Universidade de São Paulo

Instituto de Física

Estudo de parâmetros epidemiológicos
através de modelamento matemático:
aspectos estacionários, espaciais e temporais

Marcos Amaku

Tese apresentada ao Instituto de Física
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Francisco Antonio Bezerra Coutinho (Orientador, FMUSP)

Prof. Dr. Claudio Jose Struchiner (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC/UNICAMP)

Prof. Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto (FMUSP)

Prof. Dr. Vito Roberto Vanin (IFUSP)

São Paulo

2001

Eu quase que nada não sei. Mas descon...o de muita coisa.

(Riobaldo, jagunço-...lósofo de Grande Sertão: Veredas,
de Guimarães Rosa)

Aos meus pais,
Maria e Joel,
às minhas irmãs,
aos meus avós,
em especial à
minha avó Cecília,
e à Yumi.

Agradecimentos

Esta tese foi escrita, em grande parte, na primeira pessoa do plural, não por uma questão estilística, para utilizar o plural de modéstia ou majestático, mas também para salientar que muitas pessoas contribuíram para que este trabalho fosse realizado. A estas, o meu muito obrigado.

Ao Professor Francisco Antonio Bezerra Coutinho, pela orientação, pelas várias discussões conceituais e, principalmente, por ter me proposto um tema de tese tão instigante.

Ao Professor Raymundo Soares de Azevedo Neto, a quem muito devo pelo pouco que sei de Epidemiologia, pela amizade e paciência em ouvir e discutir as opiniões de quem nada ou quase nada sabe sobre temas que são o seu dia-a-dia.

Aos Professores Eduardo Massad, Marcelo Nascimento Burattini e Luis Fernandez Lopez por sugestões, discussões e idéias que resultaram neste trabalho e na esperança de que tenhamos dado um passo importante. Também ao Lopez o meu agradecimento por ter tornado possível a utilização das facilidades computacionais da Informática Médica.

Ao Professor Paulo Sérgio Panse Silveira, pela sugestão para se utilizar condições periódicas de contorno.

Às Doutoradas Ana Lúcia Frugis Yu, Liz Maria de Almeida, Regina Aparecida Chiarini Zanetta e Letícia Neumann B. de Almeida, pela convivência e por terem me apresentado ao mundo da epidemiologia da varicela, hepatite A, sarampo e citomegalovirose. Um agradecimento particular à Ana L. F. Yu e à Liz M. de Almeida por terem me possibilitado utilizar os dados sorológicos para fundamentar alguns métodos matemáticos.

Ao Ruy Morgado de Castro, pela amizade e por ter sugerido a utilização do método de Monte Carlo.

Ao Professor Vito Roberto Vanin, que me apresentou à idéia de se calcular o

intervalo de confiança a partir da distribuição binomial, que será extremamente útil, tenho certeza.

Ao Professor Otaviano Helene, pela sugestão de se utilizar o método de máxima verossimilhança para a análise dos dados.

À Banca Examinadora, pelas valiosas sugestões.

Ao Departamento de Física Matemática, por ter me recebido.

A todos os funcionários da Disciplina de Informática Médica, pelo suporte e auxílio constante.

Ao Sr. Carlos Roberto Marques, desenhista do Instituto de Física.

Ao pessoal da Biblioteca do Instituto de Física.

Aos meus pais, Maria e Joel, às minhas irmãs, Joelma e Luciane, e aos meus avós, pelo apoio e incentivo ao longo desses anos.

À Eliana Yumi Sakamoto, pelo carinho com que me apoiou para que eu analisasse a tese. E também a Antonio, Laura e Marcelo Sakamoto, que tanto me auxiliaram nesses últimos anos e que são uma família para mim.

Esta tese foi realizada com o apoio de uma bolsa de estudos concedida pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processo 97/03679-0).

Resumo

Estudamos, através de modelagem matemática, aspectos estacionários, espaciais e temporais relacionados à propagação e controle de doenças infecciosas de transmissão direta por contato pessoa-a-pessoa. Elaboramos modelos matemáticos determinísticos fundamentados no princípio de ação de massas em Epidemiologia, levando em consideração a simetria no número de contatos entre suscetíveis e infectados, o que nos permitiu estimar a taxa per capita de contatos potencialmente infectantes e, por conseguinte, a força de infecção e os possíveis efeitos de diferentes programas de vacinação. O desenvolvimento do modelo de estado estacionário foi feito com base em dados sorológicos de rubéola (Azevedo Neto 1992) para uma população que ainda não havia sido imunizada por meio de vacinação. Analisamos, então, o efeito de três diferentes esquemas de vacinação para a rubéola, nos seguintes intervalos de idade: de 1 a 2 anos, de 7 a 8 anos e de 14 a 15 anos. A incerteza estatística na idade média de infecção foi estimada com o auxílio do método de Monte Carlo e tal metodologia foi aplicada a dados de varicela e hepatite A. Estudamos também o aspecto espacial, com a inclusão da variável distância na formulação de um modelo SIR e análise da influência do alcance de interação entre indivíduos. E, através do estudo da força de infecção em função da idade e do tempo, pudemos analisar, de modo qualitativo, diferentes cenários na evolução temporal de uma doença infecciosa.

Abstract

We have studied, based on mathematical modelling, stationary, spatial and temporal features related to the propagation and control of directly transmitted infectious diseases through person-to-person contact. We have developed deterministic mathematical models founded on the mass-action principle of Epidemiology, taking into account the symmetry of contacts among susceptible and infectious individuals. Such symmetry enabled us to estimate the potentially infective per capita contact rate and, therefore, the force of infection and the possible effects of different vaccination programmes. The steady state modelling has been based on rubella serological data of a non-immunized population (Azevedo Neto 1992) and we have analysed three different vaccination schemes against rubella in the following age intervals: from 1 to 2 years of age, from 7 to 8 years of age, and from 14 to 15 years of age. The serological data variability has been considered in the estimation of the statistical uncertainty of the average age at infection by means of the Monte Carlo method and we have applied this methodology to varicella and hepatitis A data. The spatial feature in a SIR model has been studied with the analysis of the influence of the interaction range among individuals. We have also studied the force of infection as a function of age and time and we have analysed, in a qualitative way, different situations in the time evolution of an infectious disease.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Conceitos epidemiológicos	1
1.2	Modelos matemáticos em Epidemiologia	4
1.2.1	Breve histórico	4
1.2.2	Modelos compartimentais	5
1.2.3	Estratégias de controle	9
1.3	Motivação	10
2	Estado Estacionário	11
2.1	Introdução	11
2.2	Modelo de estado estacionário	13
2.2.1	Simetria no padrão de contatos	16
2.2.2	Simetria e quantidade conservada	18
2.3	O modelo catalítico	19
2.4	Simulações	20
2.4.1	Descrição do método	20
2.4.2	Resultados das simulações	22
2.4.3	Limiar para a solução da equação integral	29
2.5	Idade média de infecção	31

2.5.1	Estimativa de incerteza através do Método de Monte Carlo . . .	34
2.5.2	Aplicações para varicela, hepatite A e rubéola	37
2.6	Comentários finais do Capítulo 2	42
3	Aspectos Espaciais	45
3.1	Desenvolvimento matemático	45
3.1.1	Dedução da equação integral para $\psi(a; x)$ a partir de primeiros princípios	46
3.2	Simulações	50
3.2.1	A taxa de contatos $\bar{\psi}(a; a^0; x; x^0)$	50
3.2.2	Simulações: descrição e resultados	52
3.3	Discussão do Capítulo 3	52
4	Aspectos Temporais	57
4.1	Introdução	57
4.2	Equação integral para $\psi(a; t)$	59
4.2.1	Simulações para $\psi(a; t)$	63
4.3	Discussão do Capítulo 4	76
5	Discussão Final e Conclusão	77
A	Tratamento Estatístico dos Dados	88
A.1	Método de Máxima Verossimilhança	88
A.1.1	Desenvolvimento matemático	88
A.2	Intervalos de confiança	90
B	Relação entre a proporção de cobertura vacinal e a taxa de vacinação	93

Capítulo 1

Introdução

1.1 Conceitos epidemiológicos

No primeiro artigo do capítulo sobre crimes contra a saúde pública, o Código Penal Brasileiro dispõe sobre a pena aplicável a quem “causar epidemia, mediante a propagação de germes patogênicos”, sendo o crime qualificado como hediondo se resultar em morte. Vez por outra, notícias são veiculadas pelos meios de comunicação sobre epidemias que assolam diferentes regiões do mundo, atingindo não apenas populações humanas mas também animais (caso em que são denominadas epizootias) e preocupando populares e autoridades de Saúde Pública. Algumas epidemias tiveram (e têm) reflexos históricos importantes, afetando a economia e o comportamento social. Como exemplo, podemos citar a Grande Peste que assolou Londres, em 1665, quando a mortalidade chegou a 20% da população londrina e dois em cada três estabelecimentos comerciais fecharam [51].

Mas, afinal, qual a definição de epidemia? Segundo Forattini [19], epidemia é o “nome dado ao estado de incidência ou agravo à saúde, além do normalmente esperado dentro da faixa de endemicidade, em determinada área ou grupo populacional”.

Convém, por conseguinte, definir faixa de endemicidade, que é a “faixa de variação da prevalência da doença ou agravo à saúde, definida por níveis considerados normais, para determinada área ou grupo populacional” [19], por sua vez diretamente relacionada ao conceito de endemia. Assim sendo, em uma população não sujeita a certo agravo à saúde, o aparecimento de poucos casos já configuraria uma epidemia. Ainda conforme este autor, a etimologia grega da palavra epidemia refere-se a “acontecimentos nefastos, atribuíveis a suposta cólera divina, que se abatem sobre os indivíduos” [19, p. 22].

Para que o artigo de lei mencionado anteriormente possa ser aplicado, é necessário que se identifique o chamado caso índice, ou seja, o caso inicial em uma população e o estopim para a propagação da infecção. Tarefa nada fácil quando o número de infectados atinge proporções populacionais, havendo possibilidade de ser aplicável em casos em que a transmissão ocorra dentro de um grupo restrito.

Assim, os casos surgidos em uma comunidade estão correlacionados a um caso índice, nem sempre identificável. Há alguns casos relatados na literatura, como o do cantor e pianista de uma discoteca no Havaí que aparentemente foi a fonte de transmissão de rubéola aos frequentadores do recinto [39], e também o caso de infecções leves ou assintomáticas de sarampo em indivíduos imunes durante uma excursão de ônibus, em que tiveram contato com um passageiro que apresentou sintomas da doença no decorrer da viagem, com a posterior confirmação sorológica [29].

Deve-se, portanto, levar em conta que há um encadeamento das interações que geram infecções. O conceito de história natural da doença prevê que a gênese da doença depende da inter-relação de agentes transmissores, suscetíveis e ambiente e, para a epidemiologia descritiva, o quadro epidemiológico pode ser descrito em termos de variáveis relativas às pessoas, ao tempo e ao espaço [19, p. 83].

Ao analisar o processo de transmissão das doenças infecciosas, um outro aspecto relevante é o modo de transmissão: segundo Anderson e May [5], quando o parasita

passa por uma ou mais espécies de hospedeiros intermediários para complementar seu ciclo de vida, temos transmissão indireta; por outro lado, transmissão direta é aquela em que apenas uma espécie de hospedeiro participa da transmissão. Muitas infecções causadas por vírus e bactérias se enquadram como de transmissão direta, por exemplo, sarampo, rubéola, caxumba, e catapora. Como exemplos de doenças infecciosas de transmissão indireta, podemos citar esquistossomose, leishmaniose, dengue e febre amarela.

Não podemos deixar de mencionar que há autores (e.g. Pereira [48]) que de...nem as vias de transmissão direta e indireta de modo diferente do anterior, considerando a transmissão como direta se houver rápida transmissão de agentes — “no contato direto de superfícies, como no ato de tocar, morder, beijar e ter relações sexuais” ou “por projeção de gotículas de muco e saliva através do ato de falar, cantar, tossir, cuspir e espirrar” [48, p. 424] — ou indireta, mediante objetos ou veículos contaminados (roupas, talheres, água, alimentos, produtos biológicos e outros) que sirvam de mediadores entre a fonte de infecção e o indivíduo suscetível, por intermédio de inseto vetor, ou através de aerossóis microbianos [48, p. 424].

No campo da epidemiologia de doenças infecciosas, além da ampla aplicabilidade das técnicas de análise estatística, o modelamento matemático se mostrou útil para a compreensão dos mecanismos de propagação de epidemias e no planejamento de estratégias de controle e avaliação do impacto destas. Na seção seguinte, discorreremos sobre a epidemiologia matemática.

