infecciosas de transmissão direta causadas por microrganismos podem ser descritas por modelos compartimentais do tipo suscetíveis (X), infecciosos (H), infectantes (Y) e recuperados (Z). Essas doenças são frequentes na infância, por isso a importância em se considerar a heterogeneidade etária. Além do mais, o risco de infecção pode depender da idade em que a doença é adquirida, como no caso da rubéola, que é uma doença geralmente benigna, mas que pode causar malformações no embrião em infecções nas mulheres grávidas. A heterogeneidade etária é considerada nas variáveis X , H , Y e Z e também na taxa de contato, β , entre indivíduos suscetíveis e infecciosos dada por uma função contínua. Condições para a existência da solução não trivial do sistema são estabelecidas. Definimos um operador cujo ponto fixo é a solução da equação que representa a densidade de indivíduos infectantes na idade a . Definimos R_0 como o raio espectral da derivada de Fréchet em zero deste operador. O modelo descrito é aplicado à rubéola e um ajuste dos parâmetros epidemiológicos é realizado com dados de número de casos da doença no México. Os efeitos da intervenção através da vacinação são estudados através do deslocamento da idade média de infecção.

Abstract

Infectious diseases transmitted directly caused by microparasites can be described by compartmental models of the type susceptible (X), infectious (H), infective (Y) and recovered (Z). These diseases are common in childhood, hence the importance in considering the heterogeneous age group. Moreover, the risk of infection may depend on the age at which the disease is acquired, as in the case of rubella, a disease that is usually benign but can cause embryo malformations in infected pregnant women. The heterogeneous age group is considered in the variables X , H , Y and Z and also in contact rate β , between infectious and susceptible individuals given by a continuous function. Conditions for the existence of nontrivial solution of the system were established. We defined an operator which fixed point was the solution of the equation that represented the density of infective individuals in the age a . We defined R_0 as the spectral radius of the Fréchet derivative of this operator at zero. The model described was applied to rubella and an adjustment of parameters was performed with epidemiological data on the number of disease cases in Mexico. The effects of intervention through vaccination were studied by dislocating the average age of infection.

Sumário

1	Introdução	p. 1
2	Processo infeccioso	p. 3
3	Modelo Matemático	p. 5
3.1	Taxa de contato	p. 9
3.1.1	Padrão de contatos	p. 9
3.1.1.1	Contatos em uma comunidade	p. 9
3.1.1.2	Contatos entre indivíduos suscetíveis e infectantes	p. 11
3.2	A força de infecção com estrutura etária	p. 13
3.2.1	Incidência	p. 14
3.2.2	Idade média de infecção	p. 14
3.2.3	Vacinação	p. 14
4	Análise do Modelo	p. 16
4.1	Equação dos infectantes	p. 16
4.2	Existência da solução não trivial	p. 17
4.2.1	O operador T é completamente contínuo	p. 18
4.2.2	Derivada de Fréchet do operador T	p. 22
4.2.3	Definições de diferenciabilidade no infinito	p. 24
4.2.4	Definindo R_0 como o raio espectral do operador T	p. 25
4.2.5	Critério de Bifurcação	p. 28
4.3	Obtendo limiares para R_0	p. 29

5	Aplicação à infecção por rubéola	p. 31
5.1	Estudo de caso do México	p. 32
5.1.1	Dados	p. 33
5.1.1.1	Faixas etárias	p. 33
5.1.1.2	Consequências observadas dos programas de vacinação	p. 33
5.1.2	Estimando os parâmetros epidemiológicos	p. 34
5.1.2.1	Período pré-vacinal	p. 34
5.1.2.2	Período pós-vacinal	p. 35
5.1.3	Cálculo da força de infecção e do número de casos do modelo . .	p. 36
5.1.3.1	Aproximação inicial	p. 37
5.1.3.2	Critério de parada	p. 37
5.2	Resultados	p. 37
5.3	Discussão	p. 41
5.3.1	Idade média de infecção	p. 41
5.3.2	Valor limiar de vacinação	p. 41
6	Conclusão	p. 44
	Referências	p. 46
	Apêndice A – Método Simplex Nelder-Mead	p. 48

1 *Introdução*

Ao longo dos anos, a humanidade sofreu epidemias de doenças infecciosas que mudaram a sua história. Essas epidemias influenciaram o tamanho das populações afligidas, sua organização social, sendo também decisivas nos períodos de guerras.

A peste bubônica, por exemplo, causou cerca de 25 milhões de mortes na Europa no século XIV, aproximadamente um quarto da população da época. Em 1665, mais de 68000 pessoas morreram em Londres por esta doença. Além da peste muitas outras doenças aterrorizaram a vida humana. Em 1520, em decorrência de uma epidemia pela varíola, os Astecas perderam cerca de metade da sua população, fator que contribuiu para a ocupação da região do México pelos espanhóis (ANDERSON; MAY, 1991).

Aparentemente, as aplicações da matemática no estudo de doenças infecciosas foi introduzida por Daniel Bernoulli em 1760, que usou métodos matemáticos para avaliar o efeito das técnicas de variação. Os resultados que ele obteve influenciaram as políticas de saúde pública da época (ANDERSON; MAY, 1991).

Um dos mais importantes conceitos em epidemiologia matemática atual utiliza o *princípio de ação das massas* afirmando que a taxa de propagação de uma doença é proporcional ao produto entre a densidade de indivíduos suscetíveis e infectantes. Essas idéias foram originalmente elaboradas por Hamer em 1906 em tempo discreto e posteriormente por Ronald Ross em tempo contínuo em 1908 (ANDERSON; MAY, 1991).

Alguns anos depois, as idéias de Hamer e Ross foram exploradas por Soper (1929), que deduziu os mecanismos básicos responsáveis pelas periodicidades das epidemias, e por Kermarck e Mckendrick (1927) que estabeleceram a *teoria do limiar*, segundo a qual a introdução de poucos indivíduos infectantes em uma comunidade de suscetíveis não causará uma epidemia ao menos que a densidade de suscetíveis seja acima de um certo valor crítico (ANDERSON; MAY, 1991).

O princípio de ação das massas e a teoria do limiar são as bases da epidemiologia matemática moderna. Com base nestes dois princípios, um modelo do tipo SEIR

(Suscetíveis, Expostos, Infectantes e Recuperados) será estudado considerando a heterogeneidade etária. Estabeleceremos condições para a existência da solução estacionária não trivial do sistema.

Este trabalho tem como objetivo descrever um modelo matemático que se aplique à doenças infecciosas de transmissão direta causadas por microrganismos utilizando uma taxa de contato dependente da idade descrita como uma função contínua. Além disso, pretende-se estabelecer condições para a existência da solução não trivial estacionária do sistema e estudar numericamente os efeitos da intervenção através da vacinação, verificando a mudança na idade média de aquisição da primeira infecção de rubéola para a população do México. Será feito um ajuste dos parâmetros do modelo considerando dados de incidência de rubéola no México. Utiliza-se como ponto de partida o ajuste feito a dados de soroprevalência de rubéola na cidade de Caieras em São Paulo (YANG, 1999b).

Esta dissertação segue o seguinte roteiro: no capítulo 2 discutiu-se brevemente doenças infecciosas em que o modelo é aplicável, no capítulo seguinte, o modelo matemático foi descrito considerando a taxa de contato com estrutura etária. No quarto capítulo, definiu-se o número de reprodutibilidade basal como uma variável do modelo, estabelecendo assim condições para que uma doença seja endêmica ou se extinga da sociedade. No capítulo 5, o modelo é aplicado à infecção por rubéola, é feito um ajuste aos dados dos parâmetros do modelo e são estudadas as intervenções pela vacinação na idade média de aquisição da primeira infecção. No capítulo final, concluímos e discutimos os resultados.

2 *Processo infeccioso*

Dentre as doenças infecciosas, considera-se aquelas que são transmitidas diretamente de ser humano a ser humano pelo contato físico ou por gotículas de ar, cujo agente infeccioso é um microrganismo. Doenças transmitidas sexualmente ou que necessitam de um vetor não são consideradas.

O processo infeccioso inicia-se quando um indivíduo suscetível, ou seja, aquele apto a adquirir a doença, entra em contato suficientemente próximo com um indivíduo infectado apto a transmitir a doença. O agente infeccioso é transmitido e, por um certo período, o agente infeccioso replica-se rapidamente, pois não encontra resistência. O organismo do indivíduo infectado, tendo seu sistema imunológico estimulado pela presença do agente infeccioso, dá início a uma resposta imunológica com produção de anticorpos específicos contra o invasor, fazendo com que a quantidade do agente infeccioso diminua. O indivíduo, então, se torna imune por um certo período de tempo ou por toda a vida.

Inicialmente, todos os indivíduos são *suscetíveis*. Após a infecção, inicia-se o *período latente* que corresponde ao período em que a quantidade de vírus ainda é pequena e o indivíduo possui menor chance de transmitir o agente infeccioso. Neste período, os indivíduos são classificados como *expostos*.

O período entre o início da infecção e a aparição dos sintomas da doença é chamado de *período de incubação*, que termina um pouco depois do fim do período latente.

Após o período latente, inicia-se o *período infeccioso* que corresponde ao período em que a quantidade de vírus é alta e o vírus é excretado (pela saliva, excreções do trato respiratório, fezes ou urina, ou outras secreções ou excreções do indivíduo) ou está presente em células epiteliais defeituosas, deste modo a transmissão pode ocorrer pelo contato físico entre indivíduos. Os indivíduos neste período são classificados como *infecciosos*.

O período em que os sintomas são aparentes chama-se *período sintomático*, inicia-se após o período de incubação e se estende até um pouco após o término do período infeccioso.

Após o período infeccioso, inicia-se o *período de recuperação* em que a abundância de vírus decai a zero ou a níveis muito baixos e a taxa de anticorpos específicos ao antígeno viral cresce a altos níveis, sendo os indivíduos classificados como *recuperados*.

Assume-se que as pessoas infectadas adquirem imunidade permanente contra reinfeções, isto é, não voltam à classe dos indivíduos suscetíveis. Essa hipótese é razoável para doenças causadas por vírus, que geralmente induzem imunidade por toda vida aos hospedeiros.

Quando uma infecção por um agente infeccioso se estabelece em uma população, a fração de suscetíveis decresce. Eventualmente, um equilíbrio é atingido, quando a taxa em que indivíduos suscetíveis aparecem é balanceada com a taxa em que suscetíveis são infectados. No equilíbrio, cada infecção produzirá exatamente uma infecção secundária, mas para que uma infecção se estabeleça em uma comunidade, segundo a teoria do limiar, o número de infecções secundárias que uma infecção primária produz deve ser maior que um. Seguindo este raciocínio, define-se o número de reprodutibilidade basal, R_0 , como o número médio de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população hospedeira totalmente suscetível. Após o instante inicial, define-se R como número de reprodutibilidade efetiva. No equilíbrio, portanto, tem-se $R = 1$ (ANDERSON; MAY, 1991).

O parâmetro R_0 , que define se uma doença se estabelecerá ou não em uma comunidade, será definido como o raio espectral de um operador cujo ponto fixo é a solução estacionária do sistema.

3 *Modelo Matemático*

Modelos matemáticos compartimentais, isto é, onde a população é classificada em compartimentos não interseptantes, são utilizados para estudar dinâmicas de infecções virais, bacterianas e de muitos protozoários que são transmitidos na população humana. Em geral, a dinâmica de doenças causadas por microrganismos é bem descrita por modelos compartimentais.

Classificamos, assim, os indivíduos em suscetíveis, infectados não infecciosos (ou expostos), infecciosos e indivíduos imunes (ou recuperados) cujas respectivas densidades, dependentes da idade a e do instante de tempo t , são dadas por:

- $X(a, t)$: densidade de suscetíveis com idade a e no instante de tempo t ,
- $H(a, t)$: densidade de expostos com idade a e no instante de tempo t ,
- $Y(a, t)$: densidade de infecciosos com idade a e no instante de tempo t ,
- $Z(a, t)$: densidade de imunes com idade a e no instante de tempo t .

Pelo princípio de ação das massas, a probabilidade de um indivíduo ser infectado é proporcional à quantidade de indivíduos infecciosos na comunidade. Assim a força de infecção, taxa per capita de infecção, é dada por

$$\lambda(a, t) = \int_0^L \beta(a, a') Y(a', t) da',$$

onde a função $\beta(a, a')$ é proporcional à probabilidade de um indivíduo suscetível de idade a encontrar um indivíduo infeccioso de idade a' , e L é a idade máxima que um indivíduo pode atingir.

De acordo com o processo infeccioso descrito na seção 2, os indivíduos passam de suscetíveis à expostos, em seguida tornam-se infecciosos e finalmente recuperados. Não se considera a perda de imunidade, isto é, a passagem de indivíduos da classe dos recuperados

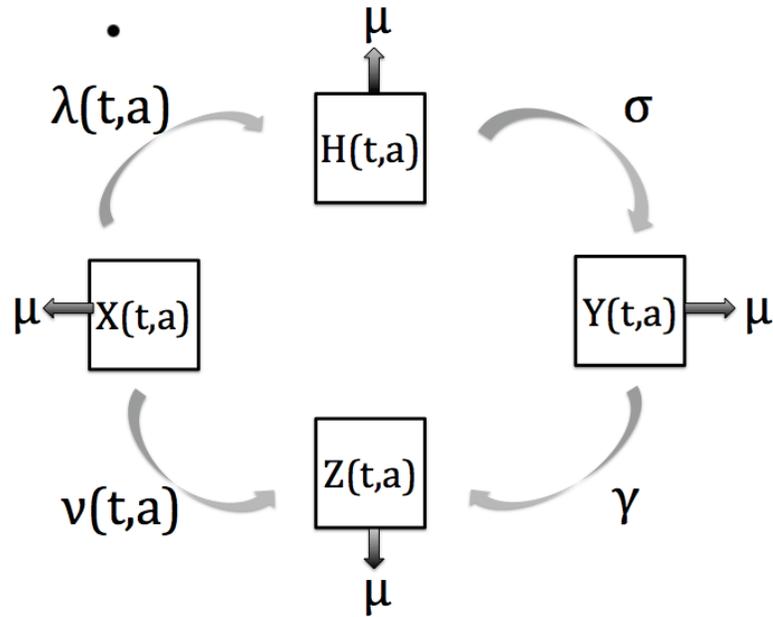


Figura 1: Esquema de fluxo de indivíduos com idade a no instante de tempo t

à classe dos suscetíveis. Com a vacinação, os indivíduos passam diretamente da classe dos suscetíveis à classe dos recuperados, não contribuindo, assim, com a disseminação da doença. Este fluxo dos indivíduos é mostrado na Figura 1, onde:

- σ : taxa de incubação,
- γ : taxa de incubação,
- μ : taxa de mortalidade natural,
- $\nu(a)$: taxa de vacinação, dependente da idade.

