Tendências em Matemática Aplicada e Computacional, **2** (2001), 243-252.
Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional.

Como Modelos Matemáticos Podem Ser Aplicáveis em Epidemiologia

H.M. YANG[1], Departamento de Matemática Aplicada, UNICAMP - IMECC, Cx.P. 6065, 13081-970, Campinas SP, Brasil.

Resumo. Modelos matemáticos estão sendo utilizados para auxiliar na melhor compreensão do alastramento de doenças em uma comunidade. A importância deve ir além do aumento de conhecimento sobre a dinâmica de progação de infecções, devendo, também, ser capaz de fornecer subsídios para a escolha da melhor forma e/ou aplicação de mecanismos de controle. Uma vez que a modelagem matemática fundamenta-se na transliteração apropriada de conhecimentos bio-médicos, estudam-se os efeitos que algumas hipóteses de quantificação resultam nos parâmetros epidemiológicos, em especial, na razão de reprodutibilidade basal e na taxa limiar de vacinação.

1. Introdução

Nas últimas décadas houve um aumento considerável no número de trabalhos concernentes a abordagens quantitativas de fenômenos biológicos. Uma destas abordagens tem sido a modelagem matemática para descrever as complexas interações entre os seres vivos, sendo a epidemiologia matemática um exemplo de simbiose entre as ciências exatas e bio-médicas. Neste aspecto, os modelos matemáticos têm auxiliado tanto na melhor compreensão da transmissão de epidemias como no estudo dos efeitos resultantes de mecanismos de controle pela vacinação, levando-se em consideração os recursos disponíveis.

A grande aceitação de epidemiologia matemática deve-se a dois fatos. O primeiro está relacionado aos avanços de conhecimentos bio-médicos quanto à transmissão de parasitas causadores de flagelos em humanos. O outro está embasado no acúmulo de experiências ao longo dos anos na descrição matemática da dinâmica de transmissão de epidemias, ou seja, em transcrever os conhecimentos bio-médicos em termos de linguagem matemática, através de hipóteses de quantificação. Estas questões são analisadas neste trabalho, restringindo-se às infecções transmitidas de um indivíduo infectante, que expele ao meio-ambiente o parasita por meio de, por exemplo, secreções e gotículas de saliva, ao indivíduo suscetível através de meio físico. Estas são as infecções ditas de transmissão direta, não envolvendo nem vetor (dengue) e nem hospedeiro intermediário (esquistossomose).

[1] hyunyang@ime.unicamp.br

2. Epidemiologia Matemática

A epidemiologia matemática consiste em estabelecer, a partir de observações do fenômeno epidêmico, hipóteses para quantificar os conhecimentos biológicos a respeito da dinâmica de transmissão de infecções, e analisar o modelo resultante [4].

2.1. Biologia da Transmissão de Epidemias

A restrição em alguns dos conhecimentos biológicos é necessária para quantificá-los, pois um modelo matemático preocupa-se em fazer uma caricatura da realidade, com o intuito de extrair algumas informações úteis. Um dos fundamentos biológicos a ser considerado no modelo é o tempo de geração de uma infecção. Este tempo é a soma dos períodos latente e infeccioso. Baseando-se nesse tempo de geração, os indivíduos de uma comunidade podem ser discriminados e sub-divididos em quatro classes: suscetíveis, expostos, infectantes e recuperados.

Um outro fundamento biológico a ser levado em consideração refere-se à capacidade de indução da imunidade por meio de vacina. Uma vez que um indivíduo suscetível seja vacinado, o seu sistema imunitário é estimulado e, então, induzido à produção de anticorpos. A vacina pode falhar em dois níveis: não indução da imunidade (falha primária), e ocorrência da perda de imunidade vacinal (falha secundária). Na falha secundária, as reinfecções podem manter os níveis de anticorpos elevados. Acredita-se que tanto a infecção natural (por vírus selvagem) quanto a vacina (por vírus atenuado) levem à perda gradativa de imunização, sendo que o período de imunização na primeira forma de infecção é muito maior que a última.