1.2 Modelos matemáticos em Epidemiologia

1.2.1 Breve histórico

Os primeiros desenvolvimentos em Epidemiologia Matemática parecem ter sido realizados por Daniel Bernoulli na última metade do século XVIII [5]. No entanto, somente a partir da segunda metade do século XIX, com o avanço do conhecimento médico sobre as causas das doenças infecciosas, ocorreu o desenvolvimento de teorias matemáticas para fenômenos em larga escala, em oposição às descrições empíricas [8].

A Epidemiologia Matemática tem por base alguns princípios, entre os quais se destacam o Princípio de Ação de Massas em Epidemiologia e o Teorema do Limiar.

Em uma publicação de 1906, Hamer [26] postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende de alguns fatores, como o número de suscetíveis, o número de infectados e a taxa de contatos entre suscetíveis e infectados [5, 41]. Em alguns trabalhos, como os de Wilson e Worcester [55, 56], foi feita uma analogia entre este princípio e a lei de equilíbrio químico, contribuindo para que o princípio ...casasse conhecido como Lei de Ação de Massas em Epidemiologia.

No início do século XX, Sir Ronald Ross, ao estudar a dinâmica de transmissão da malária, formulou a hipótese de existir um limiar de densidade de mosquitos abaixo do qual ocorreria a extinção natural da doença [40]. Este pode ter sido o prenúncio do Teorema do Limiar, proposto por Kermack e McKendrick [34], segundo o qual há uma densidade crítica de indivíduos suscetíveis, abaixo da qual a introdução de casos infecciosos em uma comunidade não provoca uma epidemia. Tal densidade de limiar depende de fatores como infectividade, recuperação da doença e taxa de mortalidade relativa à epidemia [34].

A partir da segunda metade do século XX, a Epidemiologia Matemática passou por um rápido desenvolvimento. Estudos recentes têm desenvolvido temas como aplicações de teoria de controle em modelos epidêmicos, espalhamento espacial de

Figura 1.1: Diagrama do modelo de compartimentos SIR (suscetível-infectado-recuperado), onde β representa a força de infecção, v a taxa de vacinação, γ a taxa de recuperação e μ a taxa de mortalidade.

doenças, investigação de mecanismos de sazonalidade de epidemias, teoria do limiar em modelos estocásticos e determinísticos mais complexos [5], além de outros temas.

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

1.2.2 Modelos compartimentais

Um dos fundamentos de alguns modelos determinísticos é conceber que a população possa ser dividida em compartimentos, que reúnem o momento ou o estado em que os indivíduos se encontram no desenvolvimento da doença. Assim, entre outros, certos compartimentos podem ser propostos: de indivíduos recém-nascidos que ainda apresentam anticorpos maternos, que asseguram proteção contra certas infecções nos primeiros meses de vida; de indivíduos suscetíveis à infecção; de infectados durante o período de incubação e/ou latência; de infectados durante o período infeccioso e, portanto, potencialmente infectantes; e de imunes ou recuperados, após o período infeccioso, sendo que a imunidade pode ou não ser duradoura.

Por simplicidade, neste trabalho, utilizaremos o modelo compartimental SIR,

onde S indica os indivíduos do compartimento de suscetíveis, I os indivíduos infectados (neste caso, também infecciosos), e R os indivíduos recuperados ou imunes (Figura 1.1). Este modelo, apesar de não levar em conta todos os possíveis estágios da história natural da doença, contém os elementos essenciais no processo de transmissão da infecção.

Seguindo o princípio de ação de massas, vamos supor que os indivíduos suscetíveis se misturem homogeneamente aos infecciosos na população, de modo análogo ao que ocorre em cinética química, em que o equilíbrio químico depende das concentrações dos reagentes. Se o número total de indivíduos na população for N e assumindo que o número de contatos per capita potencialmente infectantes seja $\bar{\nu}$, teremos que $\bar{\nu}S$ é o número de contatos que o número S de suscetíveis faz e que uma fração $\frac{I}{N}$ destes contatos é infecciosa, sendo I o número de infectados. O termo de transmissão é, portanto, $\bar{\nu}S\frac{I}{N}$ e o sistema de equações diferenciais correspondente ao modelo SIR é

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - \bar{\nu}S\frac{I}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \bar{\nu}S\frac{I}{N} - \sigma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \sigma I - \mu R\end{aligned}\quad (1.1)$$

em relação ao tempo t, sendo R o número de indivíduos recuperados, μ a taxa de mortalidade natural e σ a taxa de recuperação, equivalente ao inverso do período infeccioso. Estamos supondo que o tamanho da população não varia com o tempo; desse modo, consideramos equivalentes as taxas de natalidade e mortalidade. Além disso, não estamos considerando a mortalidade diferencial devida à doença.

Modelos que supõem uma mistura homogênea e que adotam $\bar{\nu}S\frac{I}{N}$ como termo de transmissão são chamados por De Jong et al. [14] de modelos “verdadeiros” de ação de massa, em contraposição aos “pseudomodelos” de ação de massa, em que o termo de transmissão é $\bar{\nu}SI$. Esses autores demonstram que os modelos “verdadeiros” de ação de massa fornecem uma boa aproximação para dados experimentais e por isso

devem ser preferidos aos “pseudomodelos”.

Um conceito fundamental no modelamento matemático de doenças infecciosas é o conceito de risco de se adquirir infecção, uma “quantidade” (se pudermos entender risco como tal) difícil de ser mensurada. Uma estimativa desse risco é feita através da força de infecção, a taxa per capita em que indivíduos suscetíveis adquirem infecção, por unidade de tempo, estimada ou através de registros de casos notificados ou por meio de dados de soroprevalência obtidos em levantamentos sorológicos.

Um modo simplificado de interpretar a força de infecção foi proposto por Gay [20] e considera o número de casos em um intervalo de tempo pequeno Δt

$$\frac{\text{número de casos}}{\text{em } \Delta t} = \Delta t \times \text{força de infecção} \times \text{número de suscetíveis} :$$

A origem desta equação pode ser facilmente entendida se observarmos a equação para os infectados no sistema (1.1). Desprezando os termos referentes à recuperação e à mortalidade, e identificando a força de infecção $\lambda = -\frac{1}{N}$, chegamos à expressão acima.

O risco de infecção depende de fatores como o padrão de contatos entre os indivíduos da população e a presença de indivíduos infectados. O padrão de contatos entre os indivíduos, por sua vez, pode depender de diversos fatores, como fatores ambientais e climáticos, podendo ser diferente nas diversas épocas do ano (efeitos sazonais), ou demográficos, variando conforme a densidade populacional (havendo diferenças entre grandes centros urbanos e pequenas comunidades). Esses fatores influenciam o número de contatos por unidade de tempo entre os indivíduos.

Há infecções cuja transmissão depende de um contato mais próximo entre infectados e suscetíveis e que, por conseguinte, manifestam-se de forma mais intensa quando o número de contatos entre os indivíduos aumenta [58].

Fatores como a concentração inicial de agente infeccioso e a virulência deste também podem influenciar a resposta imune do indivíduo infectado.

Resumindo, podemos dizer que a transmissão de uma infecção depende de fatores espaciais e temporais (relacionados à sazonalidade, por exemplo), e imunológicos, relacionados ao indivíduo e ao agente infeccioso.

O modelo simples (1.1) não é adequado nem realista quando pretende-se obter respostas sobre situações mais complexas. É necessário, portanto, incluir algumas heterogeneidades que notadamente influenciam o processo de transmissão de doenças infecciosas.

Uma maneira de tornar o modelo compartimental S I R mais próximo da realidade é incluir uma estrutura etária para a população hospedeira. Outra modificação interessante é considerar o aspecto espacial na transmissão das infecções.

Podemos, então, de modo análogo aos desenvolvimentos de Lopez [36] e Coutinho et al. [13], definir uma função genérica $\beta(x; x^0)$ dada pelo número de contatos per capita que indivíduos com vetor de características (idade, localização, condição imunológica, etc.) entre x e $x + dx$ fazem com aqueles com características entre x^0 e $x^0 + dx^0$ por unidade de tempo, levando em conta a probabilidade de um contato resultar em infecção, caso este se dê entre um indivíduo infectado e outro suscetível. Chamaremos $\beta(x; x^0)$ de taxa per capita de contatos potencialmente infectantes. O termo potencialmente infectante vem do fato de considerarmos $\beta(x; x^0)$ como sendo composto por dois fatores, a saber,

$$\beta(x; x^0) = \beta_0 \beta_1(x; x^0) \quad (1.2)$$

onde $\beta_1(x; x^0)$ expressaria o número de contatos e β_0 a probabilidade do contato resultar em infecção caso seja um contato entre um indivíduo suscetível e outro infectado.

1.2.3 Estratégias de controle

Uma análise do termo de transmissão $\beta S \frac{I}{N}$ nos permite elaborar algumas possibilidades de estratégias de controle e eliminação de doenças, uma vez que para se reduzir o número de casos infectados, é necessário reduzir o termo de transmissão. A redução deste termo pode ser feita seja com a diminuição do número de suscetíveis — por exemplo, com uma imunização através de vacina —, seja com o isolamento ou a cura de indivíduos infectados, ou mesmo evitando contatos que possam resultar em infecção, de maneira a diminuir a taxa de contatos. No caso de epizootias, pode-se proceder ao sacrifício de animais infectados, procedimento usual no caso de febre aftosa em gado bovino.

A eficácia do controle de epidemias através de vacinação pode ser relacionada ao teorema do limiar. Espera-se conseguir uma imunização coletiva¹ se a proporção de suscetíveis na população for reduzida a níveis abaixo do limiar. Esse valor crítico depende da infecção considerada e de sete fatores imunológicos, relacionados, por sua vez, à infectividade da doença e à virulência do agente infeccioso.

Outros fatores também desempenham papéis importantes no resultado de uma estratégia de vacinação, como a eficácia da vacina, e a influência dos anticorpos maternos, que podem comprometer uma resposta eficiente à vacina. Além disso, aspectos demográficos, como a imigração de pessoas para um certo local ou a emigração de indivíduos deste influenciam o controle de doenças.

¹Do Inglês, "herd immunity".

1.3 Motivação

Este trabalho visa a colaborar na compreensão do quadro epidemiológico através de modelos matemáticos que descrevem a propagação de doenças infecciosas de transmissão direta via contato pessoa-a-pessoa, tais como infecções infantis (rubéola, catapora, sarampo e outras), analisando aspectos estacionários, espaciais e temporais. Para isso, elaboramos um modelo para estimar a taxa per capita de contatos entre indivíduos e que nos permitiu avaliar os possíveis efeitos de estratégias de vacinação, no caso estacionário (Capítulo 2). Além disso, no Capítulo 2, estimamos parâmetros epidemiológicos como idade média de infecção e força de infecção dependente da idade. Trata-se também de uma “revisão” de resultados publicados anteriormente [6, 42, 43] envolvendo a modelagem de esquemas de vacinação contra a rubéola, no estado estacionário. Os trabalhos mencionados [6, 42, 43] apresentam como resultado que uma vacinação com cobertura vacinal de aproximadamente 40%, no intervalo de idades entre 1 e 2 anos, seria suficiente para anular a força de infecção. Outra motivação foi estimar intervalos de confiança para a idade média de infecção, o que fizemos através do método de Monte Carlo, com aplicações para dados sorológicos de varicela e hepatite A. O aspecto espacial foi estudado com a inclusão da variável distância na formulação de um modelo SIR e analisamos a influência do alcance de interação, no Capítulo 3. E, no Capítulo 4, estudamos a dependência temporal na força de infecção.

Capítulo 2

Estado Estacionário

2.1 Introdução

Se imaginarmos a introdução de uma doença infecciosa em uma população totalmente suscetível, após certo período de tempo pode-se atingir um estado de equilíbrio endêmico, com um número constante de casos novos por unidade de tempo. Neste exemplo, o estado de equilíbrio equivale a um estado estacionário. Em outras palavras, em relação à evolução temporal, o estado estacionário pode ser entendido como o estado de equilíbrio que se atinge após um tempo longo sob determinadas condições epidemiológicas. Ao analisarmos o estado estacionário, simplificamos o estudo da dinâmica temporal, discutida no Capítulo 4, concentrando-nos apenas na situação de equilíbrio.