Considera-se que a mortalidade (μ) tenha um valor constante para todas as idades, e que indivíduos infectados não estão sujeitos a uma mortalidade diferenciada.

Para cada indivíduo escreve-se o tempo $t = a + k$, onde a é a idade do indivíduo e k pode ser o ano de seu nascimento. Deste modo, temos que

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

então o fluxo de indivíduos nos compartimentos é dado por

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} X(a, t) + \frac{\partial}{\partial a} X(a, t) &= -[\lambda(a, t) + \nu(a) + \mu] X(a, t) \\ \frac{\partial}{\partial t} H(a, t) + \frac{\partial}{\partial a} H(a, t) &= \lambda(a, t) X(a, t) - (\sigma + \mu) H(a, t) \\ \frac{\partial}{\partial t} Y(a, t) + \frac{\partial}{\partial a} Y(a, t) &= \sigma H(a, t) - (\gamma + \mu) Y(a, t) \\ \frac{\partial}{\partial t} Z(a, t) + \frac{\partial}{\partial a} Z(a, t) &= \nu(a) X(a, t) + \gamma Y(a, t) - \mu Z(a, t). \end{cases} \quad (3.1)$$

Consideraremos o sistema em equilíbrio estacionário, isto é, todas as derivadas em relação ao tempo iguais a zero. Deste modo obtemos o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{d}{da} X(a) &= -[\lambda(a) + \nu(a) + \mu] X(a) \\ \frac{d}{da} H(a) &= \lambda(a) X(a) - (\sigma + \mu) H(a) \\ \frac{d}{da} Y(a) &= \sigma H(a) - (\gamma + \mu) Y(a) \\ \frac{d}{da} Z(a) &= \nu(a) X(a) + \gamma Y(a) - \mu Z(a), \end{cases} \quad (3.2)$$

e a força de infecção

$$\lambda(a) = \int_0^L \beta(a, a') Y(a') da'. \quad (3.3)$$

Ao somar todas as equações do sistema (3.2), tem-se a equação para distribuição etária

$$\frac{d}{da} N(a) = -\mu N(a), \quad (3.4)$$

onde

$$N(a) = X(a) + H(a) + Y(a) + Z(a).$$

A solução da equação (3.4) é dada por

$$N(a) = N^* e^{-\mu a}, \quad (3.5)$$

onde N^* é a taxa de recém-nascidos. Integrando a equação (3.5) em a no intervalo $[0, L]$ e considerando $e^{-\mu L} \approx 0$, tem-se:

$$N = N^*/\mu,$$

onde N é o número de indivíduos da população.

As equações diferenciais ordinárias do sistema de equações (3.2) podem ser resolvidas desde que as condições iniciais (quando $a = 0$) sejam dadas. Considerando os recém nascidos suscetíveis, isto é, considerando que não há passagem de anticorpos da mãe para

o filho, temos as seguintes condições iniciais:

$$X(0) = N^* \text{ e } H(0) = Y(0) = Z(0) = 0.$$

Assim, as soluções das primeiras três equações do sistema (3.2) são:

$$X(a) = N^* e^{-[\mu a + \Lambda(a) + \Xi(a)]} \quad (3.6)$$

$$H(a) = N^* e^{-(\mu + \sigma)a} \int_0^a e^{\sigma\zeta - \Xi(\zeta)} \lambda(\zeta) e^{-\Lambda(\zeta)} d\zeta \quad (3.7)$$

$$Y(a) = N^* e^{-(\mu + \gamma)a} \int_0^a \sigma e^{(\gamma - \sigma)s} \int_0^s e^{\sigma\zeta - \Xi(\zeta)} \lambda(\zeta) e^{-\Lambda(\zeta)} d\zeta ds, \quad (3.8)$$

onde $\Lambda(\zeta)$ e $\Xi(\zeta)$ são expressões dadas por:

$$\Lambda(\zeta) = \int_0^\zeta \lambda(t) dt \quad (3.9a)$$

$$\Xi(\zeta) = \int_0^\zeta \nu(t) dt. \quad (3.9b)$$

Substituindo-se a equação (3.8) na equação (3.3), a força de infecção pode ser escrita como:

$$\lambda(a) = \int_0^L B'(a, \zeta) \lambda(\zeta) e^{-\Lambda(\zeta)} d\zeta, \quad (3.10)$$

onde o núcleo é dado por

$$B'(a, \zeta) = \sigma N^* e^{-\Xi(\zeta)} \int_\zeta^L e^{-\sigma(s-\zeta)} e^{-\gamma s} \left[\int_s^L \beta(a, a') e^{-(\mu + \gamma)a'} da' \right] ds, \quad (3.11)$$

e, deste modo, podemos tentar achar a força de infecção por aproximações sucessivas:

$$\lambda_{n+1}(a) = \int_0^L B'(a, \zeta) \lambda_n(\zeta) e^{-\int_0^\zeta \lambda_n(s) ds} d\zeta, \quad (3.12)$$

com $\lambda_0 \in C[0, L]$.

A força de infecção depende do número de indivíduos infecciosos, mas também da forma em que esses indivíduos encontram-se com indivíduos suscetíveis. Assim, o primeiro aspecto a ser considerado é o padrão de contatos entre os indivíduos, isto é, a possibilidade de encontro entre indivíduos infecciosos e suscetíveis e a transmissibilidade

ou infectividade do agente infeccioso durante este encontro (YANG, 2001).

3.1 Taxa de contato

Na literatura, existem duas formas para se incorporar a taxa de contato com estrutura etária nos modelos. Anderson e May (ANDERSON; MAY, 1991) elaboraram um método em que é fixada uma matriz cujas linhas e colunas representam, respectivamente, as faixas etárias de indivíduos suscetíveis e infecciosos, e cujos elementos correspondem aos valores da taxa de contato entre os indivíduos. Este método foi denominado de matriz WAIFW - Who Acquires Infection From Whom - que traduzido: “Quem adquire infecção de quem”. Schenzle (SCHENZLE, 1983) desenvolveu um padrão de contatos em que valores distintos, porém constantes, são atribuídos às diferentes faixas etárias originando um sistema de equações diferenciais ordinárias. O método WAIFW é mais apropriado para descrever dados de um inquérito serológico, enquanto o método de Schenzle é mais apropriado para explicar uma coleção de registros de casos da doença (YANG, 2001).

A taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos, descrita a seguir, foi elaborada por Yang (YANG, 1999a). Supõe-se a distribuição homogênea dos indivíduos suscetíveis e infectantes na comunidade e que o encontro desses indivíduos seja dado de maneira aleatória.

3.1.1 Padrão de contatos

A probabilidade que relaciona todos os contatos próximos feitos por indivíduos suscetíveis de idade a e infecciosos de idade a' denotada por $P(a, a')$ é composta por dois termos: *contatos em uma comunidade* e *contatos entre indivíduos suscetíveis e infectantes*. O primeiro deles considera somente a distribuição demográfica relacionando os contatos próximos de todos os indivíduos na comunidade não levando em consideração o fator doença. O segundo descreve o contato infeccioso entre os indivíduos suscetíveis e infectantes considerando as regras de convívio social.

3.1.1.1 Contatos em uma comunidade

Consideremos inicialmente o tempo Z decorrido desde o nascimento até o primeiro contato de um indivíduo na comunidade. Supõe-se que, ao nascer, o número de contatos com outros indivíduos é nulo e que a probabilidade de contatos entre indivíduos é independente da idade destes e da densidade de indivíduos em uma dada idade. Então, Z

tem distribuição exponencial, me^{-ma} , com taxa média de contatos m . Fixado o intervalo etário $(0, a]$, a probabilidade de ocorrerem k contatos neste intervalo semi-aberto é dada pela distribuição de Poisson:

$$p_k(a) = \frac{e^{-ma}(ma)^k}{k!}, \quad \text{com } k = 0, 1, 2, \dots \quad (3.13)$$

Definimos o período de agregação, b_2 , como a idade em que começam a ocorrer os primeiros contatos, ou seja $b_2 = 1/m$. Entretanto, o número de contatos entre os indivíduos não é suficiente para descrever a infectividade da doença. Algumas doenças infecciosas, como a gripe, requerem um número muito menor de contatos infecciosos para a transmissão da doença do que outras, como o sarampo. Por essa razão, é importante considerar o período decorrido entre contatos próximos. Observaremos o tempo decorrido entre os contatos. Seja A_{b_1+1} a idade em que o $b_1 + 1$ -ésimo contato ocorre. A variável aleatória A_{b_1+1} tem a mesma distribuição que a variável aleatória $Z_1 + Z_2 + \dots + Z_{b_1+1}$, onde $Z_{j+1} - Z_j$ é o período decorrido entre os $(j + 1)$ e j -ésimo contatos próximos e sucessivos. Então a probabilidade que A_{b_1+1} seja maior que a é dada por:

$$P(A_{b_1+1} > a) \equiv P(k < b_1 + 1) = \sum_{k=0}^{b_1} p_k(a),$$

onde $p_k(a)$ é a distribuição de Poisson dada pela equação (3.13) com média a/b_2 . Assim A_{b_1+1} tem distribuição gama dada por:

$$g(a; b_1, b_2) = \frac{1}{b_2(b_1!)} \left(\frac{a}{b_2}\right)^{b_1} e^{-a/b_2}. \quad (3.14)$$

Como b_1 não é necessariamente um número inteiro, pois do ponto de vista populacional será a média do número de contatos necessários para gerar uma nova infecção, a distribuição (3.14) é modificada para:

$$\pi(a) = \frac{1}{b_2\Gamma(b_1 + 1)} \left(\frac{a}{b_2}\right)^{b_1} e^{-a/b_2} = \pi(a), \quad (3.15)$$

onde Γ é a função gama dada por:

$$\Gamma(x) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{x-1} dt,$$

onde $x \in \mathbb{C}$.

3.1.1.2 Contatos entre indivíduos suscetíveis e infectantes

Considere um evento potencialmente infeccioso, ou seja, onde um indivíduo suscetível de idade a , após um número médio b_1 de contatos próximos, tenha contato com um indivíduo infectante de idade a' . Denotamos por $\zeta(a, a')$ a densidade probabilística destes contatos infecciosos. Sejam as variáveis aleatórias Z e Z' correspondentes às idades de contatos potencialmente infecciosos de indivíduos suscetíveis (a) e infectantes (a'), respectivamente. Assume-se que indivíduos de idades próximas costumam interagir mais intensamente do que os de idades mais distantes, e que a probabilidade de contatos entre indivíduos suscetíveis de idade a e infectantes de idade a' seja igual a probabilidade de contato entre indivíduos suscetíveis de idade a' e infectantes de idade a . Então, Z e Z' tem distribuição exponencial, $b_3 e^{-b_3 a}$, com o mesmo parâmetro b_3 que é a taxa de contato infeccioso. Assim a densidade de probabilidade de contatos entre indivíduos suscetíveis e infectantes, $\zeta(a, a')$, é descrita pela variável aleatória $Y = Z - Z'$, que segue a distribuição de Laplace, dada por:

$$\zeta(a, a') = \frac{b_3}{2} e^{-b_3 |a - a'|}, \quad (3.16)$$

com valor médio dado por a' ou por a , já que ambas variam, e desvio padrão dado por $\sqrt{2}/b_3$.

A probabilidade efetiva de infecção, $P_c(a, a')$, pode ser obtida como a distribuição conjunta das distribuições Gama e de Laplace, pois $\pi(a)$ descreve o $b_1 + 1$ -ésimo contato próximo ocorrendo na idade a e $\zeta(a, a')$ descreve a probabilidade de um indivíduo nesta idade encontrar um indivíduo infectante de idade a' .

No cálculo de $\pi(a)$ não se levou em consideração se os indivíduos haviam tido ou não contato com o vírus. Para ser potencialmente infectivo, o contato deve estar restrito entre indivíduos suscetíveis e infectantes. Suponha que uma parcela $\kappa(a)$ de $\pi(a)$ é relacionada aos contatos feitos pelos indivíduos suscetíveis. Assim, probabilidade efetiva é escrita como:

$$P_c(a, a') = \pi(a) \kappa(a) \zeta(a, a'), \quad (3.17)$$

que relaciona todos os contatos suficientemente próximos feitos pelos indivíduos suscetíveis e infectantes.

A proporção $\kappa(a)$ pode ser obtida considerando que:

$$\int_0^L \int_0^L \zeta(a, a') \pi(a) \kappa(a) da da' = 1.$$

Como $\zeta(a, a')$ e $\pi(a)$ são densidades de probabilidade, temos que

$$\int_0^{\infty} \pi(a) da = 1,$$

e

$$\int_{-\infty}^{\infty} \zeta(a, a') da' = 1.$$

Entretanto, as idades são valores não negativos o que implica que a distribuição de Laplace dada por (3.16) deve ser normalizada por meio de

$$\int_0^{\infty} \zeta(a, a') da' = 1.$$

Devido ao rápido decrescimento das densidades de distribuições, é razoável tomar $L \rightarrow \infty$. Desta forma obtém-se

$$\kappa(a) = 2/(2 - e^{-b_3 a}),$$

e assim,

$$P_c(a, a') = f_1(a) e^{-b_3 |a - a'|}$$

onde,

$$f_1(a) = \frac{b_3}{b_2 \Gamma(b_1 + 1)} \frac{(a/b_2)^{b_1} e^{-a/b_2}}{2 - e^{-b_3 a}}.$$

Assumindo que a taxa de contato com estrutura etária seja proporcional à densidade de probabilidade de contatos efetivamente infectivos, e colocando a infectividade do vírus, β_0 , como constante de proporcionalidade, a taxa de contato toma a forma:

$$\beta(a, a') = \beta_0 f_1(a) e^{-b_3 |a - a'|}, \tag{3.18}$$

Na Figura 2 tem-se a taxa de contato β multiplicada pela taxa de recém - nascidos N^* com $\beta_0 N^* = 5331$, $b_1 = 1,494$, $b_2 = 9,370$ anos e $b_3 = 0,2163$ anos⁻¹, parâmetros estimados para a infecção por rubéola na cidade de Caieiras/SP (YANG, 1999b).

A taxa de contato (3.18) foi elaborada de tal forma que indivíduos com idades próximas tenham maior probabilidade de encontro. Este padrão de contato foi identificado por Mossong e outros (MOSSONG et al., 2008) em uma pesquisa realizada com 7290 voluntários que caracterizaram 97904 contatos com diferentes indivíduos durante um dia. Estes dados incluem idade, sexo, localização, duração, frequência e ocorrência dos contatos próximos. Constatou-se que indivíduos de todos os grupos etários tendem a se misturar preferencialmente com outros de idade similar. Este padrão é mais pronunciado na faixa etária 5 – 24 anos e menos pronunciada em indivíduos com idade entre 55 – 69 anos.