Um último fundamento biológico considerado no modelo relaciona-se à capacidade de transmissão da infecção. Para que uma nova infecção ocorra em uma população, alguns encadeamentos de fatores devem ocorrer. O primeiro desses fatores está intimamente ligado com o complexo relacionamento existente entre os indivíduos em uma comunidade. Para que uma nova infecção ocorra, é necessário que indivíduos infectantes e suscetíveis tenham encontros relativamente próximos (no caso de transmissão aérea de vírus) para, então, propiciar condições favoráveis para transmissão do agente infeccioso. Entretanto, a efetiva transmissão da infecção depende de transmissibilidade ou infectividade de vírus (a capacidade de vírus circulante infectar um indivíduo suscetível).

2.2. Quantificando os Conceitos Biológicos

As hipóteses de quantificação para infecções de transmissão direta são as seguintes.

(a) O encadeamento de um processo infeccioso inicia-se quando um indivíduo suscetível entra em contato com o agente infeccioso. O indivíduo infectado permanece no estado latente desde o início do contato com o vírus até o momento em que torna-se um agente transmissor da doença. Este período de incubação é denotado por σ^{-1}, onde o parâmetro σ é a taxa de incubação. Após este período, o organismo deste indivíduo infectante passa a combater o agente invasor com a produção de anticorpos específicos, em que, após um período de tempo, a concentração de vírus passa a ser zero ou praticamente nulo, quando não ocorre mais a eliminação do vírus para o meio-ambiente. Este período de recuperação (ou infecção) é denotado por γ^{-1}, onde o parâmetro γ é a taxa de recuperação (ou infecção) e, após este período, o indivíduo passa a ser imune. Assim, o modelo considera uma comunidade dividida em quatro compartimentos não interceptantes, representados por $X(t,a)$, $H(t,a)$, $Y(t,a)$ e $Z(t,a)$, que são, respectivamente, as distribuições etárias a dos indivíduos suscetíveis, expostos, infectantes e recuperados no instante de tempo t.

(b) A rubéola, uma doença benigna, quando infecta mulheres grávidas pode resultar em mal-formação congênita (Síndrome de Rubéola Congênita), e a criança pode apresentar seqüelas como a surdez. Por isso, a estratégia de vacinação reside em inocular vírus atenuado que possa estimular o sistema imunitário, porém sem o poder de gerar doença (patogenicidade). Além do mais, transfere os indivíduos suscetíveis diretamente para o compartimento dos indivíduos recuperados, quebrando a cadeia de transmissão da doença. Uma estratégia de imunização pode ser descrita pela vacinação dos indivíduos suscetíveis restrita ao intervalo etário entre a_1 e a_2, onde a_1 e a_2 são, respectivamente, os extremos inferior e superior do intervalo etário vacinado, que, matematicamente, pode ser descrito por

$$\nu(a,t) = \nu(t)\theta(a-a_1)\theta(a_2-a), \tag{2.1}$$

onde $\nu(t)$ é a taxa de vacinação que uma comunidade está submetida em cada instante de tempo t, e $\theta(x)$ é a função degrau ou Heaviside dada por $\theta(x) = 1$, se $x \geq 0$ e $\theta(x) = 0$, se $x < 0$. Esta forma para a taxa de vacinação permite descrever tanto uma vacinação de rotina, fazendo-se a_1 e a_2 próximos, quanto campanhas de vacinação em massa, usando-se um intervalo etário vacinado $a_2 - a_1$ amplo. A perda de imunidade é um problema menor se a infecção for endêmica na comunidade, pois as reinfecções continuariam mantendo o nível de anticorpos elevado pelo efeito do reforço. Entretanto, quando se trata de uma comunidade sob intensa vacinação, devido a poucos casos de infecção natural, este declínio no nível de anticorpos torna-se um sério problema, pois resultaria em um acúmulo de indivíduos suscetíveis. Situações como esta devem considerar período de proteção vacinal limitado, designado por π^{-1}, onde o parâmetro π é a taxa de perda de imunidade.

(c) Uma nova infecção ocorre se um indivíduo suscetível entrar em contato com vírus expelido pelo indivíduo infectante, pois nas demais classes de indivíduos não acarretará uma nova infecção, por não considerar a possibilidade de hiper-infecção. Assim, todas as informações concernentes a padrão de contatos entre os indivíduos da população que resulte na transmississão de vírus podem ser embutidas na taxa de contato, comumente designada por β. Por esta razão, esta taxa não somente descreve a forma como os indivíduos em uma comunidade estão se interagindo, mas também carrega a infectividade de vírus. Esta taxa, entretanto, depende de muitos fatores, como diversidades genéticas do vírus e do hospedeiro, variações espacial e temporal no meio-ambiente, relações de convívio e obrigações sociais dos indivíduos, graus de infectividade dos vírus, dentre outros. A forma mais simples de expressar a taxa de contato é considerar um valor constante per-capita β'. Além do mais, ao se assumir uma população que mantenha o número de indivíduos constante ao longo de tempo, dado por N, então tem-se a taxa de contato (total) dada por $\beta = \beta' N$.