Trataremos de $\bar{\tau}(a; a^0)$, que, em conformidade com a definição do Capítulo 1, é o número de contatos per capita que indivíduos com idades entre a e $a + da$ fazem com aqueles com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$ por unidade de tempo, levando em conta a probabilidade de um contato resultar em infecção, caso este se dê entre um indivíduo infectado e outro suscetível. Daremos a $\bar{\tau}(a; a^0)$ o nome de taxa per capita

de contatos potencialmente infectantes, dependente da idade.

Definições para $\beta(a; a^0)$ diferentes da mencionada são também possíveis. Contudo, dada uma definição para $\beta(a; a^0)$, o modelo deve ser formulado de tal modo a ser coerente com esta. Esse argumento também nos leva a dizer que várias definições para $\beta(a; a^0)$ são aceitáveis e a definição aqui apresentada não é única.

Na literatura, há trabalhos que consideram β constante, ou apenas dependente da idade de indivíduos suscetíveis ($\beta(a)$), ou que consideram a priori $\beta(a; a^0)$ como decorrente do contato específico entre suscetíveis e infectados [5, 42, 44].

A taxa de contatos está relacionada a como se dá o contato entre os indivíduos na população e, portanto, é o fator que determina, em última análise, como será o perfil populacional da doença, determinando, entre outros, a incidência e a força de infecção, a prevalência e a idade de aquisição da doença. Por conseguinte, é um dos fatores mais relevantes para se entender a dinâmica de transmissão de infecções.

Estimar de forma direta o número de contatos entre os indivíduos é uma tarefa bastante difícil. Edmunds et al. [17] elaboraram um método para determinar o padrão de contatos entre adultos que pudessem ter como resultado a transmissão de uma infecção por via aérea. Para isso, definiram que um contato havia ocorrido com outro indivíduo se houve pelo menos uma conversa com aquela pessoa durante o dia. No entanto, comentam que “há numerosas questões sobre a validade de tal definição de contato”.

Do mesmo modo, é difícil estimar de forma indireta a taxa de contatos potencialmente infectantes. Dividindo a população em classes etárias discretas (0–5 anos, 5–10 anos, etc.), Anderson e May [4, 5] propuseram um modo de modelar as taxas de transmissão através de uma matriz de contatos discreta, conhecida como matriz “quem-adquire-infecção-de-quem”¹. Neste trabalho, adotaremos uma função contínua para modelar $\beta(a; a^0)$.

Há uma ligação intrínseca entre a definição para $\beta(a; a^0)$ e a definição para a

¹Do Inglês, “Who-Acquire-Infection-From-Whom” (WAIFW) matrix.

força de infecção dependente da idade, $\lambda(a)$. Uma analogia interessante [5] é dizer que observamos uma “sombra” unidimensional ($\lambda(a)$) de um “objeto” bidimensional ($\lambda(a; a^0)$). Assim, na prática, a determinação de $\lambda(a; a^0)$ é feita de forma indireta, a partir de informações sobre a força de infecção.

2.2 Modelo de estado estacionário

Seja $S(a)da$ o número de indivíduos suscetíveis com idades entre a e $a + da$, no tempo t . O número de contatos que esses suscetíveis fazem com indivíduos com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$, em um intervalo de tempo Δt , é

$$S(a)da \lambda(a; a^0) da^0 \Delta t : \quad (2.1)$$

Desses contatos, a fração que se dá com indivíduos infectados com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$, $I(a^0)da^0$, é dada por

$$S(a)da \lambda(a; a^0) da^0 \frac{I(a^0)da^0}{N(a^0)da^0} \Delta t : \quad (2.2)$$

onde $N(a^0)da^0$ é o número total de indivíduos com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$.

Integrando a expressão acima em a^0 , obtemos o número total de contatos infectantes feitos pelos suscetíveis com idades entre a e $a + da$. Assim, a alteração no número desses suscetíveis, no intervalo de tempo infinitesimal Δt , seja por infecção, por mortalidade ou por vacinação, é

$$d[S(a)da] = \int_0^{\infty} [S(a)da] \lambda(a; a^0) da^0 \frac{I(a^0)da^0}{N(a^0)da^0} \Delta t - \mu(a)[S(a)da]\Delta t + v(a)[S(a)da]\Delta t ; \quad (2.3)$$

sendo μ a taxa de mortalidade, considerada constante neste caso e $v(a)$ a taxa de vacinação. Como $\Delta t = da$, temos

$$\frac{dS(a)}{da} = \int_0^{\infty} S(a) da^0 \lambda(a; a^0) \frac{I(a^0)}{N(a^0)} - \mu(a)S(a) + v(a)S(a) ; \quad (2.4)$$

A força de infecção dependente da idade pode ser definida como

$$\lambda(a) = \int_0^{\infty} da^0 \gamma(a; a^0) \frac{I(a^0)}{N(a^0)} ; \quad (2.5)$$

uma vez que este é o termo que se refere à transferência de indivíduos do compartimento de suscetíveis para o de infectados.

O sistema de equações diferenciais que se obtém para os três compartimentos (suscetíveis, infectados e recuperados), no estado estacionário, é

$$\begin{aligned} \frac{dS(a)}{da} &= -[\lambda(a) + \mu + v(a)]S(a) \\ \frac{dI(a)}{da} &= \lambda(a)S(a) - (\mu + \sigma)I(a) \\ \frac{dR(a)}{da} &= v(a)S(a) + \sigma I(a) - \mu R(a) ; \end{aligned} \quad (2.6)$$

onde σ é a taxa de recuperação da infecção, dada pelo inverso do período infeccioso.

O número total de indivíduos é dado por

$$N = \int_0^{\infty} da N(a) ; \quad (2.7)$$

e podemos definir as seguintes frações

$$s(a) = \frac{S(a)}{N(a)}; \quad i(a) = \frac{I(a)}{N(a)}; \quad r(a) = \frac{R(a)}{N(a)} ; \quad (2.8)$$

Deste modo, dentre os indivíduos de idade a , a fração de suscetíveis é $s(a)$, a de infectados $i(a)$ e a de recuperados $r(a)$. Temos também a seguinte relação

$$s(a) + i(a) + r(a) = \frac{S(a)}{N(a)} + \frac{I(a)}{N(a)} + \frac{R(a)}{N(a)} = 1 ; \quad (2.9)$$

já que $N(a) = S(a) + I(a) + R(a)$.

Somando as três equações diferenciais do sistema (2.6), temos

$$\frac{dN(a)}{da} = -\mu N(a) ; \quad (2.10)$$

cuja solução é $N(a) = N(0)e^{-\mu a}$;

Levando em conta que temos a equação diferencial (2.10) para $N(a)$ e as definições (2.8) para as frações de suscetíveis, infectados e recuperados, podemos reescrever o sistema de equações diferenciais (2.6) como

$$\begin{aligned}
\frac{ds(a)}{da} &= -[\lambda(a) + v(a)]s(a) \\
\frac{di(a)}{da} &= \lambda(a)s(a) - \sigma i(a) \\
\frac{dr(a)}{da} &= v(a)s(a) + \sigma i(a) :
\end{aligned} \tag{2.11}$$

A solução para a equação diferencial de $s(a)$ é

$$s(a) = s(0) e^{-\int_0^a [\lambda(a^0) + v(a^0)] da^0} : \tag{2.12}$$

A equação diferencial para $i(a)$ tem como solução

$$i(a) = e^{-\int_0^a \lambda(a^0) da^0} \left[\int_0^a \lambda(a^0) s(a^0) e^{\int_0^{a^0} \lambda(a^0) da^0} da^0 + i(0) \right] : \tag{2.13}$$

e, substituindo a equação (2.12),

$$i(a) = e^{-\int_0^a \lambda(a^0) da^0} \left[\int_0^a \lambda(a^0) s(0) e^{\int_0^{a^0} [\lambda(a^0) + v(a^0)] da^0} da^0 + i(0) \right] : \tag{2.14}$$

A definição (2.5) para a força de infecção pode ser reescrita em termos da fração de infectados como

$$\lambda(a) = \int_0^1 da^0 \beta(a; a^0) i(a^0) : \tag{2.15}$$

Substituindo $i(a)$ dado por (2.14) e considerando que todos os indivíduos nascam suscetíveis, ou seja, $s(0) = n(0) = 1$, e $i(0) = r(0) = 0$, obtemos a seguinte equação integral para $\lambda(a)$

$$\lambda(a) = \int_0^1 da^0 \beta(a; a^0) \int_0^{a^0} da^{00} e^{-\int_0^{a^0} \lambda(a^0) da^0} e^{-\int_0^{a^{00}} [\lambda(a^0) + v(a^0)] da^{00}} : \tag{2.16}$$

que também pode ser escrita como (e.g., Massad et al. [42])

$$\lambda(a) = \int_0^1 da^0 B(a; a^{00}) \lambda(a^{00}) e^{-\int_0^{a^{00}} v(a^0) da^0} : \tag{2.17}$$

onde o kernel $B(a; a^{00})$ é definido como

$$B(a; a^{00}) = \int_0^1 da^0 \beta(a; a^0) e^{-\int_0^{a^0} \lambda(a^0) da^0} \mu(a^0; a^{00}) e^{-\int_0^{a^{00}} v(a^0) da^0} : \tag{2.18}$$

e $\mu(a^0; a^0)$ é a função de Heaviside, dada por

$$\mu(a^0; a^0) = \begin{cases} 0; & \text{se } a^0 > a^0 \\ 1; & \text{se } a^0 \leq a^0 \end{cases}$$

Na prática, os cálculos das integrais foram feitos até a idade a_L anos (isto é, $0 \leq a; a^0 \leq a_L$), correspondente à expectativa de vida humana. Adotamos $a_L = 60$ anos.

2.2.1 Simetria no padrão de contatos

Uma relação de simetria que deve ser observada quanto ao padrão de contatos é que o número de contatos infectantes que os suscetíveis com idades entre a e $a + da$ fazem com infectados com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$ deve ser igual ao número de contatos que tais infectados fazem com aqueles suscetíveis, ou seja,

$$S(a) \lambda(a; a^0) \frac{I(a^0)}{N(a^0)} = I(a^0) \lambda(a^0; a) \frac{S(a)}{N(a)} \quad ; \quad (2.19)$$

equivalente a

$$\frac{\lambda(a; a^0)}{N(a^0)} = \frac{\lambda(a^0; a)}{N(a)} \quad ; \quad (2.20)$$

igualdade que traduz a relação de que o número de contatos que indivíduos com idades entre a e $a + da$ fazem com indivíduos com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$ é idêntico ao número de contatos que esses últimos fazem com os primeiros.

O número de contatos considerados na equação (2.19) é o número de contatos efetivos, isto é, aqueles que de fato resultaram em infecção.

Há algumas possibilidades para funções $\lambda(a; a^0)$ que satisfaçam (2.20), levando em conta que $N(a) = N(0)e^{-\beta a}$. Uma delas é do tipo

$$\lambda(a; a^0) = e^{-\beta a} h(a; a^0) \quad ; \quad (2.21)$$

onde $h(a; a^0)$ é uma função simétrica que obedece a

$$h(a; a^0) = h(a^0; a) \quad ; \quad (2.22)$$

Figura 2.1: Ilustração esquemática de $h(a; a^0)$, mostrando um esboço do perfil longitudinal, $f(a; a^0)$, e do perfil transversal, $g(a; a^0)$.

Considerando doenças de transmissão direta, é razoável assumir que os contatos sejam mais intensos entre crianças da mesma idade, se comparados ao número de contatos que estas fazem com indivíduos de outras idades. Uma justificativa para essa hipótese é que crianças são estratificadas aproximadamente por idade nas salas de aula [42]. Por essa razão, é desejável que $h(a; a^0)$ seja máxima quando $a = a^0$. Podemos escrever $h(a; a^0)$ como produto de duas funções

$$h(a; a^0) = f(a; a^0)g(a; a^0) \quad ; \quad (2.23)$$

onde $f(a; a^0)$ pode ser entendido como um perfil longitudinal de $h(a; a^0)$ ao longo do plano $a = a^0$, e $g(a; a^0)$ um perfil transversal relacionado ao espalhamento de $h(a; a^0)$ em torno do plano $a = a^0$. A Figura 2.1 procura ilustrar o que queremos dizer com perfil longitudinal e perfil transversal.

Adotaremos para $f(a; a^0)$ a seguinte função

$$f(a; a^0) = b_1(a + a^0)e^{b_2(a+a^0)} \quad ; \quad (2.24)$$

análoga à função adotada para o modelo catalítico de força de infecção (vide Seção 2.3), e para $g(a; a^0)$ uma função do tipo gaussiana, dada por

$$g(a; a^0) = e^{-\frac{(a - a^0)^2}{2\sigma^2}} ; \quad (2.25)$$

onde $\sigma = \sigma(a; a^0)$ está relacionado à largura de espalhamento em planos perpendiculares ao plano $a = a^0$. Adotaremos uma dispersão linear

$$\sigma(a; a^0) = b_3 + b_4(a + a^0) ; \quad (2.26)$$

sendo b_1, b_2, b_3 e b_4 parâmetros a serem determinados.