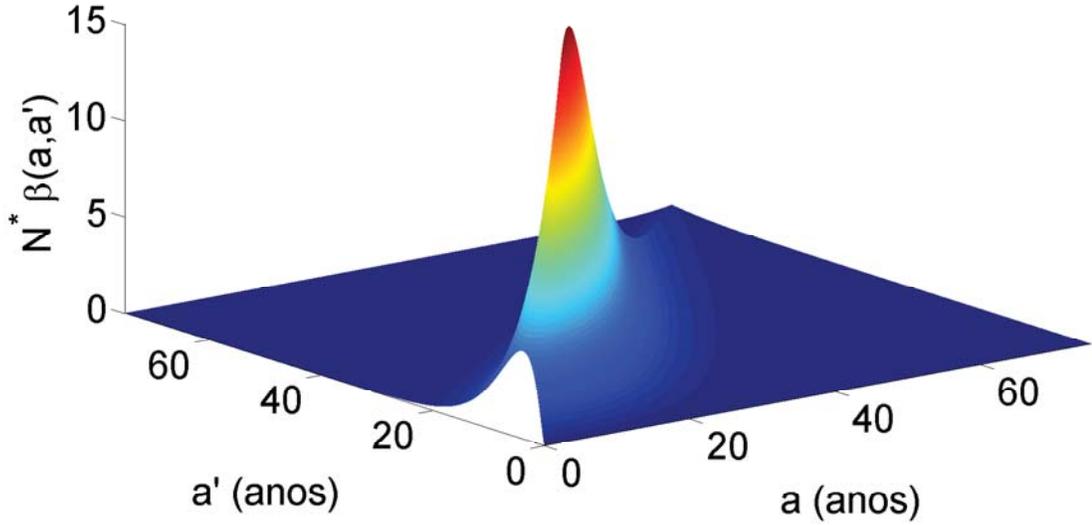


Figura 2: Taxa de contato (3.18) com os parâmetros obtidos para a cidade de Caieiras/SP para a infecção por rubéola.

Evidenciou-se também um padrão de contatos que representa crianças se relacionando com adultos entre 30 e 39 anos, e vice-versa. Este segundo padrão não é identificado na taxa de contato dada pela equação (3.18) e mostrada na Figura 2, pois contatos entre adultos e crianças não foram distinguidos na elaboração da taxa de contato.

3.2 A força de infecção com estrutura etária

Substituindo a equação da taxa de contato (3.18) na equação (3.10) da força de infecção, obtém-se:

$$\lambda(a) = b \int_0^L B(a, \zeta) \lambda(\zeta) e^{-\Lambda(\zeta)} e^{-\Xi(\zeta)} d\zeta, \quad (3.19)$$

onde $b = \beta_0 N^*$,

$$B(a, \zeta) = f_1(a) [f_2(a, \zeta) \theta(\zeta - a) + f_3(a, \zeta) \theta(a - \zeta)], \quad (3.20)$$

onde $\theta(x)$ é a função degrau dada por

$$\theta(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x > 0 \\ 0, & \text{se } x \leq 0 \end{cases} \quad (3.21)$$

e f_2 e f_3 são funções dadas por:

$$f_2(a, \zeta) = \frac{\sigma e^{-\mu\zeta} e^{-b_3(\zeta-a)}}{(\mu + \gamma + b_3)(\mu + \gamma + b_3)} \quad (3.22)$$

e

$$f_3(a, \zeta) = \frac{\sigma e^{-\mu\zeta} e^{-b_3(a-\zeta)}}{(\mu + \gamma - b_3)(\mu + \gamma - b_3)} - \frac{2\sigma b_3 e^{-\mu a}}{[(\mu + \gamma)^2 - b_3^2](\sigma - \gamma)} \\ \times \left\{ e^{-\gamma(a-\zeta)} - \frac{[(\mu + \sigma)^2 - b_3^2 - (\sigma - \gamma)(2\mu + \gamma + \sigma)]e^{-\sigma(a-\zeta)}}{(\mu + \sigma)^2 - b_3^2} \right\}. \quad (3.23)$$

Portanto, temos uma equação integral com núcleo

$$B'(a, \zeta) = bB(a, \zeta)e^{-\Xi(\zeta)}.$$

3.2.1 Incidência

A incidência na idade a é dada por $\lambda(a)X(a)$, número de indivíduos que passam da classe dos suscetíveis para a classe dos expostos. Assim, o número de casos na faixa etária $[\alpha, \beta]$ é dado pela equação

$$C(\alpha, \beta) = \int_{\alpha}^{\beta} \lambda(s)X(s)ds = N^* \int_{\alpha}^{\beta} \lambda(s)e^{-[\mu s + \Lambda(s) + \Xi(s)]} ds \quad (3.24)$$

Deste modo, obtendo-se a força de infecção é possível calcular o número de casos ocorridos em um dado instante de tempo.

3.2.2 Idade média de infecção

O número de infecções que são adquiridas entre as idades a e $a + da$ é $\lambda(a)X(a)da$. Segue, então, que a idade média em que os indivíduos adquirem a infecção, A , é o primeiro momento da distribuição $\lambda(a)X(a)$:

$$A = \int_0^L a\lambda(a)X(a)da \left(\int_0^L \lambda(a)X(a)da \right)^{-1}. \quad (3.25)$$

3.2.3 Vacinação

O processo de vacinação consiste em retirar indivíduos da classe dos suscetíveis e relocá-los na classe dos imunes sem que o indivíduo seja infectado e, dessa maneira, ele

não contribui com a transmissão da doença.

Dentro deste modelo, considera-se o esquema de vacinação em que n grupos etários, $[\alpha_j, \beta_j]$ com $j = 1 \dots n$, são vacinados a taxas ν_j , com $j = 1 \dots n$, então tem-se:

$$\nu(a) = \sum_{j=1}^n \nu_j \theta(a - \alpha_j) \theta(\beta_j - a), \quad (3.26)$$

em que θ é a função degrau dada pela equação (3.21).

4 *Análise do Modelo*

Neste capítulo, demonstra-se a existência da solução positiva que aparece no modelo descrito no capítulo anterior.

A função nula é sempre solução da equação (3.10). Dezotti e Yang (DEZOTTI; YANG, 2000) e Inaba (INABA, 1990) demonstraram que, sob certas condições, a solução não trivial existe e é a única não trivial, podendo ser obtida por aproximações sucessivas

$$\lambda_{n+1}(a) = \int_0^L B'(a, \zeta) \lambda_n(\zeta) e^{-\Lambda_n(\zeta)} d\zeta, \quad (4.1)$$

para $n \in \mathbb{N}$ e λ_0 não nula. Ambos os autores, porém, fazem suposições que não se aplicam à função de taxa de contato β descrita na Seção 3.1. Seguindo o mesmo roteiro de Dezotti, porém usando espaços de Banach distintos e trabalhando com a equação dos infectantes, será demonstrado a existência da solução não trivial.

4.1 Equação dos infectantes

Substituindo a equação (3.3) para $\lambda(a)$, na equação para $Y(a)$ dada pela terceira equação do conjunto de soluções (3.6), temos

$$Y(a) = \int_0^a M(a, \zeta) e^{-\Lambda(\zeta, Y)} \int_0^L \beta(\zeta, x) Y(x) dx d\zeta, \quad (4.2)$$

onde a função $M : [0, L] \times [0, L] \rightarrow \mathbb{R}$ é dada por

$$M(a, \zeta) = N^* \frac{\sigma}{(\gamma - \sigma)} e^{-\mu a} (e^{\sigma(\zeta-a)} - e^{\gamma(\zeta-a)}) e^{-\Xi(\zeta)}. \quad (4.3)$$

Substituindo a equação (3.3) para $\lambda(a)$, na equação (3.9a), e considerando Λ também

como função de Y , temos

$$\Lambda(\zeta, Y) = \int_0^L Y(y) \int_0^\zeta \beta(x, y) dx dy. \quad (4.4)$$

Uma vez que $e^{-\Lambda(\zeta, Y)} \int_0^L \beta(\zeta, x) Y(x) dx = \frac{\partial}{\partial \zeta} (-e^{-\Lambda(\zeta, Y)})$, daí

$$Y(a) = - \int_0^a M(a, \zeta) \frac{\partial}{\partial \zeta} (e^{-\Lambda(\zeta, Y)}) d\zeta. \quad (4.5)$$

Integrando por partes a equação (4.5) obtemos:

$$Y(a) = M(a, 0) + \int_0^a e^{-\Lambda(\zeta, Y)} \frac{\partial M}{\partial \zeta}(a, \zeta) d\zeta, \quad (4.6)$$

onde,

$$\frac{\partial M}{\partial \zeta}(a, \zeta) = N^* \frac{\sigma}{(\gamma - \sigma)} e^{-\mu a} \left[\left(\sigma - \frac{d}{d\zeta} \Xi(\zeta) \right) e^{\sigma(\zeta - a)} - \left(\gamma - \frac{d}{d\zeta} \Xi(\zeta) \right) e^{\gamma(\zeta - a)} \right] e^{-\Xi(\zeta)}. \quad (4.7)$$

Utilizaremos a função de vacinação ν dada pela equação (3.26), mas em geral basta que a função ν seja não negativa, limitada e contínua ou contínua por partes com no máximo um número finito de descontinuidades.

A função identicamente nula sempre é solução da equação (4.2) e, sob certas condições, esta é a única solução. O objetivo deste capítulo é encontrar condições para existência da solução não trivial.

4.2 Existência da solução não trivial

Consideraremos o espaço de Banach de todas as funções reais contínuas definidas no intervalo $[0, L]$ que se anulam em zero

$$C[0, L]_* = \{f \in C[0, L]; f(0) = 0\},$$

com a norma

$$\|f\| = \sup_{a \in [0, L]} |f(a)|.$$

Para demonstrar a existência da solução não trivial do sistema é interessante definir $T : C[0, L]_* \rightarrow C[0, L]_*$ o operador dado por

$$TY(a) = \int_0^a M(a, \zeta) e^{-\Lambda(\zeta, Y)} \int_0^L \beta(\zeta, x) Y(x) dx d\zeta. \quad (4.8)$$

Na demonstração de existência de soluções da equação

$$x = Ax$$

em que o operador A é completamente contínuo, é conveniente utilizar o conhecido princípio de Schauder: “Se um operador completamente contínuo A transforma um conjunto convexo limitado e fechado, K , nele mesmo, então o operador A tem ao menos um ponto fixo x^* em K .” O ponto fixo x^* do operador A é a solução da equação $x = Ax$ (KRASNOSEL'SKII, 1964a) p. 67.

Seja E_1 e E_2 espaços de Banach. O operador $A : E_1 \rightarrow E_2$, é chamado contínuo se transforma toda sequência de elementos que é convergente em relação à norma em E_1 em uma sequência de elementos que é convergente em relação à norma em E_2 . O operador A é chamado limitado se transforma todo conjunto limitado em elementos de um conjunto limitado. O operador A é compacto se transforma todo conjunto limitado em um conjunto compacto. O operador A é completamente contínuo se for compacto e contínuo (KRASNOSEL'SKII, 1964b) pp. 13 e 15.

4.2.1 O operador T é completamente contínuo

Os Teoremas 1, 2 e 3 que seguem são utilizados na demonstração de que o operador T , definido pela equação (4.8), é completamente contínuo. Os respectivos enunciados e demonstrações podem ser encontrados em: Krasnosel'skii (KRASNOSEL'SKII, 1964b) p. 46 e Kreyszig (KREYSZIG, 1989) pp 407 e 454 (prova encontra-se em E. J. McShane (1944), p. 336).

Teorema 1 *Sejam E_1 e E_2 espaços de Banach, $f : E_1 \rightarrow E_2$ operador contínuo e limitado e $g : E_2 \rightarrow E_1$ linear e completamente contínuo, então o operador $A = gf : E_1 \rightarrow E_2$ é completamente contínuo.*

Teorema 2 *(Critério de Compacidade): Sejam Y e Z espaços normados e $S : Y \rightarrow Z$ um operador linear, então o operador S é compacto se, e somente se, mapeia toda sequência limitada x_n em Y em uma sequência Tx_n em Z que possua uma subsequência convergente.*

Uma sequência (y_n) em $C[0, L]$ é dita ser *equicontínua* se para todo $\varepsilon > 0$ existe um $\delta > 0$ dependendo somente de ε , tal que para todo y_n e todos $a, a' \in [0, L]$ satisfazendo $|a - a'| < \delta$ temos $|y_n(a) - y_n(a')| < \varepsilon$.

Teorema 3 (*Teorema de Ascoli*) *Toda sequência limitada e equicontínua em $C[0, L]$ tem uma subsequência que converge na norma em $C[0, L]$.*

Seja E um espaço de Banach real. Um subconjunto $K \subset E$ é chamado de *cone* se as seguintes condições são satisfeitas:

- o conjunto K é fechado;
- se $u, v \in K$, então $\alpha u + \beta v \in K$ para todo $\alpha, \beta \geq 0$;
- para cada par de vetores (ou pontos) $x, -x$ ao menos um deles não pertence a K , se $x \neq 0$, onde 0 é o zero do espaço E .

Um cone é chamado *sólido* se seu interior não é vazio. O cone K é chamado *gerador* se todo elemento $x \in E$ pode ser escrito como $x = u - v$, com $u, v \in K$.

Um espaço de Banach E com o cone K é transformado em um *espaço parcialmente ordenado* com $x \leq y$ para $x - y \in K$.

Um operador A , definido no espaço de Banach E com o cone K , é chamado *positivo* se deixa o cone K invariante, isto é, se $x \geq 0$ implica em $Ax \geq 0$. Um operador $A : E \rightarrow E$ positivo é dito *monótono* se para $x, y \in E$ com $x \leq y$ tem-se que $Ax \leq Ay$.

Um operador A é chamado *fortemente positivo* se o cone K é sólido e se para todo $x \in K$ não nulo Ax é um elemento do interior do cone K .

Ao longo do texto, consideraremos o seguinte cone:

$$C[0, L]_*^+ = \{u \in C[0, L]_* \mid u(a) \geq 0, a \in (0, L)\}.$$

Lema 1 *O operador T , definido pela equação (4.8), é positivo e completamente contínuo.*

Prova: Seja $u \in C[0, L]_*^+$. É fácil ver que Tu é uma função contínua. A positividade de Tu é facilmente verificada e $Tu(0) = 0$, assim $Tu \in C[0, L]_*^+$. Portanto, T é positivo.