Um fator de heterogeneidade de suma importância na distribuição de infecção de transmissão direta na comunidade é a idade. Neste caso, assume-se que a taxa de contato considere apenas a heterogeneidade etária, sendo expressa como $\beta(a, a')$, onde a e a' são as idades dos indivíduos suscetíveis e infectantes, respectivamente.

(d) A hipótese do encontro aleatório entre os indivíduos suscetíveis e infectantes homogeneamente misturados em uma população resulta na lei da ação das massas, um princípio que veio emprestado da lei de cinética química. Esta lei pode ser traduzida pela força de infecção, denotada por λ, sendo definida como

$$\lambda(t, a) = \int_0^L \beta(a, a')Y(t, a')da', \tag{2.2}$$

onde L é a idade máxima que os indivíduos podem atingir, e representa a força de ataque de toda a carga virótica sobre indivíduos suscetíveis na faixa etária a.

(e) A última consideração, referente somente à população humana, é que diferentes faixas etárias estão sob diferentes probabilidades de morte. Assumindo-se um valor constante para todas as idades, a expectativa de vida de um indivíduo é dada por μ^{-1}, onde o parâmetro μ é a taxa de mortalidade da população humana. Uma alternativa seria a taxa de mortalidade depender de idade, dada por $\mu(a) = 0$, se $a \leq L$ e $\mu(a) = \infty$, se $a > L$. Note que $L > \mu^{-1}$.

2.3. Dinâmica de Infecções de Transmissão Direta

Baseado nas considerações **(a)**-**(e)**, pode-se formular um modelo matemático que descreve a dinâmica da transmissão de doenças infecciosas, fazendo-se o balanço apropriado das taxas de transferências (ou fluxo de indivíduos) entre os quatro compartimentos em que a comunidade foi dividida. O modelo resultante é expresso pelo sistema de equações diferenciais parciais

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \frac{\partial}{\partial t}X(t,a) + \frac{\partial}{\partial a}X(t,a) & = & -\left[\nu(t,a) + \lambda(t,a) + \mu\right] X(t,a) + \pi Z(t,a) \\ \frac{\partial}{\partial t}H(t,a) + \frac{\partial}{\partial a}H(t,a) & = & \lambda(t,a)X(t,a) - (\sigma + \mu)\, H(t,a) \\ \frac{\partial}{\partial t}Y(t,a) + \frac{\partial}{\partial a}Y(t,a) & = & \sigma H(t,a) - (\gamma + \mu)\, Y(t,a) \\ \frac{\partial}{\partial t}Z(t,a) + \frac{\partial}{\partial a}Z(t,a) & = & \nu(t,a)X(t,a) + \gamma Y(t,a) - (\pi + \mu)\, Z(t,a), \end{array} \right. \tag{2.3}$$

onde todos os parâmetros foram previamente definidos. A distribuição etária da população total, designada por $N(t, a)$, é dada por $N(t, a) = X(t, a) + H(t, a) + Y(t, a) + Z(t, a)$. Somando as quatro equações do sistema (2.3), obtem-se a equação da distribuição etária da população, independente da infecção, dada por

$$\frac{\partial}{\partial t}N(t, a) + \frac{\partial}{\partial a}N(t, a) = -\mu N(t, a). \tag{2.4}$$

Assumindo-se que a taxa de nascimento (não considerando imigração) seja balanceada pela taxa de mortalidade (sem considerar emigração), então a população total mantem-se constante em todo tempo. Assim, em qualquer instante de tempo, a taxa de recém-nascidos é dada por $N^* \equiv N(t, 0) = \mu N$, onde N é o número total de indivíduos na comunidade.