Assim, obtemos a seguinte função ad hoc para $h(a; a^0)$

$$h(a; a^0) = b_1(a + a^0)e^{-b_2(a + a^0)}e^{-\frac{(a^0 - a)^2}{2[b_3 + b_4(a + a^0)]^2}} ; \quad (2.27)$$

Outras funções² poderiam ter sido escolhidas para $h(a; a^0)$, como as propostas em [12, 42].

E a taxa per capita de contatos potencialmente infectantes ...ca

$$\lambda(a; a^0) = b_1(a + a^0)e^{-b_2(a + a^0)}e^{-\frac{(a^0 - a)^2}{2[b_3 + b_4(a + a^0)]^2}}e^{-\lambda a} ; \quad (2.28)$$

2.2.2 Simetria e quantidade conservada

À primeira vista, a definição (2.5) para a força de infecção dependente da idade não se reduz à definição no caso constante (Capítulo 1). No entanto, se analisarmos a simetria nos contatos entre suscetíveis e infectados (equação 2.19), é imediata a identificação da quantidade conservada. Assim, como

$$S(a)\lambda(a; a^0)\frac{I(a^0)}{N(a^0)} = I(a^0)\lambda(a^0; a)\frac{S(a)}{N(a)} ;$$

²Por exemplo, caso se tenha a intenção de adotar uma função sujeita a um vínculo do tipo $h(0; a^0) = h(a; 0) = 0$, pode-se utilizar uma variação da função (2.27), dada por $h(a; a^0) = b_1 a a^0 e^{-b_2(a + a^0)}e^{-\frac{(a^0 - a)^2}{2[b_3 + b_4(a + a^0)]^2}}$.

temos que

$$\frac{\beta(a; a^0)}{N(a^0)} = \frac{\beta(a^0; a)}{N(a)} = \text{constante} = \frac{\beta}{N} ; \quad (2.29)$$

onde assumimos que a constante possa ser escrita como $\beta = N$.

A definição para a força de infecção é tal que (equação 2.5)

$$\lambda(a) = \int_0^1 da^0 \beta(a; a^0) \frac{I(a^0)}{N(a^0)} = \int_0^1 da^0 \frac{\beta(a; a^0)}{N(a^0)} I(a^0) ; \quad (2.30)$$

Então, para o caso constante, temos

$$\lambda = \int_0^1 \frac{\beta}{N} I(a^0) da^0 = \frac{\beta}{N} \int_0^1 I(a^0) da^0 = \frac{\beta}{N} I ; \quad (2.31)$$

Na expressão (2.29), identificamos

$$\beta(a; a^0) = \beta \frac{N(a^0)}{N} \quad (2.32)$$

e, portanto, para se obter a taxa de contatos no caso constante não basta considerar $\beta(a; a^0)$ constante na definição (2.30); o que é constante é $\beta = N \frac{\beta(a; a^0)}{N(a^0)}$:

2.3 O modelo catalítico

Modelos catalíticos são assim chamados em analogia a modelos de estudo de reações cinéticas envolvendo enzimas em Química. A utilização de tais modelos para determinar a taxa em que suscetíveis adquirem infecção foi proposta inicialmente por Muench (citado por Grenfell e Anderson [23]), em 1959.

Se não levarmos em conta a taxa de vacinação na equação diferencial para $s(a)$ em (2.11), temos

$$\frac{ds(a)}{da} = -\lambda(a)s(a) ; \quad (2.33)$$

Como neste modelo os indivíduos soropositivos são aqueles que não são mais suscetíveis à infecção, isto é, infectados e imunes, temos a seguinte relação entre a proporção de soropositivos, $S^+(a)$, e a proporção de suscetíveis de idade a

$$s(a) = 1 - S^+(a) ; \quad (2.34)$$

Utilizando as equações (2.33) e (2.34), obtemos o modelo catalítico para a força de infecção, em termos da proporção de soropositivos

$$\lambda_0(a) = \frac{1}{1 - S^+(a)} \frac{dS^+(a)}{da} ; \quad (2.35)$$

onde o símbolo $\lambda_0(a)$ refere-se à força de infecção natural, uma vez que será obtida a partir ou de casos notificados ou de dados de soroprevalência obtidos em levantamentos sorológicos.

2.4 Simulações

2.4.1 Descrição do método

Nesta seção, são apresentados os resultados da solução numérica da equação integral (2.17). As simulações foram feitas para dados de rubéola, obtidos em um levantamento realizado na cidade de Caieiras, em 1990, por Azevedo Neto et al. [6, 7].

Os passos das simulações são os seguintes:

1. Ajuste de uma função aos dados de soroprevalência (proporção de indivíduos soropositivos) em relação à idade, através do Método de Máxima Verossimilhança, utilizando-se uma versão modificada de uma função proposta por Farrington [18]

$$S^+(a; k) = 1 - \exp\left\{-\frac{k_1}{k_2^2}[(k_2 a + 1)e^{k_2 a} - 1]\right\} g ; \quad (2.36)$$

onde $k = [k_1 \ k_2]^T$ é o vetor de parâmetros do ajuste. A descrição do método de máxima verossimilhança para este ajuste específico está no Apêndice A.

2. Do modelo catalítico (equação 2.35) aplicado à expressão anterior para a função de soroprevalência, obtemos a expressão correspondente para a força de infecção

$$\lambda_0(a; k) = k_1 a e^{k_2 a} ; \quad (2.37)$$

3. Os parâmetros b_i ($i = 1; 2; 3; 4$) de $\bar{\nu}(a; a^0)$ foram ajustados considerando uma população não-imunizada por vacinação, isto é, $v(a) = 0$, e resolvendo-se a equação integral (2.17), cujo resultado foi comparado à força de infecção natural, $\nu_0(a)$. Os parâmetros foram obtidos através da minimização de

$$Q = \sum_{i=0}^{a_L} \int_0^{a_L} da^0 B(a_i; a^0) \nu_0(a^0) e^{i \int_0^{a^0} d\frac{3}{4} \nu_0(\frac{3}{4})} \frac{1}{i} \nu_0(a_i) \quad (2.38)$$

com a aplicação do método de Levenberg-Marquardt [49], de modo semelhante ao descrito por Yang [57]. Neste caso, o principal interesse é o de encontrar parâmetros para $\bar{\nu}(a; a^0)$ que permitam reproduzir, através da equação integral (2.17), a força de infecção natural. A dispersão estatística da força de infecção natural, discutida adiante neste capítulo, não foi levada em conta neste critério de convergência e ajuste, onde o aspecto numérico foi priorizado. Consideramos $M = 720$ pontos igualmente espaçados, entre 0 e $a_L = 60$ anos, o equivalente a 1 ponto a cada intervalo de 1 mês.

4. Após estimar os parâmetros de $\bar{\nu}(a; a^0)$, o efeito da vacinação pode ser incluído se considerarmos uma taxa de vacinação efetiva, dada por

$$v(a) = vC(a)\mu(a_1; a_1)\mu(a_2; a) \quad ; \quad (2.39)$$

com intervalo de vacinação entre as idades a_1 e a_2 , ou seja,

$$v(a) = \begin{cases} vC(a) & ; \quad a_1 \leq a \leq a_2 \\ 0 & ; \quad \text{caso contrário} \end{cases} \quad (2.40)$$

sendo a soroconversão vacinal na idade a representada por $C(a)$. A relação entre a taxa de vacinação v e a proporção de cobertura vacinal p_v foi deduzida no Apêndice B, onde consideramos $C(a) = 1$.

A resolução numérica da equação integral (2.17) foi feita de modo iterativo, onde

$$\nu_{m+1}(a) = \int_0^{a-1} da^0 B(a; a^0) \nu_m(a^0) e^{i \int_0^{a^0} d\frac{3}{4} \nu_m(\frac{3}{4})} \quad ; \quad m = 0; 1; 2; \dots \quad (2.41)$$

com $\mu_0(a)$ sendo a força de infecção natural e critério de convergência dado pela convergência da norma uniforme [24, cap. 4]

$$\sup_{a \in [a_L, a_U]} \left| \frac{\mu_{m+1}(a) - \mu_m(a)}{\mu_{m+1}(a)} \right| < \epsilon; \quad 0 < a_L < a_U < \infty \quad (2.42)$$

onde adotamos $\epsilon = 10^{-6}$. Na prática, para testar a convergência, comparamos $\mu(a)$ para valores igualmente espaçados em idade, com espaçamento de 1 mês. O método de integração utilizado foi o método de Gauss-Legendre.

2.4.2 Resultados das simulações

Os dados de soroprevalência para a rubéola em Caieiras [6] estão na Tabela 2.1. O número de indivíduos soropositivos para a rubéola em cada faixa etária é n^+ , o de soronegativos n^- e o número total é $n = n^+ + n^-$. A proporção de soropositivos é $p = n^+/n$. O intervalo de confiança de 95% foi calculado através da distribuição binomial exata e da aproximação pela distribuição normal, conforme está descrito no Apêndice A. Como se pode perceber nesta tabela, a aproximação normal fornece uma estimativa razoável para os intervalos de confiança se compararmos com os cálculos feitos a partir da binomial, para os intervalos com $n \geq 20$. Dependendo dos valores de p , $q = 1 - p$ e n , a distribuição binomial pode apresentar um aspecto assimétrico. Lembrando que a distribuição normal é simétrica em torno do valor médio, os valores de p , q e n devem obedecer a determinadas condições para que possa ser feita a aproximação da binomial pela normal. Por exemplo, Noether [46, p. 341] sugere que a aproximação normal proporcionará resultados acurados se $npq \geq 3$, e Johnson e Bhattacharyya [32, p. 265] dizem que a aproximação é válida quando tanto np quanto nq são grandes (propõem que sejam superiores a 15). E Vanin e Gousson [54, p. 54] mostram com mais detalhes o limite em que a probabilidade binomial pode ser aproximada por uma gaussiana.

Os parâmetros do ajuste da função de soroprevalência (equação 2.36) estão mostrados na Tabela 2.2 e a curva ajustada pelo método de máxima verossimilhança pode ser vista na Figura 2.2(a). Incluímos, para ilustrar a variabilidade,

Tabela 2.1: Dados de soroprevalência da rubéola em Caieiras (SP) por faixa etária estudada (Azevedo Neto, 1992 [6]). O número de indivíduos soropositivos é n^+ , o de soronegativos n^- e o número total em cada intervalo é n . O intervalo de confiança foi calculado de dois modos: com a distribuição binomial exata e com a aproximação normal.

faixa etária (anos)	n^+	n^-	n	$p = n^+/n$	intervalo de confiança (95%)	
					binomial	aproximação normal
11=12 · $a < 1$	2	21	23	0,087	[0,01 ; 0,28]	[0,00 ; 0,20]
1 · $a < 2$	3	56	59	0,051	[0,01 ; 0,14]	[0,00 ; 0,11]
2 · $a < 3$	8	42	50	0,160	[0,07 ; 0,29]	[0,06 ; 0,26]
3 · $a < 4$	3	41	44	0,068	[0,01 ; 0,19]	[0,00 ; 0,14]
4 · $a < 5$	12	22	34	0,353	[0,20 ; 0,54]	[0,19 ; 0,51]
5 · $a < 10$	26	24	50	0,520	[0,37 ; 0,66]	[0,38 ; 0,66]
10 · $a < 15$	7	2	9	0,778	[0,40 ; 0,97]	[0,73 ; 1,00]
15 · $a < 20$	10	2	12	0,833	[0,52 ; 0,98]	[0,62 ; 1,00]
20 · $a < 25$	11	0	11	1,00	[0,76 ; 1,00]	—
25 · $a < 30$	8	1	9	0,889	[0,52 ; 1,00]	[0,68 ; 1,00]
30 · $a < 35$	10	0	10	1,00	[0,74 ; 1,00]	—
35 · $a < 40$	3	0	3	1,00	[0,37 ; 1,00]	—

Figura 2.2: (a) Dados de soroprevalência para rubéola em Caieiras (Azevedo Neto [6]), com barras de incerteza referentes a um intervalo de confiança de 68% (aproximação normal) e a curva ajustada para $S^+(a)$; (b) força de infecção correspondente em função da idade, obtida através do modelo catalítico (equação 2.37).

barras de erro correspondentes a um intervalo de 68% calculado com a aproximação normal. A força de infecção estimada através do modelo catalítico (equação 2.37) está mostrada na Figura 2.2(b). A idade média de infecção natural calculada foi (8; 45 $\pm$ 0; 57) anos. A metodologia utilizada para se obter esse valor está descrita na próxima seção.