Em seguida verificaremos que $T : C[0, L]_* \rightarrow C[0, L]_*$ é um operador completamente contínuo. Definimos os seguintes operadores

$$fu(\zeta) = e^{-\Lambda(\zeta, u)} \int_0^L \beta(\zeta, x)u(x)dx$$

e

$$gu(a) = \int_0^a M(a, \zeta)u(\zeta)d\zeta.$$

Temos que $Tu(a) = gfu(a)$. De acordo com o Teorema 1, o operador T é completamente contínuo se: f for contínuo e limitado, e g , linear e completamente contínuo.

- O operador f é contínuo em $u \in C[0, L]_*$. Temos que

$$fu(\zeta) = e^{-\int_0^\zeta \lambda(u)(s)ds} \lambda(u)(\zeta),$$

onde

$$\lambda(u)(\zeta) = \int_0^L \beta(\zeta, x)u(x)dx.$$

Assim, para $u, v \in C[0, L]_*$:

$$\begin{aligned} |fu(\zeta) - fv(\zeta)| &= \left| e^{-\int_0^\zeta \lambda(u)(s)ds} \lambda(u)(\zeta) - e^{-\int_0^\zeta \lambda(v)(s)ds} \lambda(v)(\zeta) \right| \\ &\leq \left| e^{-\int_0^\zeta \lambda(u)(s)ds} \lambda(u)(\zeta) - e^{-\int_0^\zeta \lambda(u)(s)ds} \lambda(v)(\zeta) \right| \\ &\quad + \left| e^{-\int_0^\zeta \lambda(u)(s)ds} \lambda(v)(\zeta) - e^{-\int_0^\zeta \lambda(v)(s)ds} \lambda(v)(\zeta) \right| \\ &\leq \|\lambda(u) - \lambda(v)\| + \|\lambda(v)\| \left| e^{-\int_0^\zeta \lambda(u)(s)ds} - e^{-\int_0^\zeta \lambda(v)(s)ds} \right| \\ &\leq \|\lambda(u - v)\| + \|\lambda(v)\| \left| 1 - e^{-\int_0^\zeta \lambda(v-u)(s)ds} \right|, \end{aligned}$$

que tende a zero quando $\|u - v\|$ tende a zero.

- O operador f é limitado. Seja $u \in C[0, L]_*$, para todo $\zeta \in [0, L]$ tem-se:

$$\begin{aligned} |fu(\zeta)| &\leq \int_0^L e^{-\Lambda(\zeta, u)} \beta(\zeta, x)|u(x)|dx \\ &\leq \|u\| k e^{\|u\| \bar{k}}, \end{aligned}$$

onde as constantes k, \bar{k} são limitantes da integral da função β .

- O operador g é compacto. Como g é linear, pelos Teoremas 2 e 3, se g mapeia toda sequência limitada em uma sequência limitada e equicontínua, então g é compacto. Seja u_n uma sequência limitada em $C[0, L]_*$, isto é, existe $m \in \mathbb{R}$ tal que $\|u_n\| < m$ para todo $n \in \mathbb{N}$. Assim temos que

$$\begin{aligned} |gu_n(a)| &= \left| \int_0^a M(a, \zeta) u_n(\zeta) d\zeta \right| \\ &\leq \int_0^a |M(a, \zeta)| |u_n(\zeta)| d\zeta \\ &\leq m \int_0^a |M(a, \zeta)| d\zeta, \end{aligned}$$

onde M é uma função contínua em $[0, L] \times [0, L]$, portanto limitada, o que implica em gu_n ser também uma sequência limitada.

Em seguida mostraremos que gu_n é uma sequência equicontínua. Seja $\varepsilon > 0$, tem-se que:

$$\begin{aligned} |gu_n(a) - gu_n(a')| &\leq \left| \int_0^a M(a, \zeta) u_n(\zeta) d\zeta - \int_0^{a'} M(a, \zeta) u_n(\zeta) d\zeta \right| \\ &\quad + \left| \int_0^{a'} M(a, \zeta) u_n(\zeta) d\zeta - \int_0^{a'} M(a', \zeta) u_n(\zeta) d\zeta \right| \\ &\leq m \int_0^a |M(a, \zeta) - M(a', \zeta)| d\zeta + \left| \int_a^{a'} M(a', \zeta) u_n(\zeta) d\zeta \right| \\ &\leq mL |a - a'| k + mk |a - a'|, \end{aligned}$$

onde

$$k > \max \left\{ \max_{a, \zeta \in [0, L]} \{M(a, \zeta)\}, \max_{a, \zeta \in [0, L]} \left\{ \frac{\partial M}{\partial a}(a, \zeta) \right\} \right\}.$$

Tomando $\delta < \varepsilon mk(L + 1)$, temos:

$$|a - a'| < \delta \Rightarrow |gu_n(a) - gu_n(a')| < \varepsilon.$$

- O operador g é contínuo. Seja $\varepsilon > 0$. Tomando $\delta < \varepsilon/kL$ e $u, v \in C[0, L]_*$, para todo $a \in [0, L]$ tem-se

$$|gu(a) - gv(a)| \leq \int_0^a |M(a, \zeta)| |u(\zeta) - v(\zeta)| d\zeta \leq \|u - v\| kL.$$

Assim, $\|u - v\| < \delta$ implica em $\|gu - gv\| < \varepsilon$.

■

4.2.2 Derivada de Fréchet do operador T

Um operador $A : X \rightarrow X$ é *Fréchet diferenciável* no ponto $u_0 \in X$ na direção do cone K , se para todo $h \in K$, $h \neq 0$, existe um operador linear $A'(u_0) : X \rightarrow X$ e um operador $\varpi(u_0, \cdot) : K \rightarrow X$ tal que

$$A(u_0 + h) = A(u_0) + A'(u_0)h + \varpi(u_0, h),$$

onde

$$\lim_{\|h\| \rightarrow 0} \frac{\|\varpi(u_0, h)\|}{\|h\|} = 0.$$

O operador $A'(u_0)$ é chamado de *derivada de Fréchet* em relação ao cone K no ponto u_0 .

Sejam X um espaço de Banach e $K \subset X$ um cone de X . O operador $A : X \rightarrow X$ é *positivo* se $A(K) \subset K$ e *fortemente positivo* se dado $x \in K$, não nulo, tem-se $A(x) \in \text{int}(K)$.

Dizemos que o cone K é *não oblato* se existe um número n tal que para todo $x \in E$ existe um elemento $u = u(x) \in E$ de maneira que

$$x \leq u(x)$$

e

$$\|u(x)\| \leq n\|x\|.$$

O cone das funções não negativas é não oblato (KRASNOSEL'SKII, 1964a) p. 99.

Lema 2 *O operador T , definido pela equação (4.8), tem derivada de Fréchet em $0 \in C[0, L]_*$ na direção do cone $C[0, L]_*^+$ dada pela equação*

$$T'(0)h(a) = \int_0^L N(a, x)h(x)dx, \quad (4.9)$$

onde

$$N(a, x) = \int_0^a M(a, \zeta)\beta(\zeta, x)d\zeta, \quad (4.10)$$

e $M(a, \zeta)$ é dado pela equação (4.3). Além disso, $T'(0)$ é um operador linear, fortemente positivo e completamente contínuo.

Prova: Seja $h \in C[0, L]_*^+$. Temos que $T(0) \equiv 0$, assim para $a \in [0, L]$:

$$\begin{aligned}
 T(h)(a) &= \int_0^L h(x) \int_0^a \beta(\zeta, x) e^{-\Lambda(\zeta, h)} M(a, \zeta) d\zeta dx \\
 &= \int_0^L h(x) \int_0^a \beta(\zeta, x) M(a, \zeta) d\zeta dx + \int_0^L h(x) \int_0^a \beta(\zeta, x) (e^{-\Lambda(\zeta, h)} - 1) M(a, \zeta) d\zeta dx.
 \end{aligned}$$

Definindo

$$w(a, h) = \int_0^L h(x) \int_0^a \beta(\zeta, x) (e^{-\Lambda(\zeta, h)} - 1) M(a, \zeta) d\zeta dx,$$

tem-se que:

$$\begin{aligned}
 |w(a, h)| &\leq \int_0^L |h(x)| \int_0^a |\beta(\zeta, x)| |e^{-\Lambda(\zeta, h)} - 1| |M(a, \zeta)| d\zeta dx \\
 &\leq \|h\| \int_0^L \int_0^a |\beta(\zeta, x)| |e^{-\Lambda(\zeta, h)} - 1| |M(a, \zeta)| d\zeta dx.
 \end{aligned}$$

Sejam

$$b = \max_{\zeta \in [0, L]} \left\{ \int_0^L \int_0^\zeta \beta(y, z) dy dz \right\}$$

e

$$c = \max_{a \in [0, L]} \left\{ \int_0^L \int_0^a |\beta(\zeta, x)| |M(a, \zeta)| d\zeta dx \right\}.$$

Dado $\varepsilon > 0$, seja $\delta < \varepsilon/(cb)$. Para $\|h\| < \delta$, tem-se:

$$\begin{aligned}
 e^{-\Lambda(\zeta, h)} - 1 &\leq e^{\|h\|b} - 1 < e^{\varepsilon/c} - 1 = \varepsilon/c + O((\varepsilon)^2), \\
 1 - e^{-\Lambda(\zeta, h)} &\leq 1 - e^{-\|h\|b} < 1 - e^{-\varepsilon/c} = \varepsilon/c + O((\varepsilon)^2).
 \end{aligned}$$

Assim,

$$\begin{aligned}
 \frac{|w(a, h)|}{\|h\|} &\leq \int_0^L \int_0^a |\beta(\zeta, x)| |e^{-\Lambda(\zeta, h)} - 1| |M(a, \zeta)| d\zeta dx \\
 &\leq (\varepsilon/c + O((\varepsilon)^2)) \int_0^L \int_0^a |\beta(\zeta, x)| |M(a, \zeta)| d\zeta dx \\
 &\leq \varepsilon + O((\varepsilon)^2),
 \end{aligned}$$

para qualquer $\varepsilon > 0$. Deste modo, temos que

$$T(h)(a) - T(0)(a) = \int_0^a M(a, \zeta) \int_0^L \beta(\zeta, x) h(x) dx d\zeta + w(a, h),$$

com $\lim_{\|h\| \rightarrow 0} \frac{|w(a, h)|}{\|h\|} = 0$, o que completa a demonstração.

O operador $T'(0)$ é fortemente positivo. Suponhamos que exista um elemento não nulo $\bar{h} \in C[0, L]_*^+$ tal que $T'(0)\bar{h}(\bar{a}) = 0$ para algum $\bar{a} \in (0, L]$. Neste caso, teremos que

$$\int_0^{\bar{a}} M(\bar{a}, \zeta) \int_0^L \beta(\zeta, x) \bar{h}(x) dx d\zeta = 0, \quad (4.11)$$

o que implica em

$$M(\bar{a}, \zeta) \beta(\zeta, x) \bar{h}(x) = 0, \quad \forall x \in [0, L] \text{ e } \forall \zeta \in [0, \bar{a}], \quad (4.12)$$

já que o integrando da equação (4.11) é uma função positiva. Como $h \neq 0$, existe $\xi \in [0, L]$ tal que $h(\xi) \neq 0$. Tomando $x = \xi$ na equação (4.12), temos que

$$M(\bar{a}, \zeta) \beta(\zeta, \xi) = 0 \text{ para todo } \zeta \leq \bar{a} \text{ com } \bar{a} > 0,$$

o que não é possível, por dois motivos: a função β , definida pela equação (3.18), é contínua e estritamente positiva, exceto em $(0, a')$ onde podemos ter $\beta(0, a') = 0$, para todo a' em $[0, L]$; e a função $M(a, \zeta)$, definida pela equação (4.3), é nula somente em $a = \zeta$.

O operador $T'(0)$ é completamente contínuo, pois é a derivada forte de Fréchet no cone não oblato, $C[0, L]_*^+$, de um operador completamente contínuo (KRASNOSEL'SKII, 1964a) p. 102.

■

4.2.3 Definições de diferenciabilidade no infinito

Uma função $f : \mathbb{R} \rightarrow X$ é dita *diferenciável no infinito* se a razão $\frac{f(t)}{t}$ converge para algum elemento $f'(\infty) \in X$ quando $t \rightarrow \infty$.

O operador A é dito *fortemente diferenciável no infinito* na direção do cone K se para todas as direções $h \in K$ e $h \neq 0$ temos que a derivada $f'(\infty)$ de $A(th)$ é representada na forma $f'(\infty) = A'(\infty)h$, onde $A'(\infty)$ é um operador linear contínuo. O operador $A'(\infty)$ é chamado *derivada assintótica forte* com relação ao cone K de A .

O operador A é chamado *fortemente e assintoticamente linear* com relação ao cone K se

$$\lim_{R \rightarrow \infty} \sup_{\|x\| \geq R, x \in K} \frac{\|Ax - A'(\infty)x\|}{\|x\|} = 0.$$

4.2.4 Definindo R_0 como o raio espectral do operador T

Seja $X \neq 0$ um espaço normado complexo e $A : \mathfrak{D}(A) \rightarrow X$ um operador linear com domínio $\mathfrak{D}(A) \subset X$. Podemos associar a A o seguinte operador

$$A_\xi = A - \xi I,$$

onde ξ é um número complexo e I é o operador identidade em $\mathfrak{D}(A)$. Se o operador A_ξ possui inverso, este será denotado por $R_\xi(A)$, isto é,

$$R_\xi(A) = A_\xi^{-1} = (A - \xi I)^{-1},$$

e chamamos este de *operador resolvente* de A ou, simplesmente, *resolvente* de A . Chamamos $\xi \in \mathbb{C}$ de *valor regular* de A se R_ξ existe e este é um operador limitado definido em um conjunto que é denso em X . O *conjunto resolvente* $\rho(A)$ é o conjunto de todos os valores regulares de A . Seu complementar $\sigma(A) = \mathbb{C} - \rho(A)$ no plano complexo \mathbb{C} é chamado de *espectro* de A , e $\xi \in \sigma(A)$ é chamado de *valor espectral* de A . Além disso, o espectro $\sigma(A)$ é particionado em três conjuntos disjuntos como segue.

O *espectro pontual* ou *espectro discreto* $\sigma_p(A)$ é o conjunto tal que R_ξ não existe. Um $\xi \in \sigma_p(A)$ é chamado de *autovalor* de A .

O *espectro contínuo* $\sigma_c(A)$ é o conjunto tal que R_ξ existe, está definido em um conjunto que é denso em X , mas R_ξ não é limitado.

O *espectro residual* $\sigma_r(A)$ é o conjunto tal que R_ξ existe, mas seu domínio não é denso em X .

Tem-se que $R_\xi(A) : \mathfrak{R}(A_\xi) \rightarrow \mathfrak{D}(A_\xi)$ existe se, e somente se, $A_\xi x = 0$ implica $x = 0$. Consequentemente, se $A_\xi x = (A - \xi I)x = 0$ para algum $x \neq 0$, então $\xi \in \sigma_p(A)$ por definição, isto é, ξ é um autovalor de A . O vetor x é chamado de *autovetor* de A (ou *autofunção* de A se X é um espaço de funções) correspondente ao autovalor ξ .