A epidemiologia matemática consiste em obter a força de infecção λ, e dela derivar variáveis relativas à situação vigente de uma epidemia em uma comunidade. A primeira é a idade média de aquisição da primeira infecção $\bar{a}(t)$, abreviadamente, idade média de infecção, definida por

$$\bar{a}(t) = \int_0^L aX(t,a)\lambda(t,a)da \Big/ \int_0^L X(t,a)\lambda(t,a)da. \tag{2.5}$$

Note que, tomando a densidade de incidência como o peso, a idade média de infecção é obtida como uma média ponderada. Existem outras duas variáveis que estão relacionadas com a incidência considerando-se um seleto grupo de indivíduos, em especial indivíduos de maior idade. Uma é a taxa de novos casos de infecções $\rho(t, A_1, A_2)$ definida por $\rho(t, A_1, A_2) = \int_{A_1}^{A_2} X(t,a)\lambda(t,a)da$, onde A_1 e A_2 são os extremos inferior e superior, respectivamente, do intervalo etário de interesse. Outra é, importante na transmissão de rubéola, a taxa de risco de Síndrome de Rubéola Congênita (SRC) definida por $\omega(t, A_1, A_2) = \xi_0\xi_1 \int_{A_1}^{A_2} X(t,a)\lambda(t,a)F(a)da$, onde ξ_0 e ξ_1 são, respectivamente, a probabilidade de ocorrência da infecção no primeiro trimestre da gravidez e a probabilidade de produzir um caso de SRC. Finalmente, $F(a)$ é a função de fertilidade definida por $F(a) = \eta_2 (a - \eta_1) e^{-\eta_2(a-\eta_1)}\theta(a - \eta_1)$ [1], onde η_1 é a idade média que uma mulher torna-se apta para a gestação e η_2 é a taxa da perda de fertilidade. Estas duas não serão consideradas neste trabalho.

Uma variável epidemiológica importante é a razão de reprodutibilidade basal, designada por R_0, também relacionada com a força de infecção. Esta variável, cuja definição veio emprestado de estudos demográficos, representa o número de infecções secundárias que um caso primário é capaz de produzir em uma população totalmente suscetível. Esta variável tem cunho matemático, e pode ser obtida fazendo-se análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema dinâmico (2.3). Esta variável está associada com o esforço necessário para erradicar uma epidemia.

3. Hipóteses de Quantificação e Resultados

As condições iniciais (em $t = t_0$) e de contorno (em $a = 0$ e $a = L$), para que sistema de equações (2.3) possa ser resolvido, podem ser obtidas da seguinte maneira. Em relação às condições de contorno, têm-se

$$\begin{cases} X(t,0) = N^*; H(t,0) = Y(t,0) = Z(t,0) = 0 \\ X(t,L) = H(t,L) = Y(t,L) = Z(t,L) = 0. \end{cases} \tag{3.1}$$

Estas condições refletem a não consideração da passagem de anticorpos maternos para o feto (os recém-nascidos ingressam na classe dos suscetíveis) e a não existência de indivíduos que sobrevivam indefinadamente. Em relação às condições iniciais, estas podem ser correspondentes ao sistema dinâmico (2.3) em equilíbrio endêmico sem a vacinação ($\nu = 0$). As condições iniciais para um modelo com taxa de contato constante ($\beta(a,a') = \beta'$) e sem a perda de imunidade ($\pi = 0$) são dadas por

$$\left\{\begin{array}{lcl} X_0(a) & = & N^* e^{-(\mu+\lambda_0)a} \\ H_0(a) & = & N^* \frac{\lambda_0}{\sigma-\lambda_0}\left[e^{-(\mu+\lambda_0)a} - e^{-(\mu+\sigma)a}\right] \\ Y_0(a) & = & N^* \frac{\sigma\lambda_0}{\sigma-\lambda_0}\left[\frac{e^{-(\mu+\lambda_0)a}}{\gamma-\lambda_0} - \frac{e^{-(\mu+\sigma)a}}{\gamma-\sigma} + \frac{(\sigma-\lambda_0)e^{-(\mu+\gamma)a}}{(\gamma-\lambda_0)(\gamma-\sigma)}\right] \\ Z_0(a) & = & N_0(a) - \left[X_0(a) + H_0(a) + Y_0(a)\right], \end{array}\right. \tag{3.2}$$

onde λ_0 é a força de infecção natural média. O subscrito 0 refere-se à situação em equilíbrio antes da introdução da vacinação. Quando $\lambda_0 = 0$, tem-se $X_0(a) = N_0(a)$ e $H_0(a) = Y_0(a) = Z_0(a) = 0$, o equilíbrio trivial em relação à infecção.