Nos ajustes dos parâmetros de $\beta(a; a^0)$ e nas simulações dos efeitos da vacinação, assim como em outros cálculos relacionados aos dados de rubéola, adotamos uma taxa de recuperação $\gamma = 26; 0 \text{ ano}^{-1}$, equivalente ao inverso de um período infeccioso de 2 semanas e uma taxa de mortalidade $\mu = 0; 017 \text{ ano}^{-1}$, correspondente ao inverso de uma expectativa de vida de 60 anos.

Seguindo o passo 3 da seção anterior, foi feito o ajuste dos parâmetros de $\beta(a; a^0)$, obtendo-se os valores indicados na Tabela 2.3. A Figura 2.3 traz dois gráficos referentes à superfície de $\beta(a; a^0)$: uma ilustração tridimensional da taxa per capita de contatos potencialmente infectantes e curvas de nível para que se possa ter noção das propriedades de simetria/assimetria. A Figura 2.4 traz $\beta(a; a^0)$ vista de outro ângulo. Pode-se notar que a taxa per capita apresenta valores não-nulos mesmo para idades mais altas.

Tabela 2.2: Parâmetros de ajuste da função de soroprevalência (equação 2.36) e os elementos da matriz de covariância para os dados de rubéola.

$k_1 (\text{ano}^{-2})$	0; 0456 $\pm$ 0; 0046
$k_2 (\text{ano}^{-1})$	0; 108 $\pm$ 0; 016
$s_{k_1}^2 (\text{ano}^{-4})$	2; 086 $\times 10^{-5}$
$s_{k_2}^2 (\text{ano}^{-2})$	2; 565 $\times 10^{-4}$
$\text{cov}(k_1; k_2) (\text{ano}^{-3})$	4; 632 $\times 10^{-5}$

Os intervalos etários para o cálculo dos efeitos da vacinação foram escolhidos em função do valor da idade média de infecção. Assim, escolhemos intervalos de 1

Figura 2.3: Taxa per capita de contatos potencialmente infectantes de indivíduos com idade a com indivíduos com idade a^0 por unidade de tempo, $\bar{b}(a; a^0)$, e curvas de nível correspondentes, para a rubéola.

Figura 2.4: $b(a, a')$ vista de outro ângulo, para a rubéola.

Tabela 2.3: Parâmetros do ajuste de $\bar{\pi}(a; a^0)$.

b_1 (ano ⁻²)	0; 658
b_2 (ano ⁻¹)	0; 0468
b_3 (ano)	3; 49
b_4	0; 341

ano: de $a_1 = 1$ ano até $a_2 = 2$ anos, intervalo anterior à idade média; de $a_1 = 7$ anos até $a_2 = 8$ anos, próximo à idade média; e de $a_1 = 14$ anos até $a_2 = 15$ anos, posterior à idade média. Um fator adicional que influenciou a escolha desses intervalos é que o principal propósito de se vacinar contra a rubéola, segundo Knox [35], é evitar a infecção de mulheres grávidas, e a subsequente síndrome da rubéola congênita (SRC). Assim, como o período reprodutivo feminino se inicia no período de pré-adolescência, estimamos os efeitos de um esquema de vacinação aos 14 anos, em uma fase em que a imunização pela vacina concorre com a infecção por vírus natural com risco de SRC.

Analisando o efeito da estratégia de vacinação de $a_1 = 1$ ano até $a_2 = 2$ anos (Figura 2.5(a)), podemos notar que o modelo prediz que seja necessária uma proporção de cobertura vacinal superior a 75% para que a infecção seja eliminada da população, em contraposição a uma proporção superior a 40% prevista em trabalhos anteriores [6, 42, 43]. Nota-se também, neste mesmo gráfico, que, à medida em que a proporção de cobertura vacinal aumenta, há um deslocamento do máximo da curva de força de infecção para idades maiores.

Para o intervalo de vacinação de $a_1 = 7$ anos até $a_2 = 8$ anos, correspondente ao gráfico da Figura 2.5(b), podemos observar que é preciso uma cobertura vacinal superior a 85% para a eliminação da doença. De modo diverso ao ocorrido para o intervalo de vacinação de 1 a 2 anos, ocorre um deslocamento para idades menores

do máximo das curvas de força de infecção. Esse padrão de deslocamento do máximo também é observado no gráfico (c), correspondente à vacinação de 14 a 15 anos de idade. Neste caso, como podemos perceber, nem mesmo uma cobertura vacinal de 97% é suficiente para a eliminação da doença.

2.4.3 Limiar para a solução da equação integral

Lopez e Coutinho [36, 37] estudaram a existência e unicidade de soluções para uma equação integral não-linear análoga à equação (2.17). Sabemos que a equação (2.17) sempre tem $\psi(a) = 0$ como solução. A questão que deve ser respondida é se há alguma outra solução para $\psi(a)$ e se essa solução é única. De modo análogo ao adotado por esses autores, podemos modificar a equação integral (2.17) para uma equação de autovalores de um operador B (vide equação (10) na referência [37])

$$B\psi(a) = \int_0^{a_L} da^0 B(a; a^0) \psi(a^0) e^{\int_0^{a^0} d\beta \psi(\beta)} = \lambda \psi(a) \quad ; \quad (2.43)$$

onde λ é o autovalor. E o que se deseja saber é para qual(uais) valor(es) de λ a equação (2.43) apresenta solução não-negativa.

Lopez e Coutinho [36, 37] demonstraram que existe um valor λ_{th} , tal que, se $\lambda > \lambda_{th}$, a equação (2.43) tem apenas a solução trivial $\psi(a) = 0$. Por outro lado, se $0 < \lambda < \lambda_{th}$, há duas soluções: a solução trivial e uma solução não-trivial. Além disso, se $\lambda_{th} \leq 1$, então a solução não-trivial é única e positiva; e se $\lambda_{th} < 1$, apenas $\psi(a) = 0$ é solução e a doença não pode se propagar na população. Também é mostrado que o operador B tem apenas uma única solução positiva $\psi(a) \notin 0$, se $\lambda_{th} > 1$, e que existirá para $\lambda = 1$:

Para estimar λ_{th} é proposta a seguinte inequação

$$\inf_a J(a) \leq \lambda_{th} \leq \sup_a J(a) \quad (2.44)$$

com

$$J(a) = \frac{\int_0^{a_L} B(a; a^0) \int_0^{a_L} B(a^0; a^{00}) da^{00} da^0}{\int_0^{a_L} B(a; a^0) da^0} \quad ; \quad (2.45)$$

Figura 2.5: Efeitos de três diferentes estratégias de vacinação na força de infecção, para o estado estacionário, com intervalo de vacinação: (a) de 1 a 2 anos de idade; (b) de 7 a 8 anos; (c) de 14 a 15 anos. Nos três gráficos, a linha contínua corresponde à força de infecção natural, obtida com o modelo catalítico, e as linhas pontilhadas mostram o efeito da vacina. A primeira linha pontilhada, de cima para baixo, refere-se à simulação sem considerar o efeito da vacina e as subsequentes à proporção de cobertura vacinal indicada. No gráfico (c), as curvas pontilhadas correspondem, de cima para baixo, às proporções de cobertura vacinal de 0; 0,40; 0,80; 0,90 e 0,97, respectivamente.

As expressões (2.44) e (2.45) nos permitem estimar a proporção de cobertura vacinal, p_v , para a qual a solução da equação integral é a solução trivial. Em outras palavras, é possível estabelecer um valor-limite para a cobertura vacinal, digamos p_{th} , acima do qual a doença infecciosa não progride na população e desaparece. Isso nos permite também verificar se o cálculo do efeito da vacina foi realizado com acurácia.

Através da Figura 2.6, que traz os resultados de $J(a)$ (equação 2.45) para os três esquemas de vacinação analisados na seção anterior, podemos apreciar quais os limites de cobertura vacinal para que a equação integral apresente uma solução não-trivial. Para o intervalo de vacinação de 1 a 2 anos de idade (Figura 2.6(a)), observa-se que, para $p_v = 0;70$ e $p_v = 0;75$, é bastante provável que exista uma solução $J(a) \neq 0$, ao passo que, para $p_v = 0;80$, a chance é mínima, e, para $p_v = 0;90$, só deve existir a solução trivial, de acordo com o raciocínio desenvolvido anteriormente e comparando com $J(a) = 1$. Para o intervalo de 7 a 8 anos de idade (Figura 2.6(b)), há uma probabilidade razoável de existir solução não-nula para $p_v = 0;85$, e, para cobertura vacinal igual ou superior a $p_v = 0;90$, só é esperado que exista a solução trivial. No caso da vacinação entre 14 e 15 anos (Figura 2.6(c)), a solução deve existir para todos os valores de p_v mostrados no gráfico. Todas essas informações concordam com a solução numérica da equação integral de $J(a)$, encontrada para esses esquemas de vacinação.

2.5 Idade média de infecção

Se, ao desenvolver um modelo matemático para avaliar o possível impacto de uma determinada estratégia de vacinação, o modelista indagar a um epidemiologista qual a opinião deste(a) sobre os resultados do modelo, uma das prováveis perguntas que este último fará será “como esta estratégia afeta a idade média de infecção?”. Pergunta que traduz uma preocupação sobre as alterações que tal intervenção pode

Figura 2.6: Resultados dos cálculos para a função $J(a)$: (a) esquema de vacinação de 1 a 2 anos de idade; (b) vacinação de 7 a 8 anos; (c) de 14 a 15 anos. As proporções de cobertura vacinal estão indicadas ao lado das curvas correspondentes.

provocar no per...l da doença na população, com o surgimento de novos casos em idades superiores ou inferiores àquelas em que as infecções usualmente ocorrem. Uma preocupação que se explica no fato de, por exemplo, determinadas doenças levarem a conseqüências mais severas em pacientes mais idosos.

Essa pequena anedota envolvendo o(a) epidemiologista e o(a) modelista — sem ter a intenção de ofender ou estereotipar ambos, e lembrando que, por vezes, modelista e epidemiologista são a mesma pessoa — tem o objetivo de chamar atenção para o parâmetro idade média de aquisição de infecção, relevante na área epidemiológica. Este parâmetro está diretamente relacionado à força de infecção.

Pode-se aproximar a idade média como sendo o inverso da força de infecção média [5]. No entanto, essa é uma aproximação que pode apresentar baixa acurácia, dependendo do comportamento da força de infecção em função da idade.

A idade média de aquisição de infecção permite que se caracterize a incidência de uma infecção estudada na população. Uma maior incidência de casos em idades mais precoces ou mais avançadas pode estar relacionada a diversos fatores, como condições sanitárias, idade de entrada na escola, número de pessoas por domicílio, entre outras variáveis sócio-econômicas. Melhoras nas condições sanitárias e a introdução de um programa de vacinação podem levar, por exemplo, a mudanças na idade média de infecção, o que demonstra a importância deste parâmetro na avaliação dos efeitos de um programa de controle ambiental e/ou de uma estratégia vacinal.

Diferentes padrões de transmissão de infecção levam provavelmente a diferentes idades médias. Assim, a principal motivação desta seção é, dados dois ou mais valores de idades médias de infecção, descobrir sob que condições podemos considerá-los (in)distinguíveis estatisticamente. Queremos, então, saber, com base nas informações contidas nos dados epidemiológicos, qual o intervalo de con...ança associado a cada valor de idade média, o que nos permitiria compará-los. Para fazer tal comparação, é importante obter uma estimativa acurada da idade média de infecção e de sua incerteza, de modo a evitar uma inferência que seja enganosa.

Ao adotar modelos de abordagem determinística, pode-se perder informação a respeito da variabilidade do processo em estudo [31]. No entanto, há casos em que a variabilidade é de caráter vital para a compreensão e análise do problema; nesses casos, pode-se utilizar, por exemplo, a simulação de Monte Carlo para que a variabilidade seja considerada.

Para levar em conta a variabilidade apresentada pelos dados sorológicos, a estimativa da incerteza da idade média de infecção foi feita com o auxílio do Método de Monte Carlo [27]. Para ilustrar as potencialidades do método, incluímos dois exemplos de aplicação, um para a varicela e outro para a hepatite A (Seção 2.5.2).