Sendo A um operador linear limitado e seu espectro $\sigma(A)$ também limitado, podemos definir seu *raio espectral* $r(A)$ por

$$r(A) = \sup_{\xi \in \sigma(A)} |\xi|.$$

Um resultado relativo ao raio espectral é a fórmula de Gelfand (KREYSZIG, 1989):

$$r(A) = \lim_{n \rightarrow \infty} \|A^n\|^{\frac{1}{n}}.$$

Para demonstrarmos que o número de reprodutibilidade basal, R_0 , é o raio espectral, $r(T'(0))$, do operador $T'(0)$, usamos os Teoremas 4 e 5 enunciados a seguir, cujas respectivas provas podem ser encontradas em Krasnosel'skii (KRASNOSEL'SKII, 1964a), p. 135 e Deimling (DEIMLING, 1985), p. 228.

Teorema 4 *Seja K um cone em um espaço de Banach X . Seja A um operador positivo (com $A(0) = 0$) tendo a derivada forte de Fréchet $A'(0)$ e a derivada assintótica forte $A'(\infty)$, ambas em relação ao cone. Suponhamos que o espectro do operador $A'(\infty)$ esteja contido no círculo*

$$\{\xi \in \mathbb{C} ; |\xi| \leq \rho < 1, \rho \in \mathbb{R}\},$$

e que $A'(0)$ tenha em K um autovetor h_0 cujo autovalor é maior que 1, ou seja,

$$A'(0)h_0 = \xi_0 h_0, \quad \xi_0 > 1,$$

e $A'(0)$ não tenha em K autovetores correspondendo ao autovalor 1. Se A é um operador completamente contínuo, então A tem pelo menos um ponto fixo não trivial no cone.

Teorema 5 *Sejam X um espaço de Banach, $K \subset X$ um cone sólido e $A : X \rightarrow X$ um operador linear, fortemente positivo e compacto, então:*

1. $r(A) > 0$, onde $r(A)$ é um autovalor simples com autovetor $x \in \text{int}(K)$ e não existe outro autovalor com autovetor positivo;
2. se ξ é um autovalor e $\xi \neq r(A)$, então $|\xi| < r(A)$;
3. se $S : X \rightarrow X$ é um operador linear limitado e $Sx \geq Ax$ em K , então $r(S) \geq r(A)$. Além disso, se $Sx > Ax$ para $x \in K$ e $x > 0$, então $r(S) > r(A)$.

Teorema 6 *Seja o operador $T : C[0, L]_* \rightarrow C[0, L]_*$ definido pela equação (4.8). Se $r(T'(0)) \leq 1$, então o único ponto fixo do operador T é a função identicamente nula. Caso contrário, $r(T'(0)) > 1$, existe pelo menos uma solução em $C[0, L]_*^+$.*

Prova: Suponhamos que $r(T'(0)) \leq 1$ e que exista um ponto fixo, Y^* , do operador T não nulo em $C[0, L]_*^+$, isto é,

$$Y^*(a) = \int_0^a M(a, \zeta) e^{-\Lambda(\zeta, Y^*)} \int_0^L \beta(\zeta, x) Y^*(x) dx d\zeta. \quad (4.13)$$

Sendo $Y^* \geq 0$, temos que

$$Y^*(a) < \int_0^a M(a, \zeta) \int_0^L \beta(\zeta, x) Y^*(x) dx d\zeta = T'(0)Y^*(a),$$

para todo $a \in (0, L]$. Como as funções dos dois membros da equação acima são contínuas no conjunto $[0, L]$, existe um $\varepsilon > 0$ tal que

$$(1 + \varepsilon)Y^*(a) < T'(0)Y^*(a), \quad \forall a \in (0, L].$$

Como o operador $T'(0)$ é linear e fortemente positivo, iterando n vezes a equação anterior, temos

$$(1 + \varepsilon)^n Y^*(a) < T'(0)^n Y^*(a) \quad \forall a \in (0, L].$$

Assim

$$(1 + \varepsilon)^n \|Y^*\| = \|(1 + \varepsilon)^n Y^*\| < \|T'(0)^n Y^*\| \leq \|T'(0)^n\| \|Y^*\|,$$

que implica em

$$(1 + \varepsilon)^n < \|T'(0)^n\|,$$

para todo $n \in \mathbb{N}$. Segue da fórmula de Gelfand que $r(T'(0)) > 1$, o que contradiz a nossa hipótese. Portanto, se $r(T'(0)) \leq 1$, o único ponto fixo de T é a função identicamente nula.

Suponhamos agora que $r(T'(0)) > 1$. Primeiramente calculemos $T'(\infty)$. Para todo $u \in C[0, L]_*^+$, temos

$$\frac{1}{t} T(tu)(a) = \frac{1}{t} \int_0^a M(a, \zeta) e^{-\Lambda(\zeta, tu)} \int_0^L \beta(\zeta, x) tu(x) dx d\zeta,$$

tomando $y = tu$, temos que

$$\lim_{\|y\| \rightarrow \infty} \int_0^a M(a, \zeta) e^{-\Lambda(\zeta, y)} \int_0^L \beta(\zeta, x) y(x) dx d\zeta < \infty, \quad (4.14)$$

assim temos

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{T(tu)}{t} = 0,$$

o que resulta em $T'(\infty) = 0$. Além disso, T é fortemente e assintoticamente linear em relação ao cone $K = C[0, L]_*^+$:

$$\|Ty\| = \sup_{a \in [0, L]} \left| \int_0^a M(a, \zeta) e^{-\Lambda(\zeta, y)} \int_0^L \beta(\zeta, x) y(x) dx d\zeta \right|, \quad (4.15)$$

então, pela equação (4.14), temos que

$$\lim_{R \rightarrow \infty} \sup_{\|y\| \geq R, y \in K} \frac{\|Ty - T'(\infty)y\|}{\|y\|} = \lim_{R \rightarrow \infty} \sup_{\|y\| \geq R, y \in K} \frac{\|Ty\|}{\|y\|} = 0.$$

Concluimos que T é fortemente assintoticamente linear em relação ao cone $C[0, L]_*^+$, onde a derivada assintótica forte em relação ao cone $C[0, L]_*^+$ é dada por $T'(\infty) = 0$, cujo único autovalor é 0. O primeiro item do Teorema 5 nos garante que $r(T'(0)) > 0$ é um autovalor simples com autovetor em $\text{int}(C[0, L]_*^+)$ e não existe outro autovalor com autovetor positivo. Assim, como $r(T'(0)) > 1$, 1 não pode ser um autovalor de $T'(0)$. Portanto, todas as condições do Teorema 4 são satisfeitas, o que resulta que T tem pelo menos um ponto fixo não trivial. ■

4.2.5 Critério de Bifurcação

Seja X um espaço de Banach e A um operador sobre X com $A(0) = 0$. Um parâmetro escalar, $\eta_0 \in \mathbb{R}$, é um *ponto de bifurcação de zero* da equação

$$Au = \eta u,$$

se, para todo $\varepsilon > 0$, existe $\eta_\varepsilon \in \mathbb{R}$ e $u_\varepsilon \in X$, não nulo, tal que $Au_\varepsilon = \eta_\varepsilon u_\varepsilon$, $|\eta_0 - \eta_\varepsilon| \leq \varepsilon$ e $\|u_\varepsilon\| \leq \varepsilon$.

O Teorema que segue pode ser encontrado em Griffel (GRIFFEL, 1981) p. 328.

Teorema 7 (*Teorema de Bifurcação*) *Considere a equação $Au = \eta u$, onde A é um operador não linear compacto, Fréchet diferenciável em $u = 0$, tal que $A(0) = 0$.*

- (a) *Todo ponto de bifurcação de zero é um autovalor do operador linear $A'(0)$.*
- (b) *Todo autovalor de $A'(0)$ com multiplicidade algébrica ímpar é um ponto de bifurcação.*

Teorema 8 *O raio espectral $r(T'(0))$ é o único ponto de bifurcação de zero de $Tx = \xi x$, onde T é o operador definido pela equação (4.8).*

Prova: De acordo com a primeira afirmação do Teorema 5, $r(T'(0))$ é um autovalor simples, assim, de acordo com a segunda afirmação do Teorema 7, $r(T'(0))$ é um ponto de bifurcação de zero da equação $Tu = \eta u$. Suponhamos que exista $\xi^* > 0$, um outro ponto de bifurcação de zero de $Tx = \xi x$. Portanto, existem sequências ξ_n em \mathbb{C} e x_n em

K , $x_n \neq 0$, tais que $\xi_n \rightarrow \xi^*$ e $x_n \rightarrow 0$ quando $n \rightarrow \infty$, satisfazendo $Tx_n = \xi_n x_n$. Sendo T diferenciável em $u = 0$ na direção do cone $C[0, L]_*^+$, temos

$$Tx_n = T(0) + T'(0)x_n + \omega(0, x_n) = \xi_n x_n,$$

onde $\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\|\omega(0, x_n)\|}{\|x_n\|} = 0$. Como $T(0) = 0$, segue que

$$T'(0) \frac{x_n}{\|x_n\|} + \frac{\omega(0, x_n)}{\|x_n\|} = \xi_n \frac{x_n}{\|x_n\|}.$$

Sendo $T'(0)$ um operador compacto e $\frac{x_n}{\|x_n\|}$ uma sequência limitada, pelo Teorema 3 existe uma subsequência de $T'(0) \left(\frac{x_n}{\|x_n\|} \right)$ convergente em $C[0, L]_*^+$, isto é, existe $y \in C[0, L]_*^+$, tal que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \left\{ T'(0) \frac{x_{n_k}}{\|x_{n_k}\|} \right\} = y.$$

Pela linearidade e pela continuidade de $T'(0)$, segue que

$$\begin{aligned} y &= T'(0) \left(\lim_{k \rightarrow \infty} \left\{ \frac{1}{\xi_{n_k}} \xi_{n_k} \frac{x_{n_k}}{\|x_{n_k}\|} \right\} \right) \\ &= T'(0) \left(\frac{1}{\xi^*} y \right), \end{aligned}$$

ou seja, $T'(0)(y) = \xi^* y$. Então, ξ^* é um autovalor cujo autovetor associado é positivo, o que implica que $\xi^* = r(T'(0))$, pela primeira afirmação do Teorema 5. ■

4.3 Obtendo limiares para R_0

Os Teoremas a seguir podem ser encontrados em Krasnosels'skii (KRASNOSEL'SKII et al., 1972) pp. 77 e 82, respectivamente.

Teorema 9 *Se $Ax_0 \geq \varepsilon x_0$, onde A é um operador linear positivo, $-x_0 \notin K$ e K é um cone gerador, então o raio espectral de A satisfaz $r(A) \geq \varepsilon$.*

Teorema 10 *Seja A um operador linear positivo tal que $Ax_0 \leq \eta x_0$, onde $x_0 \neq 0$ e $x_0 \in K$. Se K é um cone sólido e normal e x_0 é um ponto interior de K , então $r(A) \leq \eta$.*

Estes resultados serão aplicados ao operador $T'(0)$ com o objetivo de obter limiares para seu raio espectral.

Teorema 11 *Seja $T'(0)$ o operador linear sobre o espaço de Banach $C[0, L]_*$ com cone $C[0, L]_0^+$ dado pela equação (4.8) com núcleo dado pela equação (4.10). Temos, então, as*

seguintes estimativas para $r(T'(0))$:

$$\inf_{a \in [0, L]} \left\{ \frac{\int_0^L \int_0^L N(a, x) N(x, \zeta) dx d\zeta}{\int_0^L N(a, x) dx} \right\} \leq r(T'(0)) \leq \sup_{a \in [0, L]} \left\{ \frac{\int_0^L \int_0^L N(a, x) N(x, \zeta) dx d\zeta}{\int_0^L N(a, x) dx} \right\}. \quad (4.16)$$

Prova: Tomando $x_0(a) = \int_0^L N(a, x) dx$ e observando que

$$\int_0^L \int_0^L N(a, x) N(x, \zeta) dx d\zeta = \frac{\int_0^L \int_0^L N(a, x) N(x, \zeta) dx d\zeta}{\int_0^L N(a, x) dx} \int_0^L N(a, x) dx,$$

tem-se

$$T'(0)x_0(a) = \frac{\int_0^L \int_0^L N(a, x) N(x, \zeta) dx d\zeta}{\int_0^L N(a, x) dx} x_0(a).$$

Como x_0 está no interior de K , já que se anula somente na origem e é uma função não negativa e sabendo que o cone K é gerador e normal, podemos aplicar os Teoremas 9 e 10 e concluir as desigualdades (4.16). ■

5 *Aplicação à infecção por rubéola*

A rubéola é uma doença exantemática viral aguda, caracterizada por febre baixa e exantema maculopapular, que se inicia na face, couro cabeludo e pescoço, espalhando-se para tronco e membros. É uma doença geralmente benigna, mas que pode causar malformações no embrião em infecções nas mulheres grávidas, a síndrome da rubéola congênita (SRC).

A rubéola foi descrita em 1815, no entanto, apenas em 1941 surgiu a primeira observação envolvendo a transmissão vertical, quando Norman Gregg, oftalmologista australiano, descreveu uma maior incidência de catarata congênita em nascidos de mães que tiveram rubéola na gestação. O isolamento do vírus ocorreu em 1962 e a vacina foi criada em 1968. Entre 1988 e 1991, observou-se um aumento súbito na incidência da síndrome da rubéola congênita na população da Espanha, devido a uma possível falha nos programas de vacinação (LOPES, 2006).

A rubéola é causada por um vírus RNA do gênero *Rubivirus* e família *togaviridae* cujo único reservatório conhecido é o homem. A transmissão é direta, por gotículas de saliva ou pelo contato direto com secreções nasofaríngeas, no sangue, na urina e nas fezes de pessoas infectadas, onde o vírus pode ser encontrado. De vinte a cinquenta por cento das infecções são assintomáticas. O período latente varia entre sete e quatorze dias e o período infeccioso de onze a quatorze dias (ANDERSON; MAY, 1991).

A vacina é a principal medida de controle, sendo uma forma de prevenir a ocorrência da rubéola na população.