A partir da força de infecção natural λ_0 pode-se obter a idade média de infecção $\bar{a}_0$, usando-se a equação (2.5). A idade média de infecção é dada por

$$\bar{a}_0 = \frac{1}{\mu+\lambda_0}, \tag{3.3}$$

fazendo-se $L \to \infty$ no limite superior da integração. A razão de reprodutibilidade basal pode ser obtida da terceira equação das condições iniciais (3.2). Substituindo-a na equação (2.2) e integrando em todas as idades, obtem-se a relação

$$\beta \equiv \beta' N = \frac{(\mu+\lambda_0)(\mu+\sigma)(\mu+\gamma)}{\mu\sigma}, \tag{3.4}$$

que pode ser reescrita como $\lambda_0 = \mu\,(R_0 - 1)$, onde tem-se

$$R_0 = \frac{\sigma}{\mu+\sigma} \times \frac{\beta}{\mu+\gamma}. \tag{3.5}$$

Note que σ^{-1} e $(\mu+\sigma)^{-1}$ são, respectivamente, o período latente do vírus e o período médio que um indivíduo passa no compartimento dos latentes e sobrevive. Assim, $\sigma/(\mu+\sigma)$ é a probabilidade que um indivíduo infectado sobrevive durante o período latente σ^{-1}. Por outro lado, $(\mu+\gamma)^{-1}$ é o período médio que um indivíduo passa no compartimento dos infecciosos e sobrevive, e β é a taxa com que casos secundários sejam produzidos durante o período infeccioso γ^{-1}. Assim, o termo $\beta/(\mu+\gamma)$ é o número de casos secundários que um indivíduo infectante produz durante o período infeccioso γ^{-1}. Portanto, R_0, obtido matematicamente, representa o número de casos secundários que um indivíduo produz durante todo o seu período infeccioso, levando em consideração que este indivíduo sobreviva durante os períodos latente e infeccioso, e coaduna-se com a sua definição.

Por outro lado, pode-se integrar a primeira equação das condições iniciais (3.2) em todas as idades. Deste resultado pode-se relacionar a fração de indivíduos suscetíveis com a razão de reprodutibilidade basal através de $R_0 = 1/x_0$, que resultou da comparação direta com a relação $\lambda_0 = \mu\,(R_0 - 1)$. Note-se que $x_0(= \int_0^L X_0(a)da / \int_0^L N_0(a)da)$ é a fração dos indivíduos suscetíveis, e este valor pode ser obtida (estimada) de dados de campo. A equação (3.5) é obtida da análise de estabilidade do sistema de equações (2.3), em que, para $R_0 > 1$, o equilíbrio endêmico é estável, e no caso contrário, o equilíbrio trivial é estável.

Para mostrar a importância de suposições ou hipóteses de quantificação, o sistema de equações (2.3) será analisado para duas formas de taxa de contato considerando-se uma imunidade perene (não ocorre enfraquecimento da imunidade).

3.1. Taxa de Contato Constante

Os efeitos da vacinação são analisados quando β é constante e $\pi = 0$ [3], com a taxa de vacinação dada pela equação (2.1). No equilíbrio assintótico, tem-se

$$\mu + \lambda_0 = \frac{\mu + \lambda_\infty}{1 - \frac{\nu e^{-(\mu+\lambda_\infty)a_1}}{\mu+\nu+\lambda_\infty}\left[1 - e^{-(\mu+\nu+\lambda_\infty)(a_2-a_1)}\right]}, \tag{3.6}$$

onde λ_∞ é a força de infecção assintótica. Existe uma relação bem definida entre λ_∞, resultante da vacinação, com a força de infecção natural λ_0.

A equação (3.6), que relaciona as forças de infecção antes e depois da introdução da vacinação, merece algumas observações. Pode-se calcular a taxa de vacinação que resulta na erradicação da doença. Fazendo-se $\lambda_\infty = 0$, tem-se a equação

$$\frac{\lambda_0}{\mu + \lambda_0}(\mu + \nu_{th}) = \nu_{th} e^{-\mu a_1}\left[1 - e^{-(\mu+\nu_{th})(a_2-a_1)}\right], \tag{3.7}$$

onde o valor de ν_{th}, que é o limiar da taxa de vacinação para que se alcance a condição da erradicação da doença, pode ser obtido em função da força de infecção natural λ_0. Devido a questão de segurança, usa-se valores para a taxa de vacinação superiores a ν_{th}, para obter a erradicação da doença.