A equação (2.35) nos permite estimar, uma vez conhecida a função de soroprevalência $S^+(a)$, a força de infecção em função da idade. Sendo $s(a)$ a proporção de indivíduos suscetíveis de idade a , $\int_0^{a_L} s(a) da$ é um termo que se relaciona à passagem de indivíduos suscetíveis para a condição de infectados e que, portanto, determina qual será a idade média de infecção. Assim sendo, a idade média de infecção pode ser definida como [3]

$$\bar{a} = \frac{\int_0^{a_L} a s(a) da}{\int_0^{a_L} s(a) da} ; \quad (2.46)$$

onde a_L é a idade máxima considerada nos cálculos, lembrando que $s(a)$ pode ser tomado como $1 - S^+(a)$, uma vez que são soropositivos os indivíduos infectados e imunes.

2.5.1 Estimativa de incerteza através do Método de Monte Carlo

O ajuste da função de soroprevalência fornece uma estimativa da matriz de covariância V dos parâmetros

$$V = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ \text{cov}(k_1; k_2) & S_{k_2}^2 \end{pmatrix} ; \quad (2.47)$$

onde $s_{k_i}^2$ ($i = 1; 2$) é a variância do parâmetro k_i ($i = 1; 2$) e $cov(k_1; k_2)$ a covariância entre os dois parâmetros. Os parâmetros ajustados serão indicados como $\hat{k}_1$ e $\hat{k}_2$.

Fazendo um estudo com base na propagação de erros [9], nós estimamos a variância da força de infecção, para uma dada idade a , como

$$s_a^2(a) \cong \frac{\left(\frac{\partial \tilde{A}(a; k)}{\partial k_1}\right)^2}{s_{k_1}^2} + \frac{\left(\frac{\partial \tilde{A}(a; k)}{\partial k_2}\right)^2}{s_{k_2}^2} + 2 \frac{\partial \tilde{A}(a; k)}{\partial k_1} \frac{\partial \tilde{A}(a; k)}{\partial k_2} cov(k_1; k_2) \quad (2.48)$$

Por conseguinte, é possível, para uma idade a , estimar um intervalo de confiança padrão de 68% com aproximação normal, equivalente ao intervalo $(\tilde{A}(a) \pm s_a(a))$.

O coeficiente de correlação entre k_1 e k_2 é definido como

$$\rho = \frac{cov(k_1; k_2)}{s_{k_1} s_{k_2}} \quad (2.49)$$

e sempre obedece a $-1 \leq \rho \leq 1$. Se $\rho = 0$, k_1 e k_2 são não-correlacionados, se $\rho > 0$, há uma correlação positiva entre os parâmetros e, se $\rho < 0$, uma correlação negativa.

Tendo uma estimativa da matriz de covariância V do ajuste, podemos gerar aleatoriamente, com base nas distribuições dos parâmetros, pares de valores $(k_1; k_2)$ e calcular a idade média de infecção $\bar{a}$ correspondente.

O algoritmo de Monte Carlo adotado baseia-se na geração de números aleatórios para k_1 e k_2 e subsequente substituição desses valores na equação (2.46) para a idade média de infecção. Foi suposto que tanto k_1 quanto k_2 apresentam distribuição normal com médias $\hat{k}_1$ e $\hat{k}_2$ e desvios padrões s_{k_1} e s_{k_2} , respectivamente. Levando em conta a covariância $cov(k_1; k_2)$, o algoritmo para a geração de pares de valores $(k_1; k_2)$ é o seguinte

$$k_1 = \hat{k}_1 + s_{k_1} \epsilon g_1() \quad (2.50)$$

$$k_2 = \hat{k}_2 + s_{k_2} \left[\rho \epsilon g_1() + \sqrt{1 - \rho^2} \epsilon g_2() \right] \quad (2.51)$$

onde $g_1()$ e $g_2()$ são dois diferentes geradores de números aleatórios gaussianos com

média 0 e variância 1. As rotinas computacionais utilizadas para a geração de números aleatórios estão descritas em Press et al. [49].

Podemos verificar a consistência do algoritmo acima testando algumas possibilidades para ρ : se k_1 e k_2 apresentam uma correlação positiva perfeita ($\rho = 1$), o mesmo gerador de aleatórios $g_1()$ é usado para ambos k_1 e k_2 e o algoritmo para k_2 é $k_2 = \bar{k}_2 + s_{k_2} g_1()$; se k_1 e k_2 apresentam uma correlação negativa perfeita ($\rho = -1$), o mesmo gerador de aleatórios $g_1()$ é adotado para ambos os parâmetros, mas um sinal negativo, relacionado à correlação negativa, aparece no algoritmo para k_2 , sendo $k_2 = \bar{k}_2 - s_{k_2} g_1()$; se ambos os parâmetros não são correlacionados ($\rho = 0$), diferentes geradores de números aleatórios são adotados para cada parâmetro, e os valores para k_1 e k_2 são gerados independentemente, com o algoritmo para k_2 dado por $k_2 = \bar{k}_2 + s_{k_2} g_2()$.

Para comparar dois valores de idades médias, $\bar{a}_1$ e $\bar{a}_2$, com desvios padrões s_{a_1} e s_{a_2} , respectivamente, desenvolvemos um teste estatístico bicaudal simples. Definindo a diferença entre $\bar{a}_1$ e $\bar{a}_2$ como

$$\pm = \bar{a}_1 - \bar{a}_2 \quad ; \quad (2.52)$$

podemos estimar a incerteza de $\pm$ como

$$s_{\pm} = \sqrt{s_{a_1}^2 + s_{a_2}^2} \quad ; \quad (2.53)$$

supondo que $\bar{a}_1$ e $\bar{a}_2$ sejam independentes ou não-correlacionados.

Partindo da hipótese nula de que ambas as idades $\bar{a}_1$ e $\bar{a}_2$ sejam iguais (isto é, $\pm = 0$), podemos testar a hipótese alternativa de que $\bar{a}_1$ e $\bar{a}_2$ sejam diferentes (ou seja, $\pm \neq 0$). Definimos também a variável

$$Z = \frac{\pm}{s_{\pm}} \quad ; \quad (2.54)$$

Admitindo que a variável Z apresente distribuição normal, podemos, por meio de um teste estatístico bicaudal, determinar qual a probabilidade p^α de encontrar

valores superiores a $|jz|$ ou inferiores a $-|jz|$, uma vez que a diferença $\pm$ pode ser tanto positiva quanto negativa. Quanto menor o valor de p^a , tanto menor a probabilidade de $\pm$ ser compatível com zero.

Calculamos p^a como

$$p^a = \int_{-|jz|}^{|jz|} G(y) dy + \int_{|jz|}^{\infty} G(y) dy = 2 \int_{|jz|}^{\infty} G(y) dy \quad ; \quad (2.55)$$

onde $G(y) = \left(\frac{1}{2\pi}\right)^{1/2} e^{-y^2/2}$ é a distribuição gaussiana padrão de uma variável y :

2.5.2 Aplicações para varicela, hepatite A e rubéola

Para demonstrar as potencialidades do método, nós escolhemos duas doenças infecciosas, varicela e hepatite A, com modos de transmissão característicos, que podem ser descritos, de modo simplista, como segue.

A infecção pelo vírus da varicela leva a sintomas como febre e aparecimento de lesões de pele. É um vírus que se transmite por vias aéreas ou por contato direto com o fluido proveniente das lesões. Simplicadamente, podemos dizer que a transmissão da varicela se dá por via direta com contato pessoa-a-pessoa. Por outro lado, a infecção por vírus de hepatite A é adquirida principalmente por via fecal-oral, seja por contato pessoa-a-pessoa, seja por ingestão de água ou comida contaminada [10]. De modo distinto à varicela, a hepatite A apresenta uma via de transmissão fortemente relacionada às condições ambientais, além da via de transmissão intradomiciliar.

Analizamos os dados de soroprevalência para a varicela — a partir de levantamentos realizados em 1992 — em duas comunidades [59, 60]: crianças de São Paulo, uma cidade com cerca de 10 milhões de habitantes na época, 97% dos quais morando na área urbana, e de Caieiras, uma pequena cidade nos arredores de São Paulo, com cerca de 30000 habitantes em 1990, 90% na área urbana. Em Caieiras, crianças vivem tipicamente no domicílio até os 3 anos de idade, quando começam a freqüentar os jardins de infância. Em São Paulo, até os 4 anos de idade, as crianças costumam ...car em creches e berçários e, após essa idade, começam a freqüentar os

Tabela 2.4: Parâmetros de ajuste da função de soroprevalência (equação 2.36) e os valores dos elementos da matriz de covariância para varicela e hepatite A.

	varicela		hepatiteA	
	São Paulo	Caieiras	sem vala	com vala
k_1 (ano ⁻²)	1;59 $\pm$ 0;25	0;235 $\pm$ 0;049	0;0246 $\pm$ 0;0021	0;0478 $\pm$ 0;0046
k_2 (ano ⁻¹)	1;035 $\pm$ 0;090	0;222 $\pm$ 0;056	0;0888 $\pm$ 0;0091	0;160 $\pm$ 0;014
$s_{k_1}^2$ (ano ⁻⁴)	6;070 $\pm$ 10 ⁻²	2;365 $\pm$ 10 ⁻³	4;545 $\pm$ 10 ⁻⁶	2;078 $\pm$ 10 ⁻⁵
$s_{k_2}^2$ (ano ⁻²)	8;013 $\pm$ 10 ⁻³	3;122 $\pm$ 10 ⁻³	8;359 $\pm$ 10 ⁻⁵	1;997 $\pm$ 10 ⁻⁴
cov(k_1 ; k_2)	2;164 $\pm$ 10 ⁻²	2;502 $\pm$ 10 ⁻³	1;659 $\pm$ 10 ⁻⁵	5;747 $\pm$ 10 ⁻⁵
$\frac{1}{2}$	0,981	0,921	0,851	0,892

jardins de infância. Assim, nestas duas comunidades, as crianças apresentam um comportamento social diferente [59].

Ajustamos curvas de soroprevalência, de acordo com a expressão (2.36), e, com o auxílio do modelo catalítico (equação (2.35)), estimamos a força de infecção natural, como se observa nas Figura 2.7, juntamente com a aproximação gaussiana para o intervalo de confiança de 68%. Os parâmetros de ajuste da função de soroprevalência estão mostrados na Tabela 2.4. Neste caso, os ajustes foram feitos com o método de Gauss-Marquardt [9, 16, 54] —chamado por Press et al. [49] de método de Levenberg-Marquardt —, um método de mínimos quadrados não-linear, para ser coerente com os resultados apresentados nas referências [1, 60]. Um teste nos permitiu verificar que obtivemos resultados compatíveis com os que seriam obtidos através do método de máxima verossimilhança (Apêndice A).

Para Caieiras, obtivemos uma idade média de $\bar{\alpha} = (4;07 \pm 0;47)$ anos e, para São Paulo, $\bar{\alpha} = (1;940 \pm 0;083)$ anos. Para estimar as incertezas, foram gerados 10000 pares de valores $(k_1; k_2)$, de acordo com o algoritmo dado pelas expressões (2.50) e (2.51). Para cada par $(k_1; k_2)$, calculamos um valor $\bar{\alpha}$. Os desvios padrões das distribuições dos valores $\bar{\alpha}$ foram tomados como estimativas de incerteza. Como

Figura 2.7: Dados de soroprevalência para varicela (Yu et al. [59, 60]) em São Paulo (a) e em Caieiras (b) com as curvas ajustadas para $S^+(a)$, além das curvas correspondentes de força de infecção (c), obtidas através do modelo catalítico. As linhas pontilhadas delimitam um intervalo de confiança de 68% para $S^+(a)$.

Tabela 2.5: Resultados das simulações para a idade média de infecção e parâmetros do teste bicaudal.

	varicela		hepatite A	
	São Paulo	Caieiras	sem vala	com vala
$\bar{a}$ (anos)	1;940 $\pm$ 0;083	4;07 $\pm$ 0;47	11;90 $\pm$ 0;59	8;61 $\pm$ 0;36
jzj	4,46		4,76	
p	$8;2 \times 10^{-6}$		$1;9 \times 10^{-6}$	

podemos notar, a incerteza relativa é maior para Caieiras quando comparada a São Paulo, o que está diretamente relacionado à maior dispersão para $\bar{a}$, observada na Figura 2.7(c). Comparando os valores de $\bar{a}$ obtidos para Caieiras e São Paulo, temos, como pode ser observado na Tabela 2.5, $jzj = 4,46$ e, por conseguinte, de acordo com a metodologia apresentada na seção anterior, $p^a = 8;2 \times 10^{-6}$. Assim, para um nível de significância de 1%, podemos concluir que esses dois valores são distintos.