A SRC é geralmente uma condição clínica grave. A infecção da placenta e viremia fetal ocorrem entre 40% e 60% das mulheres grávidas infectadas com o vírus da rubéola, principalmente durante as primeiras nove semanas de gestação. Esse vírus tem tropismo por células em formação e, quanto mais precoce a idade gestacional, mais elevadas são as taxas de malformações congênitas. Os principais sinais e sintomas da infecção intra-uterina são

aborto espontâneo, prematuridade, baixo peso, malformação congênita de grandes órgãos e sistemas, como olhos (microftalmia, retinopatia, glaucoma e catarata), deficiência auditiva, coração (persistência de ducto arterial, defeitos do tabique interauricular e interventricular, estenose ou hipoplasia da artéria pulmonar), e alterações neurológicas (meningoencefalite, retardo mental), púrpura, esplenomegalia, osteopatia radiolúcida, dentre outros. É possível a ocorrência de formas tardias e leves que se manifestam como surdez parcial, pequenas deficiências cardíacas, diabetes melito, pancreatite progressiva, dentre outras, só diagnosticadas muitos anos após o nascimento (BRASIL et al., 2008).

Em geral, a infecção natural ou a vacinação conferem a imunidade permanente. Porém, o nível de imunidade coletiva não é suficientemente alto para interromper a transmissão do vírus. Diferentes estratégias de vacinação são aplicadas com o objetivo de erradicação da SRC. A vacinação de mulheres em idades fértil visa a diminuição da suscetibilidade destas mulheres. Já a vacinação de crianças tem como consequência a interrupção da transmissão do vírus entre as crianças, diminuindo o risco de exposição de mulheres gestantes (BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

No Brasil, o programa de vacinação contra a rubéola foi iniciado em 1992 e considerado completamente implantado em 2000. Aplica-se uma dose da vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba) aos 12 meses de idade e uma segunda dose entre 4 a 6 anos de idade.

5.1 Estudo de caso do México

Antes de 1990, era observada pouca notificação no número de casos de rubéola na Secretaria de Saúde do México. No período de 1989 a 1990 houve uma epidemia de sarampo com 89163 casos e cerca de 7000 mortes. A partir de então, foram reforçadas a vigilância e a notificação de doenças exantemáticas que, como a rubéola, requeriam diagnóstico diferenciado em relação ao sarampo. Em 1993, o México se uniu ao compromisso regional para eliminar o sarampo no continente americano. Estabeleceu-se o sistema de vigilância de doenças febris exantemáticas reforçando-se, de forma indireta, a notificação da rubéola. Em 2003, aderindo à proposta da Organização Pan-Americana da Saúde para eliminar a rubéola e a síndrome da rubéola congênita no continente americano, estabeleceu de modo oficial o sistema de vigilância de sarampo-rubéola, a partir da vigilância de doenças febris exantemáticas (ORTEGA; REYES; MARTÍNEZ, 2007).

Em 1998, iniciou-se no México a vacinação universal contra a rubéola e sarampo em crianças de 1 e 6 anos, sendo introduzida a vacina tríplice viral no programa regular de

vacinação. Em 2000, houve uma campanha de vacinação aos trabalhadores da saúde, magistério, turismo e forças armadas contra o sarampo e a rubéola. Estabeleceu-se a vacinação sistemática em homens e mulheres adultos em unidades de saúde. Em 2004, aplicou-se esta vacina em campanhas de imunização a homens e mulheres de 13 a 39 anos (ORTEGA; REYES; MARTÍNEZ, 2007).

5.1.1 Dados

Foi realizado um estudo ecológico de casos de rubéola no México de 1985 a 2005. Os procedimentos de captação de dados podem ser distinguidos em cinco períodos:

- antes de 1990: sub-registro de casos elevado;
- desde 1990: melhora contínua da notificação de casos;
- desde 1998: imunização de crianças com um e seis anos de idade;
- desde 2000: imunização de adultos pertencentes aos grupos de risco;
- em 2004: campanha de vacinação para indivíduos com idade entre 13 e 39 anos.

5.1.1.1 Faixas etárias

A contagem de casos de rubéola foi realizada por faixas etárias.

No período entre 1990 e 1999, considerou-se: menores que um ano, de um a quatro, de cinco a quatorze, de quinze a vinte e quatro, de vinte cinco a quarenta e quatro, de quarenta e cinco a sessenta e quatro, e com sessenta e cinco anos ou mais.

No período entre 2000 e 2005, foram acrescentadas as faixas etárias: de cinco a nove e de dez a quatorze; de quinze a dezenove e de vinte a vinte e quatro; de quarenta e cinco a quarenta nove, de cinquenta a cinquenta e nove e de sessenta a sessenta e quatro.

5.1.1.2 Consequências observadas dos programas de vacinação

Com o início da vacinação, observou-se uma mudança no padrão de transmissão da rubéola no México.

A partir de 2000, ano que se iniciou as medidas de vacinação em adultos, houve um aumento na proporção de casos em menores de cinco anos, especialmente em crianças menores que um ano.

Entre 1998 e 2000, houve um aumento na proporção de casos no grupo etário de 15 a 24 anos e de 25 a 44 anos, esta tendência se reverteu em parte a partir de 2001.

Na fase pré-vacinal houve maior incidência em menores de cinco anos e nos subgrupos de 15 a 44 anos.

5.1.2 Estimando os parâmetros epidemiológicos

Considera-se que a cada ano o equilíbrio estacionário tenha sido atingido.

Para estimar os parâmetros que melhor descrevem a infecção por rubéola no México nos anos de 1990 a 2005 (ORTEGA; REYES; MARTÍNEZ, 2007), tomou-se a função objetivo:

$$S(\vec{\theta}) = \sum_{i=1}^n \left(C_{r_{obs}}(i) - C_r(i, \vec{\theta}) \right)^2, \quad (5.1)$$

onde $\vec{\theta}$ é o vetor de parâmetros dado por:

$$\vec{\theta} = (b, b_1, b_2, b_3, \nu), \quad (5.2)$$

n é o número de intervalos etários em que a população foi dividida, $C_{r_{obs}}(i)$ é a razão entre o número de casos observados no intervalo etário i e a população total em um dado ano e $C_r(i, \vec{\theta})$ é o número de casos em relação à população total dado pela equação:

$$C_r(i, \vec{\theta}) = \mu \int_{a_i}^{a_{i+1}} \lambda(s, \vec{\theta}) e^{-[\mu s + \Lambda(s, \vec{\theta}) + \Xi(s, \vec{\theta})]} ds, \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n-1, \quad (5.3)$$

onde as funções Λ e Ξ são dadas pelas equações (3.9a) e (3.9b). Por simplicidade, denotamos

$$C_r(i) = C_r(a_i, a_{i+1}) = C(a_i, a_{i+1})/N,$$

onde $C(a_i, a_{i+1})$ é dada pela equação (3.24).

5.1.2.1 Período pré-vacinal

Para o período pré-vacinal (1990 - 1997), estimou-se os parâmetros epidemiológicos b , b_1 , b_2 e b_3 , minimizando a equação (5.1), utilizando o Método Simplex Nelder-Mead (vide Apêndice A).

O Método Simplex Nelder-Mead exige uma aproximação inicial. Como é um método de convergência local e alta precisão, utilizou-se como aproximação inicial os parâmetros

obtidos por Yang (YANG, 2001) para a infecção por rubéola na cidade de Caieiras em São Paulo em 1990. Os parâmetros são: $b = 5331$; $b_1 = 1,494$; $b_2 = 9,370$ anos e $b_3 = 0,2163$ anos⁻¹.

Empregou-se primeiramente o Método Simplex de Nelder-Mead da biblioteca GNU (GALASSI et al., 2010) para minimizar a função dada pela equação (5.1). Em seguida, para obter maior precisão, utilizou-se a função *fminsearch* do MATLAB[®] no ponto encontrado anteriormente.

5.1.2.2 Período pós-vacinal

Houve uma significativa melhora na notificação de casos de rubéola no México à partir de 1990. Por esse motivo, escolhemos os parâmetros epidemiológicos b , b_1 , b_2 e b_3 estimados para 1997, último ano antes dos programas de vacinação, e estimamos as taxas de vacinação dos anos seguintes utilizando o Método Simplex de Nelder - Mead. Devido ao elevado tempo computacional (dias), trabalhamos somente com os anos 1999, 2003 e 2005.

No período de 1998 a 2005 crianças de 1 e 6 anos são vacinadas, porém consideramos em nosso modelo que a vacinação é feita no intervalo etário $[1, 6]$ anos na equação (3.26).

Em 2000, a vacinação a grupos de risco é introduzida. Consideramos que esse grupo de risco é formado por pessoas entre 18 e 50 anos de idade.

Em 2004, houve uma campanha de vacinação para pessoas de 13 a 39 anos de idade. Os resultados dessa campanha são considerados nos dados de 2005.

Para o ajuste das taxas de vacinação, os parâmetros b , b_1 , b_2 e b_3 obtidos para 1997 e as taxas de vacinação já estimadas são fixados e ajusta-se somente o parâmetro da nova configuração, já que a cada ano é considerado o sistema em equilíbrio estacionário. Assim, a estratégia foi: na ausência de vacinação, encontrou-se os parâmetros epidemiológicos b , b_1 , b_2 e b_3 , que foram fixados para encontrar, comparando com os dados de 1999, a taxa ν_1 de vacinação de crianças de 1 a 6 anos. Fixando também ν_1 , estimou-se ν_2 , taxa de vacinação para indivíduos de 18 a 50 anos de idade, para 2003. Finalmente, fixando ν_1 e ν_2 , obteve-se ν_3 , taxa de vacinação de indivíduos de 13 a 39 anos, para 2005. Não foi possível variar as três taxas de vacinação simultaneamente, pois o método de busca encontrava parâmetros que anulavam a força de infecção.

Para isso foi utilizada a função *fminsearch* do MATLAB[®] com os seguintes pontos iniciais: $\nu_1 = 0,001$ anos⁻¹, $\nu_2 = 3,3352 \times 10^{-3}$ anos⁻¹ e $\nu_3 = 9,6387 \times 10^{-5}$ anos⁻¹

para 1999, 2003 e 2005, respectivamente. Estes pontos iniciais foram encontrados experimentalmente atribuindo-se valores para ν e verificando se o número de casos nas faixas etárias calculado com este ν era próximo ao número de casos observados.

5.1.3 Cálculo da força de infecção e do número de casos do modelo

Dados os parâmetros epidemiológicos b , b_1 , b_2 e b_3 e as taxas de vacinação ν_1 , ν_2 e ν_3 , obtém-se a força de infecção através de aproximações sucessivas dadas pela equação:

$$\lambda_{n+1}(a) = b \int_0^L B(a, \zeta) \lambda_n(\zeta) e^{-\int_0^\zeta \lambda_n(s) ds - \Xi(\zeta)} d\zeta, \quad (5.4)$$

onde $b = \beta_0 N^*$, e B , f_1 , f_2 são dadas pelas equações (3.20), (3.22) e (3.23), respectivamente.

Fixamos $\sigma = 52 \text{ anos}^{-1}$ e $\gamma = 39 \text{ anos}^{-1}$ assim como encontrado na literatura (YANG, 1999b). Utilizamos os seguintes valores para a idade máxima e a taxa de mortalidade natural, respectivamente: $L = 75 \text{ anos}$ e $\mu = 1/70 \text{ anos}^{-1}$.

O espaço $[0, L]$ foi discretizado com 301 pontos igualmente espaçados. Tomou-se o vetor p dado por:

$$p(j) = (j - 1)L/m,$$

com $j = 1, 2, \dots, m + 1$, pontos da discretização do espaço $[0, L]$.

Após o cálculo da força de infecção, calcula-se o número de novos casos através da equação (3.24). Para podermos utilizar o método de Simpson neste cálculo, a discretização de α até β deve ter um número ímpar de pontos (incluindo α e β), pois se tomarmos j_α e j_β tais que:

$$p(j_\alpha) = \alpha \text{ e } p(j_\beta) = \beta,$$

o número de ponto entre j_α e j_β , incluindo estes dois pontos, é:

$$j_\beta - j_\alpha + 1 = m/L[p(j_\beta) - p(j_\alpha)] + 1,$$

que é um número ímpar se m/L for par, já que $p(j_\beta) \neq p(j_\alpha)$.

Para os cálculos da integral do termo $\Lambda(s)$, dado pela equação (3.9a), utilizou-se o Método de Simpson e o Método dos trapézios, dependendo da paridade do número de pontos a serem utilizados na integração. Já no cálculo de $\lambda(a)$, dado pela equação (3.10),

utilizou-se somente o Método de Simpson já que tinha-se $m + 1 = 301$ pontos a serem integrados a cada iteração.

5.1.3.1 Aproximação inicial

Para obter uma aproximação inicial λ_0 para a sequência (5.4), dependente dos parâmetros utilizados, tomamos

$$\lambda_0(a) = b \max_{\zeta \in [0, L]} \{B(a, \zeta)e^{-\Xi(\zeta)}\},$$

já que

$$\lambda(a) = b \int_0^L B(a, \zeta)\lambda(\zeta)e^{-\Lambda(\zeta)-\Xi(\zeta)} \leq b \max_{\zeta \in (0, L)} \{B(a, \zeta)e^{-\Xi(\zeta)}\}.$$

5.1.3.2 Critério de parada

Como critério de parada das aproximações sucessivas (5.4) utilizamos o erro $E = 10^{-4}$, onde

$$E = \frac{\max_{a \in [0, L]} \{\lambda_{n-1}(a) - \lambda_n(a)\}}{\max_{a \in [0, L]} \{\lambda_n(a)\}},$$

e número máximo de iterações igual a um mil.

Um terceiro critério de parada foi adicionado para garantir a proximidade do limite das aproximações sucessivas. Sabendo que esta sequência gerada é monótona, a cada 3 iterações multiplicamos a força de infecção por $p = 1 \pm 0,1$, onde o sinal positivo foi usado quando detectado sequência crescente e o negativo, caso contrário. Isto é, calcula-se λ_{n+1} com $p\lambda_n$, pela equação (5.4). Ao multiplicar pelo fator p a sequência pode ultrapassar seu limite e uma função inicialmente crescente se tornar decrescente (e vice-versa), somente neste ponto consideramos estar próximo da solução. Uma outra vantagem deste procedimento é o aumento da velocidade de convergência que a multiplicação pelo fator p confere.

5.2 Resultados

A seguir apresentamos os parâmetros encontrados que melhor se ajustam aos dados referentes a número de casos de rubéola no México.

Os parâmetros epidemiológicos ajustados para 1997 são mostrados na Tabela 1. Com estes parâmetros fixos, as taxas de vacinação são calculadas para 1999, 2003 e 2005 e são

mostradas na Tabela 2.

S	b	b_1	b_2 (anos)	b_3 (anos ⁻¹)
$1,3853 \times 10^{-9}$	$3,2842 \times 10^3$	$2,9183 \times 10^{-1}$	$1,9538 \times 10^1$	$3,4095 \times 10^{-2}$

Tabela 1: Parâmetros epidemiológicos ajustados para 1997.

ano	S	ν_1 (anos ⁻¹)	ν_2 (anos ⁻¹)	ν_3 (anos ⁻¹)
1999	$8,5896 \times 10^{-10}$	$1,8519 \times 10^{-3}$	0	0
2003	$1,1259 \times 10^{-11}$	$1,8519 \times 10^{-3}$	$3,3352 \times 10^{-3}$	0
2005	6.3988×10^{-13}	$1,8519 \times 10^{-3}$	$3,3352 \times 10^{-3}$	$9,6387 \times 10^{-5}$

Tabela 2: Taxas de vacinação para 1999, 2003 e 2005.