O controle ou a erradicação da doença exige que se escolha apropriadamente o intervalo etário a ser vacinado. Fazendo-se $\nu_{th} \to \infty$ na equação (3.7), pode-se calcular o valor limiar do extremo inferior do intervalo etário vacinado, resultando

$$a_1^{th} = \frac{1}{\mu}\ln\left(\frac{\mu + \lambda_0}{\lambda_0}\right). \tag{3.8}$$

Esta expressão mostra que se $a_1 > a_1^{th}$, então a doença não pode ser erradicada, mesmo que se tenha $\nu \to \infty$. A taxa de vacinação infinita corresponde a vacinar todos os indivíduos suscetíveis pertencentes à faixa etária vacinada.

A expressão matemática para a razão de reprodutibilidade com a taxa de vacinação dada pela equação (2.1) não é uma tarefa fácil. Para obtê-la, é preciso recorrer à técnica matemática denominada raio espectral. Porém, no caso de taxa de contato constante, a razão de reprodutibilidade R_ν é dada por

$$R_\nu = R_0\left\{1 - \frac{\nu e^{-\mu a_1}}{\mu + \nu}\left[1 - e^{-(\mu+\nu)(a_2-a_1)}\right]\right\}, \tag{3.9}$$

onde R_0 é a razão de reprodutibilidade basal dada pela equação (3.5). Reescrevendo R_0 em função de λ_0, e fazendo-se $R_\nu = 1$, obtem-se a equação (3.7).

Seja uma vacinação em todas as idades, fazendo-se $a_1 = 0$ e $a_2 = L \to \infty$. Neste caso, da equação (3.7) tem-se o valor limiar $\nu_{th} = \lambda_0$, e da equação (3.9), a razão de reprodutibilidade é dada por $R_\nu = \mu R_0/(\mu+\nu)$. Desta equação, a proporção crítica p_{th}, a partir da qual a doença pode ser considerada erradicada, pode ser obtida fazendo-se $R_\nu = 1$, resultando em $p_{th} = 1 - x_0$. A idade média de infecção é dada por $\bar{a}_\infty = 1/(\mu+\lambda)$. Assim, conclue-se que a vacinação desloca a idade média de aquisição da primeira infecção para idades mais avançadas, pois $\lambda_0 > \lambda_\infty$.

3.2. Taxa de Contato Dependente de Idade

Os efeitos da vacinação são analisados quando β depende de idade e $\pi = 0$ [2], com a taxa de vacinação dada pela equação (2.1). Seja a taxa de contato dada por

$$\beta(a,a') = \beta_0 f_1(a) e^{-b_3|a-a'|}, \tag{3.10}$$

onde o potencial de transmissão β_0 (dimensão de *tempo*) leva em consideração a infectividade do vírus e a função $f_1(a)$ é dada por

$$f_1(a) = \frac{b_3}{b_2\Gamma(b_1+1)} \times \frac{\left(\frac{a}{b_2}\right)^{b_1} e^{-\frac{a}{b_2}}}{2 - e^{-b_3 a}}, \tag{3.11}$$

sendo b_1 o número médio de contatos, b_2 o período de agregação, b_3 a taxa de contato infectivo e $\Gamma(x)$ a função gama.

Para a força de infecção dependente de idade $\lambda(a)$ tem-se a equação integral

$$\lambda(a) = \beta \int_0^L B(a,\zeta) e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds} \lambda(\zeta) e^{-\int_0^\zeta \lambda(s)ds} d\zeta \tag{3.12}$$

no equilíbrio assintótico, com $\beta = \beta_0 N^*$ e $B(a,\zeta)$, o quase-núcleo, sendo dado por

$$B(a,\zeta) = f_1(a)\left[f_2(a,\zeta)\theta(\zeta-a) + f_3(a,\zeta)\theta(a-\zeta)\right], \tag{3.13}$$

onde $\theta(x)$ é a função degrau e $f_2(a,\zeta)$ e $f_3(a,\zeta)$ são as funções auxiliares dadas por