A queda observada na curva de soroprevalência de São Paulo, em torno dos 4 anos de idade deve-se provavelmente a uma mistura, na amostra, de crianças que já freqüentavam o ambiente escolar com crianças procedentes do ambiente domiciliar [60]. Contudo, não procedemos, neste trabalho, a uma análise que privilegiasse um ajuste mais adequado para $S^+(a)$ — o que está feito na referência [60] —, já que o nosso interesse é ilustrar a utilização do método de estimativa de incerteza e o ajuste apresentado para os dados de São Paulo pode ser entendido como uma primeira aproximação.

O algoritmo de Monte Carlo foi também aplicado aos dados obtidos de um levantamento de soroprevalência de hepatite A em Duque de Caxias, Rio de Janeiro, como parte do Programa de Descontaminação da Baía da Guanabara [2, 52]. A amostra de dados foi dividida em duas categorias de acordo com a presença ou ausência de

vala negra (esgoto a céu aberto) nas proximidades do domicílio e, para estas duas categorias, estimamos a idade média de infecção e sua incerteza. As curvas para $I(a)$ relativas a esses dados estão apresentadas na Figura 2.8 e os parâmetros de ajuste da função de soroprevalência estão na Tabela 2.4.

Figura 2.8: Força de infecção em função da idade para a hepatite A, referente ao levantamento sorológico feito em Duque de Caxias (Almeida et al. [2]). São mostradas as curvas para as duas categorias analisadas, com e sem a presença de vala nas proximidades dos domicílios. As linhas pontilhadas indicam o intervalo de confiança de 68% para $I(a)$.

No caso em que não há vala negra nos arredores, a idade média é $\bar{a} = (11; 90 \pm 0; 59)$ anos, ao passo que, para a situação com vala negra, temos $\bar{a} = (8; 61 \pm 0; 36)$ anos. Neste caso, como podemos ver na Tabela 2.5, obtivemos $jzj = 4; 76$ e $p^a = 1; 9 \pm 10^{-6}$. Podemos concluir que estes dois valores de idade de infecção são distintos, o que reflete provavelmente as diferenças nas condições sanitárias. Portanto, melhorias nas condições sanitárias devem levar a mudanças na idade média

de infecção, o que significa que $\bar{\alpha}$ aparenta ser um parâmetro adequado para verificar tais mudanças.

Os levantamentos sorológicos de varicela e hepatite A são estudos transversais, ou seja, indivíduos pertencentes a estratos etários diferentes foram amostrados em uma determinada época. Este tipo de estudo está sujeito a variações sazonais — como, por exemplo, a ocorrência de uma epidemia — que podem afetar de modo desigual o perfil sorológico de indivíduos pertencentes a esta ou àquela faixa etária, e a outros fatores, como foi o caso da amostra para varicela, em que as crianças amostradas com idades em torno de 4 anos provinham de situações diferentes; além disso, a história pregressa de exposição do indivíduo (por ter habitado em outra região, por exemplo) ao agente infeccioso pode influenciar o resultado da soroprevalência.

2.6 Comentários finais do Capítulo 2

A definição adotada para a força de infecção, equação (2.5), é diferente da definição

$$\beta(a) = \frac{\int_0^{\infty} da^0 \bar{\alpha}(a; a^0) I(a^0) da^0}{\int_0^{\infty} N(a^0) da^0} = \frac{1}{N} \int_0^{\infty} \bar{\alpha}(a; a^0) I(a^0) da^0 ; \quad (2.56)$$

adotada em outros trabalhos. Uma explicação para a divisão pelo tamanho da população total, N , é tornar a força de infecção independente do tamanho da população; essa suposição é, conforme Schuette e Hethcote [50], consistente com vários estudos em que se demonstrou que a taxa de contatos é aproximadamente independente do tamanho da população. McLean e Anderson [45] argumentam que a inclusão do tamanho total da população no denominador da expressão (2.56) representa a hipótese de que a força de infecção não é afetada pelo crescimento da população. A definição que adotamos (equação 2.5) também faz com que o resultado para $\beta(a)$ não dependa explicitamente de N , além de ser mais plausível por depender da fração de infectados com idade a^0 , $\frac{I(a^0)}{N(a^0)}$, e não de um termo do tipo $\frac{I(a^0)}{N}$, difícil de ser interpretado. No entanto, deve-se observar que a taxa de contatos potencialmente infectantes $\bar{\alpha}(a; a^0)$ pode depender da densidade populacional (número de indivíduos

por unidade de área), do tamanho da população, e também de fatores ambientais e climáticos, como já mencionamos no Capítulo 1.

Consideramos que, para doenças infecciosas de transmissão direta, a simetria que deve ser respeitada é a do número de contatos entre suscetíveis e infectados (expressão 2.19), o que não corresponde a uma simetria do tipo $\bar{\pi}(a; a^0) = \bar{\pi}(a^0; a)$ (proposta, por exemplo, por Anderson e May [5, p. 175], entre outros).

Analizamos os dados de soroprevalência, como descrito na seção 2.4.1, de modo paramétrico através do método de máxima verossimilhança. O passo seguinte foi estimar a força de infecção através do modelo catalítico. Na literatura, encontramos outros métodos de análise estatística para dados de prevalência e incidência. Por exemplo, Struchiner et al. [52] estimaram taxas de incidência a partir de dados de prevalência tanto parametricamente através de uma função de sobrevivência do tipo Weibull, quanto não parametricamente através de máxima verossimilhança e “splines” monotônicas. Também não podemos deixar de mencionar o estudo estatístico sobre incidência e prevalência em função da idade realizado por Keiding [33].

Dos resultados que obtivemos para a idade média de infecção da varicela nas duas comunidades estudadas, podemos observar que diferentes idades médias de infecção estão relacionadas a diferentes padrões de interação entre as crianças. E as simulações para a hepatite A nos forneceram informações que nos permitem concluir que diferenças nas condições sanitárias estão associadas a idades de infecção distintas, na comunidade analisada.

Os exemplos apresentados na Seção 2.5 têm um caráter didático, uma vez que nossa intenção é demonstrar as potencialidades do método de Monte Carlo na estimativa da incerteza da idade média de infecção. Qualitativamente, seria de se esperar que, a priori, diferentes padrões de transmissão de doenças levassem a diferentes idades médias, mas a quantificação da incerteza da idade média de infecção é uma informação que nos habilita a comparar valores com mais embasamento.

A técnica de propagação de erros (Seção 2.5) foi utilizada para se estimar a incerteza da força de infecção. Poderíamos também, através de propagação de erros, estimar a incerteza na idade média de infecção, uma vez que esta é também uma função do vetor de parâmetros k . No entanto, teríamos de avaliar numericamente não apenas as integrais da equação (2.46) mas também derivadas parciais (como as encontradas na expressão (2.48)).

Embora tenhamos desenvolvido uma simulação de Monte Carlo para o caso específico em que os parâmetros são estimados através da função de soroprevalência (2.36), o algoritmo apresentado pode também ser aplicado a outras funções. O método de Monte Carlo também pode ser utilizado em conjunto com modelos epidêmicos para avaliar as incertezas de outras variáveis epidemiológicas, desde que se tenha informações sobre as distribuições estatísticas de tais variáveis.

O cálculo para o limiar da solução da equação integral é uma ferramenta interessante para se verificar a acurácia da solução numérica de $\mathcal{I}_c(a)$. Além disso, é, por si só, um mecanismo que permite encontrar qual a cobertura vacinal crítica para se controlar uma endemia.

Os resultados encontrados para os três esquemas de vacinação analisados na Seção 2.4 demonstram que o modelo apresentado, apesar de suas limitações — sobretudo para altas coberturas vacinais —, produz resultados que podem ser úteis na avaliação dos possíveis impactos de uma política pública de controle de doenças infecciosas por meio de vacinação.

Capítulo 3

Aspectos Espaciais

3.1 Desenvolvimento matemático

Neste capítulo, analisamos o caso em que a força de infecção apresenta, além da dependência etária, também uma dependência espacial. Por simplicidade, a análise se restringiu ao caso unidimensional para a variável posição no espaço, o que é equivalente a analisar a propagação de uma doença infecciosa em uma estrada. Cabe lembrar que, em relação ao aspecto temporal, está se considerando estado estacionário.

Na cidade de Guaratinguetá, no ano 2000, ocorreu uma epidemia de rubéola, que teve seu início em uma universidade local. Alguns dias após o surgimento dos primeiros casos, foram notificados casos de rubéola em cidades vizinhas. Uma rodovia de grande porte é a principal via que conecta Guaratinguetá às cidades vizinhas e à capital paulista, onde também foram notificados casos de rubéola poucas semanas depois. É bem provável que os casos mencionados de rubéola nas várias cidades estejam relacionados, ainda que a inter-relação não tenha sido comprovada. Assim, este é um exemplo, dentre muitos que podem ser citados, que ilustra o

espalhamento espacial de uma doença infecciosa e que, por conseguinte, motiva o estudo do aspecto espacial na transmissão de infecções. Um panorama dos estudos de distribuição espacial de doenças infecciosas pode ser visto no livro *Atlas of Disease Distributions*, de Cliff e Haggett [11].

Um dos trabalhos que motivaram o estudo de variáveis espaciais foi o de Lopez et al. [38], onde foi estudada a propagação de ondas epidêmicas com a inclusão do fator espacial nas taxas de contato, através da análise da força de infecção em função de espaço e tempo.

3.1.1 Dedução da equação integral para $\lambda(a; x)$ a partir de primeiros princípios

A dedução da equação integral para $\lambda(a; x)$ segue os mesmos passos desenvolvidos na dedução da equação integral para $\lambda(a)$ no capítulo anterior. Para que o tratamento matemático seja apresentado de modo completo, a dedução será feita em detalhes.

Seja $\lambda(a; a^0; x; x^0)$ o número de contatos per capita que indivíduos com idades entre a e $a + da$, com posições entre x e $x + dx$, fazem com aqueles indivíduos de idades entre a^0 e $a^0 + da^0$ e localizados entre x^0 e $x^0 + dx^0$, por unidade de tempo e por unidade de distância. Este termo leva em conta a probabilidade de um contato resultar em infecção, caso este se dê entre um indivíduo infectado e outro suscetível.

Sendo $S(a; x) da dx$ o número de suscetíveis com idades entre a e $a + da$ e posições entre x e $x + dx$, o número de contatos que estes suscetíveis fazem com indivíduos entre a^0 e $a^0 + da^0$ e localizados entre x^0 e $x^0 + dx^0$, em um intervalo de tempo Δt , é

$$S(a; x) da dx \lambda(a; a^0; x; x^0) da^0 dx^0 \Delta t \quad ; \quad (3.1)$$

A fração de indivíduos com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$ e localizados entre x^0 e $x^0 + dx^0$ e que são infectados (e considerados infectantes) é dada por

$$\frac{I(a^0; x^0) da^0 dx^0}{N(a^0; x^0) da^0 dx^0} \quad ; \quad (3.2)$$

uma vez que $I(a^0; x^0) da^0 dx^0$ é o número de infectados e $N(a^0; x^0) da^0 dx^0$ é o número total de indivíduos, ambos considerados em relação aos indivíduos com idades entre a^0 e $a^0 + da^0$ e posições entre x^0 e $x^0 + dx^0$. Portanto, dos contatos descritos na expressão (3.1), a fração que se dá com infectados é dada por

$$S(a; x) da dx \sim (a; a^0; x; x^0) da^0 dx^0 \frac{I(a^0; x^0) da^0 dx^0}{N(a^0; x^0) da^0 dx^0} @t \quad ; \quad (3.3)$$

Para obtermos o número total de contatos infectantes feitos pelos suscetíveis (com idades entre a e $a + da$ e localizados entre x e $x + dx$), é necessário integrar a expressão acima em a^0 e x^0 . Assim, a variação no número desses suscetíveis, seja por infecção, por mortalidade ou por vacinação, no intervalo de tempo infinitesimal $@t$, é

$$d[S(a; x) da dx] = \int_0^L \int_0^{a_L} S(a; x) da dx \sim (a; a^0; x; x^0) da^0 dx^0 \frac{I(a^0; x^0) da^0 dx^0}{N(a^0; x^0) da^0 dx^0} @t - \int_0^L \int_0^{a_L} [S(a; x) da dx] @t - v(a) [S(a; x) da dx] @t \quad ; \quad (3.4)$$

sendo μ a taxa de mortalidade, considerada constante neste caso, $v(a)$ a taxa de vacinação, L o tamanho da estrada (isto é, $0 \leq x \leq L$) e expectativa de vida de a_L anos (isto é, $0 \leq a \leq a_L$). Como $@t = @a$, temos

$$\frac{@S(a; x)}{@a} = \int_0^L \int_0^{a_L} S(a; x) da^0 dx^0 \sim (a; a^0; x; x^0) \frac{I(a^0; x^0)}{N(a^0; x^0)} - \int_0^L \int_0^{a_L} S(a; x) da^0 dx^0 - v(a) S(a; x) \quad ; \quad (3.5)$$

A força de infecção dependente de idade e distância pode ser definida como

$$\lambda(a; x) = \int_0^L \int_0^{a_L} da^0 \sim (a; a^0; x; x^0) \frac{I(a^0; x^0)}{N(a^0; x^0)} \quad ; \quad (3.6)$$

uma vez que este é o termo que se refere à transferência de indivíduos do compartimento de suscetíveis para o de infectados.