Na Tabela 3 tem-se a idade média de infecção com os parâmetros obtidos através do ajuste ao número de casos no período pré-vacinal (representado pelo ano 1997), após a vacinação de crianças de um a seis anos de idade (1999) e após a vacinação de adultos (2003 e 2005).

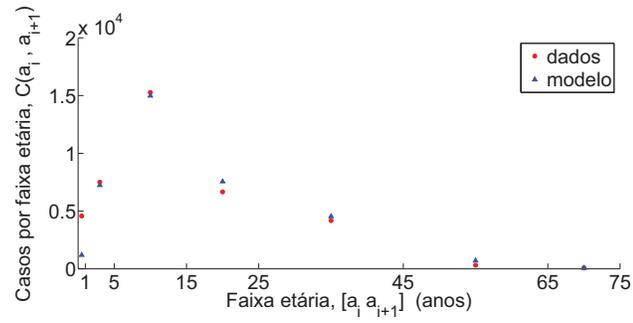
ano	1997	1999	2003	2005
A (anos)	13,7720	13,7941	13,6066	13,6005

Tabela 3: Idade média de aquisição da primeira infecção por rubéola - México.

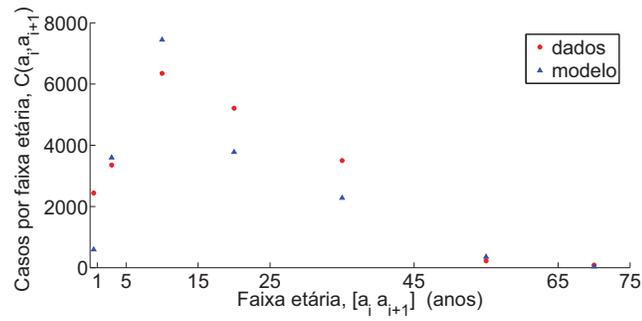
Observa-se, na Tabela 3, a mudança do padrão de transmissão da doença através da idade média de aquisição da primeira infecção. A idade média de infecção em 1999, quando somente crianças de um a seis anos foram vacinadas, aumentou em relação a 1997, ano em que ainda não havia sido implantado nenhum esquema de vacinação. Entre 2003 e 2005, períodos em que adultos são também vacinados, a idade média de infecção diminuiu em relação a 1997. Essa mudança de padrão foi observada por Diaz (ORTEGA; REYES; MARTÍNEZ, 2007) quando descreveu o aumento na proporção de casos em indivíduos com idade inferior a cinco anos após a vacinação de adultos, e aumento também na proporção de casos na faixa etária de 15 a 44 anos com a vacinação de crianças.

O número de casos por faixa etária observados e calculados com os parâmetros estimados são mostrados na Figura 3.

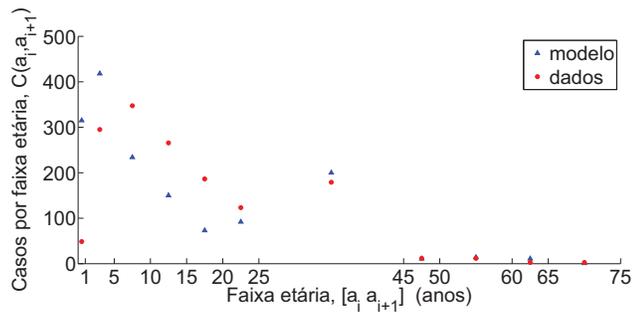
As forças de infecção calculadas com os parâmetros ajustados para cada ano são mostradas na Figura 4. O valor máximo da curva que representa a força de infecção dependente da idade ficou em torno de 4,75 anos, este valor não se alterou com a introdução dos esquemas de vacinação. A força de infecção diminuiu após os programas de vacinação, o que implica na diminuição da incidência de casos em todos os grupos etários.



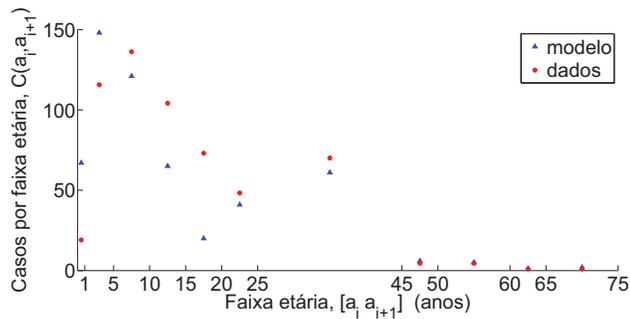
(a) 1997



(b) 1999

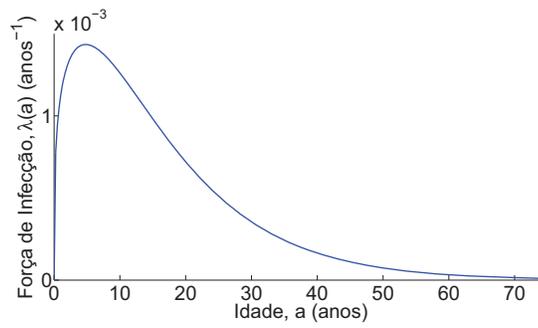


(c) 2003

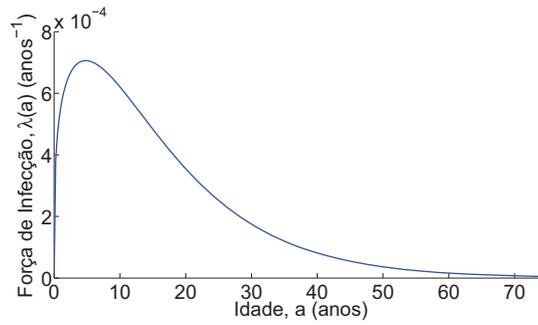


(d) 2005

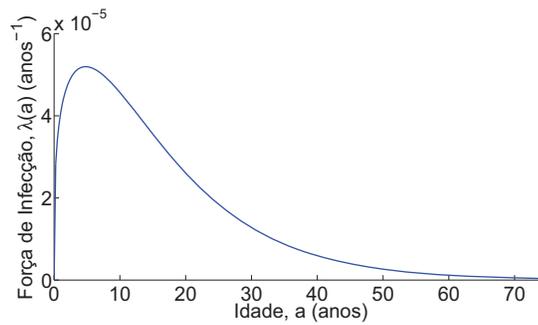
Figura 3: Número de casos de rubéola no México por faixa etária observados em 1997, 1999, 2003 e 2005 e com os parâmetros ajustados aos dados.



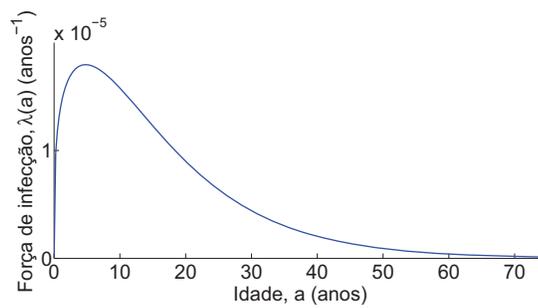
(a) 1997



(b) 1999



(c) 2003



(d) 2005

Figura 4: Força de infecção para 1997, 1999, 2003 e 2005 com os parâmetros ajustados aos dados.

5.3 Discussão

Com os parâmetros epidemiológicos estimados para 1997, Tabela 1, os efeitos de um mecanismo de vacinação podem ser analisados.

5.3.1 Idade média de infecção

A Figura 5 mostra o comportamento da idade média de infecção em função da taxa de vacinação nos intervalos etários [1, 6] anos e [13, 39] anos. Para valores acima das taxas de vacinação mostradas na figura, aproximadamente $3,397 \times 10^{-3}$ e $4,498 \times 10^{-3}$ para ν_1 e ν_3 , respectivamente, a força de infecção é nula.

Observamos na Figura 5 que quando os indivíduos do intervalo etário [1, 6] anos são vacinados, a idade média de infecção aumenta proporcionalmente à taxa de vacinação, já quando a vacinação é aplicada a indivíduos do intervalo etário [13, 39] anos o aumento da vacinação implica na diminuição da idade média de infecção.

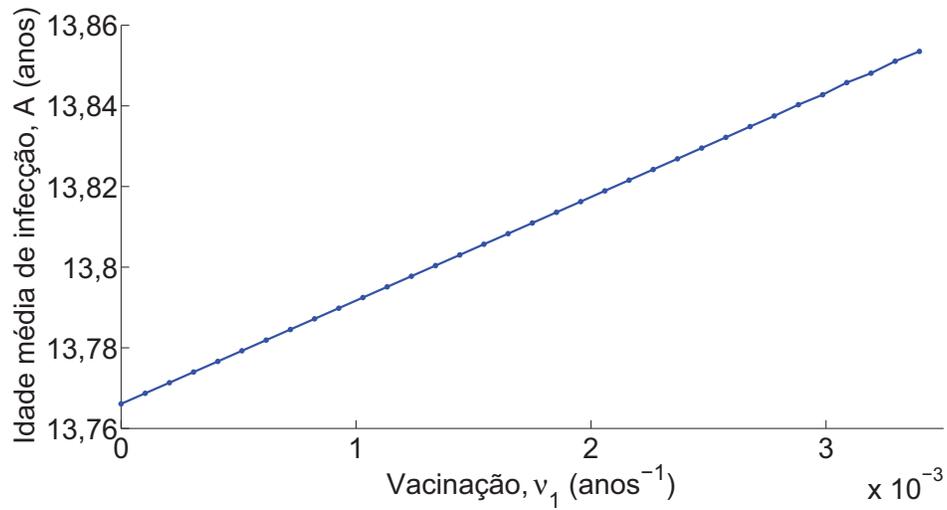
5.3.2 Valor limiar de vacinação

Um resultado descrito por Yang, (YANG, 2001), mostra uma forma de se obter o valor aproximado, ν^{th} , para a taxa limiar de vacinação em que a força de infecção é nula, dado um esquema de vacinação em um intervalo fixo $[\alpha, \beta]$. Este valor é obtido resolvendo a seguinte equação para ν :

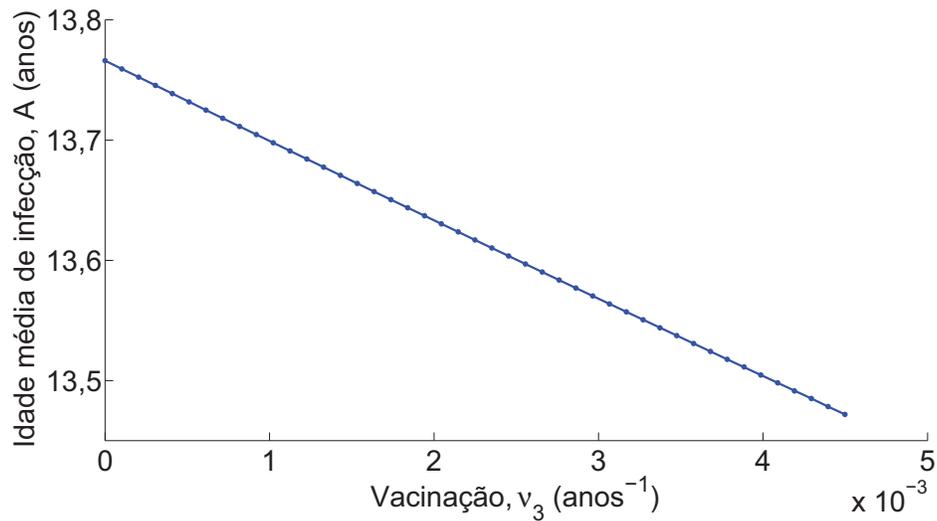
$$\sup_{0 < a < L} \left\{ \int_0^L \left| \beta B(a, \zeta) e^{-\int_0^\zeta \nu \theta(s-\alpha) \theta(\beta-s) ds} \right| d\zeta \right\} - 1 = 0. \quad (5.5)$$

Se $\nu > \nu^{th}$, então existe uma única solução $\lambda \equiv 0$ para a força de infecção, e para $\nu < \nu^{th}$, porém ν próximo de ν^{th} , nada se pode concluir em relação à unicidade da solução trivial. Por isso, ν^{th} é uma superestimativa da verdadeira taxa limiar de vacinação (YANG, 2001) p. 162.

Na Figura 6 verificamos que a idade mínima do extremo inferior do intervalo etário vacinado a_1^{th} , considerando intervalos etários de tamanho igual a um, dois e três, em anos, é de aproximadamente de 18 anos. Ao vacinar os intervalos etários: [19, 20], [19, 21] e [19, 22] não é possível obter uma taxa de vacinação que corresponda a uma solução da equação (5.5). Sabendo que ν^{th} é uma superestimativa da taxa de vacinação, então a_1^{th} é uma subestimativa do limiar do extremo inferior do intervalo etário vacinado para se ter



(a) Vacinação em indivíduos de 1 a 6 anos de idade.



(b) Vacinação em indivíduos de 13 a 39 anos de idade.

Figura 5: Idade média de infecção em função da taxa de vacinação de crianças de 1 a 6 anos de idade em (a) e de indivíduos de 13 a 39 anos de idade em (b).