$$\left\{\begin{array}{lcl} f_2(a,\zeta) & = & \frac{\sigma e^{-\mu\zeta} e^{-b_3(\zeta-a)}}{(\mu+\gamma+b_3)(\mu+\sigma+b_3)} \\ f_3(a,\zeta) & = & \frac{\sigma e^{-\mu\zeta} e^{-b_3(a-\zeta)}}{(\mu+\gamma-b_3)(\mu+\sigma-b_3)} - \frac{2\sigma b_3 e^{-\mu a}}{\left[(\mu+\gamma)^2-b_3^2\right](\sigma-\gamma)} \\ & & \times \left\{ e^{-\gamma(a-\zeta)} - \frac{\left[(\mu+\sigma)^2-b_3^2-(\sigma-\gamma)(2\mu+\gamma+\sigma)\right]e^{-\sigma(a-\zeta)}}{\left[(\mu+\sigma)^2-b_3^2\right]} \right\}. \end{array}\right. \tag{3.14}$$

Estas funções são dadas em termos de funções exponenciais decrescentes. Pode-se mostrar que esta equação tem apenas a solução trivial $\lambda(a) = 0$ se o mapeamento $T\lambda(a) = \beta\int_0^L B(a,\zeta) e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds} e^{-\int_0^\zeta \lambda(s)ds} \lambda(\zeta) d\zeta$ for uma contração. Observe que: 1) $B(a,\zeta)e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds}$ é contínua para $a,\zeta \in [0,L]$, 2) $B(a,\zeta)e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds} e^{-\int_0^\zeta \lambda(s)ds}$ satisfaz a condição de Lipschitz em relação a $\lambda(a)$, e 3) $B(a,\zeta)e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds}$ é uma função quadraticamente integrável. Portanto, se $|\beta| \times \left\| B(a,\zeta)e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds} \right\| < 1$, então $\lambda(a) = 0$ é a solução única.

A sub-estimativa para o coeficiente de transmissão, que assegura a unicidade da solução trivial quando $\nu = 0$, vem se a desigualdade $|\beta| \times \|B(a,\zeta)\| < 1$ estiver no limiar de não mais se verificar, ou seja, quando $\beta = \|B(a,\zeta)\|^{-1} \equiv \beta^{th}$. Assim, o valor limiar aproximado para o coeficiente de transmissão é dado por

$$\beta^{th} = \left[\int_0^L \int_0^L |B(a,\zeta)|^2 \, dad\zeta\right]^{-\frac{1}{2}}; \quad norma - \|\cdot\|_2 . \tag{3.15}$$

O Teorema de Contração e o valor de β^{th} mostra que, se $\beta < \beta^{th}$, existe uma única solução (ponto fixo) para a força de infecção. Mas, a equação (3.12) tem sempre $\lambda_0(a) = 0$, a força de infecção natural nula, como uma solução, concluindo-se que esta é a única solução. Por outro lado, se $\beta > \beta^{th}$, nada pode ser concluído em relação à unicidade da solução trivial $\lambda_0(a) = 0$. Portanto, quando se usa $R_0 = \beta/\beta^{th}$, está-se super-estimando o valor da razão de reprodutibilidade basal.

Como a função $e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds(\zeta)}$ é decrescente, e uma vez que está-se considerando que a infecção está prevalente na população, então tem-se a solução não-trivial, $\lambda_0(a)$, se $\nu = 0$ e a solução trivial, $\lambda(a) = 0$, se $\nu \to \infty$, supondo-se uma estratégia de vacinação que permita a erradicação da doença. Assim, para valores elevados de ν têm-se a unicidade da solução trivial. Entretanto, à medida que este valor é diminuído, de modo que a desigualdade acima esteja no limiar da sua validade, ou seja, quando tem-se $|\beta| \times \left\| B(a,\zeta)e^{-\int_0^\zeta \nu_{th}(s)ds} \right\| = 1$, então não se garante mais a unicidade da solução trivial. Portanto, este valor é um limiar aproximado para a taxa de vacinação que pode ser obtido como a solução da equação

$$\left[\int_0^L \int_0^L \left|\beta B(a,\zeta)e^{-\int_0^\zeta \nu(s)ds}\right|^2 dad\zeta\right]^{\frac{1}{2}} - 1 = 0; \quad norma - \|\cdot\|_2 . \tag{3.16}$$

Note que, se $\nu > \nu_{th}$ então existe uma única solução $\lambda(a) = 0$ e, para valores menores de ν, porém próximos de ν_{th}, nada se pode concluir a respeito da unicidade da solução trivial. Por isso, ν_{th} é a super-estimativa do esforço da vacinação, e o verdadeiro valor do limiar da taxa de vacinação está abaixo deste valor.

A equação transcendental (3.16) pode ter raíz ou não, quando a vacinação é aplicada restrita em um intervalo etário, descrita pela equação (2.1). Em se tratando de infecções de transmissão direta, o intervalo etário é muito importante na estratégia da vacinação, pois o esforço da vacinação depende do extremo inferior do intervalo etário vacinado e, portanto, o limiar do extremo inferior do intervalo etário vacinado a_1^{th} também pode ser estimado pela equação (3.16).

4. Discussão

Os resultados do modelo para as doenças infecciosas de transmissão direta, descrita por sistema de equações (2.3), são aplicados para a rubéola. Para a rubéola, os valores $\sigma = 52,0 \; anos^{-1}$ e $\gamma = 39,0 \; anos^{-1}$ foram fixados, respectivamente, para as taxas de incubação e de recuperação, enquanto que a taxa de mortalidade natural dos indivíduos foi fixada em $\mu = 0,017$ $anos^{-1}$. Para o modelo com taxa de contato constante, basta estimar o parâmetro β. Este modelo tem como resultados $R_0 = 6,7$ e $a_1^{th} = 9,5$ $anos$. Para o modelo com taxa de contato idade dependente, estima-se os parâmetros β, b_1, b_2 e b_3. Este modelo tem como resultados $R_0 = 3,8$ (supremo) e $a_1^{th} = 5,1$ $anos$ (ínfimo) para norma-$\|\cdot\|_2$.

A hipótese da taxa de contato constante em todas as idades considera uma mesma chance de infecção em todas as idades e distâncias, enquanto a taxa com estrutura etária considera uma maior probabilidade de infecção entre indivíduos de idades próximas que vivam agrupados. Mais ainda, a chance de infecção é maior na idade entre 10 e 15 *anos*, caindo abruptamente para idades posteriores. Assim, o modelo com a heterogeneidade etária, tão preponderante em doenças infantis, mostra que a doença pode ser mantida em níveis endêmicos com esforço menor (R_0 menor) por parte do vírus para se perpetuar; e mecanismo de controle para erradicá-la deve ser a vacinação de crianças em idades baixas (a_1^{th} baixo).

Modelos matemáticos que consideram uma vacinação aplicada a todas as idades têm como paradigma o retardamento do primeiro contato com o vírus. Entretanto, usando-se taxa de vacinação restrita em um intervalo etário, verifica-se que, se $a_1 < a_1^{th}$, então o paradigma é mantido, porém em caso contrário, ocorre um contato precoce com o vírus. Como conseqüência, vacinação precoce é indicada para erradicação, enquanto que a tardia é apropriada para diminuir casos de SRC.

Abstract. Mathematical models have been proved to be useful tools to describe the dynamics of infectious diseases. Mathematical epidemiology is based on an appropriate quantification of the biological knowledges regarded to the propagation of epidemics. Therefore, mathematical epidemiology depends strongly on the mathematical hypothesis taken into account to develop a model, and all results must be interpreted based on these assumptions.

Referências

[1] E. Massad, M.N. Burattini, R.S. Azevedo Neto, H.M. Yang, F.A.B. Coutinho e D.M.T. Zanetta, A model-based design of a vaccination strategy against rubella in a non-immunized community of São Paulo State, Brazil, *Epidemiol. Infect.* **112** (1994), 579-594.

[2] H.M. Yang, Directly transmitted infections modeling considering age-structured contact rate, *Math. Comput. Modelling* **29** (1999), 39-48.

[3] H.M. Yang, Modeling directly transmitted infections in a routinely vaccinated population - the force of infection described by Volterra integral equation, *Appl. Math. Comput.*, (2001), (to appear).

[4] H.M. Yang, "Epidemiologia Matemática - Estudo dos Efeitos da Vacinação em Doenças Infecciosas de Transmissão Direta", EDUNICAMP e FAPESP, Campinas e São Paulo, 2001, 239 pp., (no prelo).