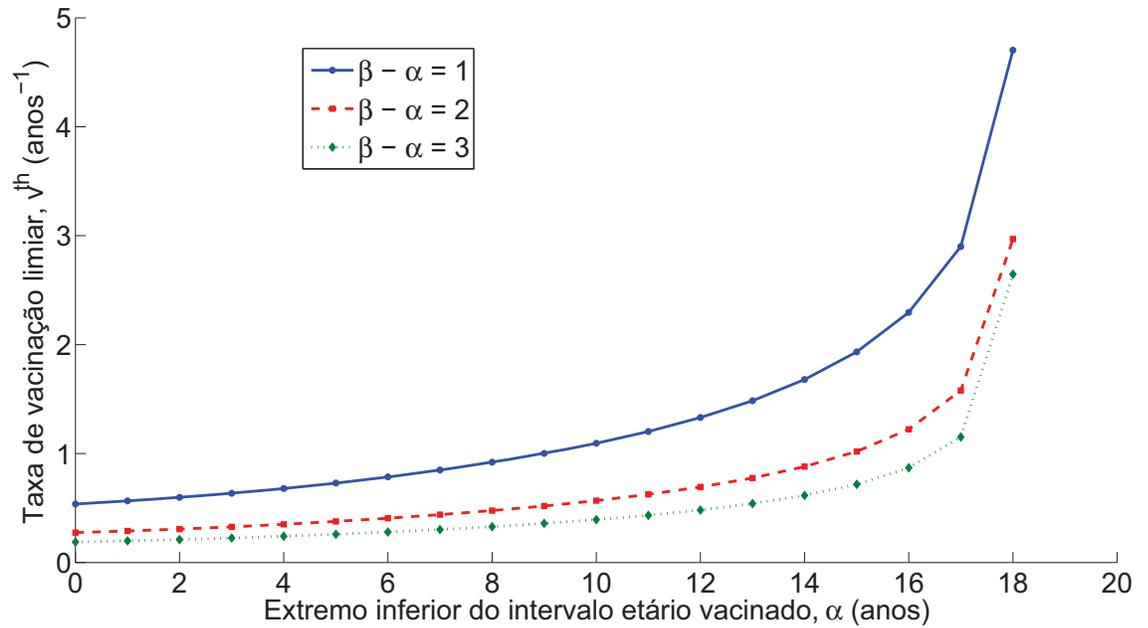


Figura 6: Valor limiar da taxa de vacinação em função do extremo inferior do intervalo etário vacinado $[\alpha, \beta]$, de tamanho igual a um, dois e três (de cima para baixo).

a erradicação da doença.

Não é possível obter uma taxa de vacinação ν que resolva a equação (5.5) vacinando o intervalo etário $[19, 75]$ anos, isto é, para $[\alpha, \beta] = [19, 75]$. Como ao aumentar o intervalo etário vacinado espera-se que o esforço de vacinação diminua, como exemplificado na Figura 6, podemos concluir que a idade mínima a ser vacinada é de aproximadamente 18 anos.

6 *Conclusão*

O modelo matemático descrito foi aplicado a infecção por rubéola e os parâmetros epidemiológicos e as taxas de vacinação foram ajustados a dados de casos de rubéola no México.

Para estimar os parâmetros epidemiológicos no cálculo do número de casos por faixa etária, foi necessário o cálculo da força de infecção. No Capítulo 4, estabeleceu-se condições para a existência de uma solução estacionária não nula do sistema, podendo ser encontrada por aproximações sucessivas.

Tendo por objetivo o estudo dos efeitos de uma estratégia de vacinação, foi necessário distinguir dois instantes de tempo: pré e pós-vacinal. Considerou-se uma comunidade cuja infecção por rubéola encontrava-se em um regime estacionário na ausência de vacinação. Neste período pré-vacinal os parâmetros epidemiológicos foram obtidos e considerados fixos para estimativa das taxas de vacinação.

Um resultado fundamental epidemiológico estabelece que a idade média de aquisição da primeira infecção sempre aumenta com o aumento da taxa de vacinação. Porém, verificamos numericamente que a idade média de aquisição da primeira infecção só aumenta quando a vacinação é aplicada em indivíduos de idades baixas, resultado também obtido por Yang (YANG, 2001). Isto ocorre, nesta situação, pois a vacinação de indivíduos de idades baixas faz com que o contato com o vírus selvagem ocorra em idades mais avançadas, pois os indivíduos nestas idades serão os suscetíveis. Por outro lado, observamos que, se a vacinação é aplicada em indivíduos de idades avançadas, a idade média da aquisição da infecção diminui. Isso se deve à retirada de indivíduos de idades avançadas da cadeia de transmissão, resultando na maior incidência de infecção em indivíduos de idades menores (YANG, 2001).

Os efeitos de uma estratégia de vacinação dependem da escolha do valor da taxa de vacinação e do intervalo etário escolhido. Se o objetivo é a erradicação de uma doença como a rubéola, então devem-se vacinar crianças de idades menores ou, então, alargar

o intervalo etário a ser vacinado, já que o esforço para erradicação da doença é menor quando a vacinação é aplicada a idade menores. Por outro lado, se o objetivo é controlar a doença, para que o número de casos de síndrome da rubéola congênita seja mantido em nível tolerável, então deve-se adiar a vacinação de indivíduos suscetíveis para idades avançadas, já que a idade média de aquisição da infecção diminui quando indivíduos em idade mais avançadas são vacinados (YANG, 2001). Estes resultados podem ajudar nas estratégias de vacinação adotados pelos sistemas de vigilância epidemiológica.

Referências

- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. [S.l.]: Oxford University Press, 1991.
- BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. [S.l.], 2005.
- BRASIL et al. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. [S.l.]: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2008.
- CONN, A.; SCHEINBERG, K.; VICENTE, L. *Introduction to Derivative Free Optimization*. [S.l.]: MPS-SIAM Book Series on Optimization, 2009.
- DEIMLING, K. *Nonlinear Functional Analysis*. [S.l.]: Springer - Verlag, Berlin, 1985.
- DEZOTTI, C. H.; YANG, H. M. Teoria do raio espectral e o esforço de vacinação mínimo para infecções de transmissão direta. *TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, v. 1, p. 45–59, 2000.
- GALASSI, M. et al. Gnu scientific library reference manual. 2010. Acesso em: 15/11/2010. Disponível em: <<http://www.gnu.org/software/gsl/>>.
- GRIFFEL, D. H. *Applied Functional Analysis*. [S.l.]: Ellis Horwood Limited, Chichester, 1981.
- INABA, H. Threshold and stability results for an age-structured epidemic model. *J Math Biol*, v. 28, p. 411–434, 1990.
- KRASNOSEL'SKII, M. et al. *Approximate Solutions of Operator Equations*. [S.l.]: Groningen: Walters - Noordhoff Publ., 1972.
- KRASNOSEL'SKII, M. A. *Positive Solutions of Operator Equations*. [S.l.]: P.Noordhoff ltda. Groningen, The Netherlands, 1964.
- KRASNOSEL'SKII, M. A. *Topological Methods in The Theory of Nonlinear Integral Equations*. [S.l.]: The Macmillan Company, A Pergamon Press Book, 1964.
- KREYSZIG, E. *Introductory Functional Analysis with Applications*. [S.l.]: Wiley, 1989.
- LOPES, A. C. *Diagnóstico e Tratamento*. [S.l.]: Manole, 2006.
- MOSSONG, J. et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* ∴, v. 5, p. 381–391, 2008.
- NELDER, J. A.; MEAD, R. A simplex method for function minimization. *The Computer Journal*, v. 7 (4), p. 308–313, 1965.

- ORTEGA, J. D.; REYES, C. M.; MARTÍNEZ, M. P. Incidencia y patrones de transmisión de rubeola en México. *Salud Pública de México*, v. 49 (5), p. 337–344, 2007.
- SCHENZLE, D. An age-structured model of pre and post vaccination measles transmission. *IMA J. Math. Ap. Med. Biol.*, v. 1, p. 233–253, 1983.
- SPENDLEY, W.; HEXT, G. R.; HIMSWORTH, F. R. Sequential application of simplex designs in optimisation and evolutionary operation. *Technometrics*, v. 4, p. 441–461, 1962.
- YANG, H. M. Directly transmitted infections modeling considering age-structured contact rate. *Math. Comput. Modelling*, v. 29 (8), p. 39–48, 1999.
- YANG, H. M. Directly transmitted infections modeling considering age-structured contact rate – epidemiological analysis. *Math. Comput. Modelling*, v. 29 (7), p. 11–30, 1999.
- YANG, H. M. *Epidemiologia Matemática – Estudo dos Efeitos da Vacinação em Doenças de Transmissão Direta*. [S.l.]: EDUNICAMP & FAPESP, 2001.

APÊNDICE A – Método Simplex Nelder-Mead

O método de Nelder Mead (NELDER; MEAD, 1965) é um dos mais populares métodos de otimização que não utilizam a derivada da função a ser minimizada. Entre as razões para este sucesso está a sua simplicidade e sua facilidade em se adaptar à curvatura da função objetivo.

O trabalho feito por Nelder e Mead (NELDER; MEAD, 1965) foi beneficiado pela contribuição de Spendley, Hext, e Himsworh (SPENDLEY; HEXT; HIMSWORTH, 1962) em 1962 que foi o primeiro método de otimização de busca direta que surgiu baseando-se em operações elementares feitas com os polígonos simplex. Porém as direções tomadas nesse método estão definidas, tornando o método rígido, impedindo que o método se adapte à curvatura da função objetivo.

Em 1965, Nelder e Mead elaboraram o método que ficou conhecido como Método Simplex Nelder-Mead.

O algoritmo Nelder Mead (NELDER; MEAD, 1965) é um método de busca direta pois avalia a função objetivo em um número finito de pontos por iteração e decide que ação tomar para a próxima iteração baseando-se somente nesses valores avaliados da função objetivo sem levar em consideração qualquer informação de forma implícita ou explícita da derivada.

Cada iteração em \mathbb{R}^n é baseada em um simplex de $n + 1$ vértices $Y = \{y^0, y^1, \dots, y^n\}$ ordenado de forma crescente pelos valores de f em cada ponto.

As iterações de Nelder-Mead mais comuns realizadas são reflexão, expansão ou a contração (que ser pode interna ou externa ao simplex). Em cada iteração o pior vértice y^n é substituído por um ponto na linha que conecta y^n e y^c ,

$$y = y^c + \delta(y^c - y^n), \quad \delta \in \mathbb{R},$$

onde $y^c = \sum_{i=0}^{n-1} y^i/n$ é o centróide dos n melhores vértices. O valor de δ indica o tipo de iteração.

O valor padrão dos coeficientes de reflexão, expansão, contração interna e externa é respectivamente $\delta^r = 1$, $\delta^e = 2$, $\delta^{ce} = 1/2$ e $\delta^{ci} = -1/2$. Esses valores foram sugeridos por Nelder e Mead (NELDER; MEAD, 1965).

Uma iteração de Nelder-Mead pode também realizar um encolhimento do simplex, na prática esta operação raramente ocorre. Nesta operação, todos os vértices de Y são alterados, com exceção do melhor ponto y^0 . Os n novos vértices são calculados da seguinte forma $y^0 + 1/2(y^i - y^0)$, $i = 1, \dots, n$.

O algoritmo original Nelder-Mead (NELDER; MEAD, 1965) tem várias ambiguidades quanto às desigualdades nos laços serem estritas ou não. Uma “moderna interpretação” do algoritmo original Nelder-Mead (NELDER; MEAD, 1965) é apresentada a seguir.

Algoritmo (O Método Nelder-Mead)(CONN; SCHEINBERG; VICENTE, 2009)

•**Inicialização:** Escolha um simplex inicial de vértices $Y_0 = \{y_0^0, y_0^1, \dots, y_0^n\}$. Avalie a função f nos pontos de Y_0 . Escolha constantes :

$$0 < \gamma^s < 1, \quad -1 < \delta^{ci} < 0 < \delta^{ce} < \delta^r < \delta^e.$$

•**Para** $k = 0, 1, 2, \dots$

1. Seja $Y = Y_k$.

2.**Ordenação:** Ordene os $n + 1$ vértices de $Y = \{y_0^0, y_0^1, \dots, y_0^n\}$ tais que

$$f^0 = f(y^0) \leq f^1 = f(y^1) \leq \dots \leq f^n = f(y^n).$$

3.**Reflexão:** Faça a reflexão do pior vértice y^n sobre o centróide $y^c = \sum_{i=0}^{n-1} y^i/n$ dos n vértices remanescentes:

$$y^r = y^c + \delta^r(y^c - y^n).$$

Avalie $f^r = f(y^r)$. Se $f^0 \leq f^r < f^{n-1}$, então substitua y^n pelo ponto refletido e termine a iteração: $Y_{k+1} = \{y^0, y^1, \dots, y^{n-1}, y^r\}$.

4.**Expansão:** Se $f^r < f^0$, então calcule o ponto expandido

$$y^e = f^c + \delta^e(y^c - y^n)$$

e avalie $f^e = f(y^e)$. Se $f^e \leq f^r$, substitua y^n pelo ponto y^e e termine a iteração: $Y_{k+1} = \{y^0, y^1, \dots, y^{n-1}, y^e\}$. Caso contrário, substitua y^n pelo ponto y^r e termine a iteração: $Y_{k+1} = \{y^0, y^1, \dots, y^{n-1}, y^r\}$.

5. **Contração:** Se $f^r \geq f^{n-1}$, então a contração é feita com o melhor entre f^r e f^n . (a) **Contração externa:** se $f^r < f^n$, faça

$$y^{ce} = y^c + \delta^{ce}(y^c - y^n)$$

e avalie $f^{ce} = f(y^{ce})$. Se $f^{ce} \leq f^r$, então substitua y^n pela contração externa y^{ce} e termine a iteração: $Y_{k+1} = \{y^0, y^1, \dots, y^{n-1}, y^{ce}\}$. Caso contrário, faça o encurtamento.

(b) **Contração interna:** Se $f^r \geq f^n$ faça uma contração interna

$$y^{ci} = y^c + \delta^{ci}(y^c - y^n)$$

e avalie $f^{ci} = f(y^{ci})$. Se $f^{ci} < f^n$, então substitua y^n pelo ponto y^{ci} e termine a iteração: $Y_{k+1} = \{y^0, y^1, \dots, y^{n-1}, y^{ci}\}$.

6. **Encurtamento:** Avalie a função f nos n pontos $y^0 + y^s(y^i - y^0)$, $i = 1, \dots, n$ e substitua y^1, \dots, y^n por esses pontos, terminando a iteração $Y_{k+1} = \{y^0 + y^s(y^i - y^0), i = 0, \dots, n\}$.

Um critério de parada poderia consistir de terminar quando o diâmetro do simplex se tornar menor que uma certa tolerância $\Delta_{tol} > 0$, onde o diâmetro do simplex é dado por:

$$diam(Y) = \max_{0 \leq i < j \leq m} \|y^i - y^j\|.$$

O algoritmo Nelder-Mead realiza os seguintes números de avaliações das funções por iteração:

- 1 se a iteração é a reflexão
- 2 se a iteração é uma expansão ou contração
- n+2 se a iteração é um encolhimento do simplex

Para estimar os parâmetros epidemiológicos foi utilizado a função "fminsearch" do MATLAB. Esta função calcula o mínimo de uma dada função com o algoritmo Nelder-Mead.

A seguir segue um exemplo utilizando o método simplex Nelder-Mead para minimizar a função

$$f(x, y) = x^2 - 4x + y^2 - y - xy, \tag{A.1}$$

cujo valor mínimo é -7 no ponto $(2, 3)$. Utilizou-se o ponto $(0, 0)$ para inicializar as iterações no método simplex Nelder-Mead. O método convergiu em 70 iterações. A função objetivo foi avaliada 134 vezes. Não houve nenhuma iteração de encolhimento. Número de iterações com 1 avaliação da função objetivo foi igual a 6 e o número de iterações com 2 avaliação da função objetivo foi igual a 64.