Adotando um procedimento análogo para os compartimentos de infectados e recuperados, o sistema de equações diferenciais parciais que se obtém é o seguinte

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S(a; x)}{\partial a} &= -\lambda [s(a; x) + 1 + v(a)]S(a; x) \\
\frac{\partial I(a; x)}{\partial a} &= \lambda s(a; x)S(a; x) - (1 + \sigma)I(a; x) \\
\frac{\partial R(a; x)}{\partial a} &= v(a)S(a; x) + \sigma I(a; x) - \mu R(a; x) ;
\end{aligned} \tag{3.7}$$

onde σ é a taxa de recuperação, dada pelo inverso do período infeccioso.

Sendo $N(a; x) = S(a; x) + I(a; x) + R(a; x)$, podemos definir as frações de suscetíveis, infectados e recuperados com idade a e posição x , respectivamente, como

$$s(a; x) = \frac{S(a; x)}{N(a; x)}; \quad i(a; x) = \frac{I(a; x)}{N(a; x)}; \quad r(a; x) = \frac{R(a; x)}{N(a; x)} ; \tag{3.8}$$

com a seguinte relação de vínculo

$$s(a; x) + i(a; x) + r(a; x) = 1 ; \tag{3.9}$$

Da soma das três equações diferenciais parciais (3.7), obtemos uma equação diferencial para $N(a; x)$

$$\frac{\partial N(a; x)}{\partial a} = -\mu N(a; x) ; \tag{3.10}$$

Pela definição (3.8), temos que $S(a; x) = s(a; x)N(a; x)$, ou seja,

$$\frac{\partial S(a; x)}{\partial a} = \frac{\partial}{\partial a}[s(a; x)N(a; x)] \tag{3.11}$$

o que nos permite obter

$$\frac{\partial S(a; x)}{\partial a} = N(a; x)\frac{\partial s(a; x)}{\partial a} + s(a; x)\frac{\partial N(a; x)}{\partial a} ; \tag{3.12}$$

Substituindo (3.10) na equação acima, temos

$$\frac{\partial S(a; x)}{\partial a} = N(a; x)\frac{\partial s(a; x)}{\partial a} - \mu s(a; x)N(a; x) ; \tag{3.13}$$

isto é,

$$\frac{\partial S(a; x)}{\partial a} + \mu S(a; x) = N(a; x)\frac{\partial s(a; x)}{\partial a} ; \tag{3.14}$$

De modo análogo, temos também

$$\frac{\partial I(a; x)}{\partial a} + {}^1 I(a; x) = N(a; x) \frac{\partial i(a; x)}{\partial a} \quad (3.15)$$

e

$$\frac{\partial R(a; x)}{\partial a} + {}^1 R(a; x) = N(a; x) \frac{\partial r(a; x)}{\partial a} \quad ; \quad (3.16)$$

Assim, levando em conta as equações (3.14)-(3.16), o sistema de equações diferenciais parciais (3.7), em termos das frações de suscetíveis, infectados e recuperados, ...ca

$$\begin{aligned} \frac{\partial s(a; x)}{\partial a} &= -\lambda(a; x) s(a; x) + v(a) s(a; x) \\ \frac{\partial i(a; x)}{\partial a} &= \lambda(a; x) s(a; x) - \sigma i(a; x) \\ \frac{\partial r(a; x)}{\partial a} &= v(a) s(a; x) + \sigma i(a; x) \quad ; \end{aligned} \quad (3.17)$$

Integrando a primeira equação do sistema anterior, obtemos como solução

$$s(a; x) = s(0; x) e^{i \int_0^a da^0 [\lambda(a^0; x) - v(a^0)]} \quad ; \quad (3.18)$$

A equação para $i(a; x)$

$$\frac{\partial i(a; x)}{\partial a} + \sigma i(a; x) = \lambda(a; x) s(a; x) \quad (3.19)$$

pode ser resolvida com o auxílio do fator integrante $e^{\sigma a}$, ...cando

$$e^{\sigma a} \frac{\partial i(a; x)}{\partial a} + e^{\sigma a} \sigma i(a; x) = e^{\sigma a} \lambda(a; x) s(a; x) \quad ; \quad (3.20)$$

o que é equivalente a

$$\frac{\partial}{\partial a} [e^{\sigma a} i(a; x)] = e^{\sigma a} \lambda(a; x) s(a; x) \quad ; \quad (3.21)$$

e cuja solução é

$$i(a; x) = e^{-\sigma a} \int_0^a da^0 e^{\sigma a^0} \lambda(a^0; x) s(a^0; x) + i(0; x) \quad ; \quad (3.22)$$

Substituindo a expressão para $s(a; x)$ (equação 3.18), obtemos

$$i(a; x) = \int_0^a da^0 e^{i^-(a; a^0)} \int_0^{a^0} da^0 (a^0; x) s(0; x) e^{i^-(0; a^0) d\frac{3}{4}[\int_0^{a^0} (a^0; x) + v(\frac{3}{4})]} + i(0; x) : \quad (3.23)$$

Em termos da fração de infectados $i(a; x)$, a equação (3.6) para a força de infecção ...ca

$$\int_0^a da^0 (a; x) = \int_0^L dx^0 \int_0^{a^0} da^0 (a; a^0; x; x^0) i(a^0; x^0) : \quad (3.24)$$

Levando em conta que as condições de contorno são tais que $s(0; x) = n(0; x) = 1$ e $i(0; x) = r(0; x) = 0$, e substituindo o resultado para $i(a; x)$ na expressão acima, obtemos a equação integral para $\int_0^a da^0 (a; x)$

$$\int_0^a da^0 (a; x) = \int_0^L dx^0 \int_0^{a^0} da^0 (a; a^0; x; x^0) \int_0^{a^0} da^0 e^{i^-(a^0; a^0)} \int_0^{a^0} da^0 (a^0; x^0) e^{i^-(0; a^0) d\frac{3}{4}[\int_0^{a^0} (a^0; x^0) + v(\frac{3}{4})]} : \quad (3.25)$$

3.2 Simulações

3.2.1 A taxa de contatos $\int_0^a da^0 (a; a^0; x; x^0)$

A taxa de contatos potencialmente infectivos $\int_0^a da^0 (a; a^0; x; x^0)$, definida na Seção 3.1.1, pode ser escrita como o produto de uma função dependente da idade, $\int_0^a da^0 (a; a^0)$, por outra que apresente dependência espacial, $\int_0^a da^0 (x; x^0)$, isto é,

$$\int_0^a da^0 (a; a^0; x; x^0) = \int_0^a da^0 (a; a^0) \int_0^a da^0 (x; x^0) : \quad (3.26)$$

Se considerarmos que um indivíduo situado em uma posição x possa entrar em contato com aqueles que estejam, no máximo, a uma distância x_0 , estaremos definindo $\int_0^a da^0 (x; x^0)$ como

$$\int_0^a da^0 (x; x^0) = \mu(jx \text{ i } x^0 \text{ j i } x_0) ; \quad (3.27)$$

ou seja,

$$s_x(x; x^0) = \begin{cases} \approx 1; & |x - x^0| \leq x_0 \\ \approx 0; & |x - x^0| > x_0 \end{cases} \quad (3.28)$$

Por conseguinte, de acordo com a expressão (3.26), temos

$$s(a; a^0; x; x^0) = \begin{cases} \approx s_a(a; a^0); & |x - x^0| \leq x_0 \\ \approx 0; & |x - x^0| > x_0 \end{cases} \quad (3.29)$$

Podemos interpretar x_0 como semi-largura do alcance de interação, sendo o alcance total dado por $j = 2x_0$.

Se estivermos considerando um domínio para x que corresponda a uma estrada em linha reta, há que se notar a influência das condições de contorno, uma vez que indivíduos situados nos extremos desta estrada (ou próximos a estes) interagirão com um número menor de pessoas, se comparados àqueles na região central.

Para que o fato acima mencionado não influenciasse os resultados das simulações e também para evitar problemas numéricos associados, passamos a adotar uma condição periódica de contorno, equivalente a considerarmos uma estrada circular. Neste caso, a equação integral (3.25) ...ca

$$s(a; x) = \int_{x_0}^{x+x_0} dx^0 \int_0^{a_L} da^0 s(a^0; x; x^0) + \int_0^{a^0} da^0 e^{i \phi(a^0; a^{00})} s(a^{00}; x^0) e^{i \int_0^{a^0} d\phi(a^0; x^0) + \psi(a^0)} \quad (3.30)$$

Para calcularmos $s(a)$ a partir da solução da equação integral para $s(a; x)$ (equação (3.30)), consideramos o termo de transmissão

$$s(a)s(a) = \int_0^L s(a; x)s(a; x)dx \quad (3.31)$$

e $s(a)$, portanto, pode ser estimado por meio da seguinte expressão

$$s(a) = \frac{\int_0^L s(a; x)s(a; x)dx}{\int_0^L s(a; x)dx} \quad (3.32)$$

3.2.2 Simulações: descrição e resultados

Nas simulações, consideramos a taxa de contatos $\beta_a(a; a^0)$ obtida no capítulo anterior, com os parâmetros b_i ($i = 1; 2; 3; 4$) para os dados de rubéola (Tabela 2.3). Para evitar efeitos de escala, adotamos uma estrada de comprimento $L = 1$. Variamos, então, o alcance de interação $j = 2x_0$, mantendo a mesma taxa de contatos per capita $\beta_a(a; a^0)$ e avaliamos o que ocorre com a força de infecção. Além disso, não levamos em conta o efeito da vacinação, isto é, consideramos $v(a) = 0$.

As simulações foram feitas para o alcance total correspondente à estrada toda, ou seja, $j = 1; 0$, e também para alcances equivalentes a 80% da estrada ($j = 0; 8$), metade da estrada ($j = 0; 5$) e 30% do comprimento total ($j = 0; 3$). Os resultados estão mostrados na Figura 3.1. A Figura 3.2 mostra o valor médio $\bar{\beta}_a(a)$, obtido a partir da expressão (3.32), para os alcances considerados, além da curva correspondente ao modelo catalítico, para comparação.

3.3 Discussão do Capítulo 3

Os desenvolvimentos feitos neste capítulo a respeito do fator espacial na força de infecção apresentam um caráter ilustrativo do que poderia ocorrer se a distância de interação entre indivíduos para a transmissão de infecção fosse reduzida, mantendo a mesma taxa de contatos per capita dependente da idade. Cabe lembrar que o modelo é baseado em compartimentos e, portanto, em grupos de indivíduos classificados de acordo com o status em relação à infecção; logo, o termo alcance de interação deve ser entendido como uma propriedade análoga às das interações de campo em Física. Em outras palavras, um indivíduo localizado em uma posição x da estrada mantém a sua localização ao longo do tempo; entretanto, interage com indivíduos localizados entre $x - x_0$ e $x + x_0$ e o que se desloca é a infecção. Outra forma de entender a interação é dizer que um indivíduo na posição x interage com outro(s) indivíduo(s) situado(s) dentro do seu alcance de interação e depois retorna à sua posição inicial x .

Figura 3.1: Simulações para $I(a; x)$ com diferentes alcances: (a) $i = 1; 0$; (b) $i = 0; 8$; (c) $i = 0; 5$; (d) $i = 0; 3$. A unidade arbitrária de distância foi indicada por ud.

Figura 3.2: Resultados para os valores médios $I(a)$, obtidos a partir da equação (3.32), para alcances equivalentes a 100, 80, 50 e 30% da estrada toda. A linha sólida equivale ao resultado obtido com o modelo catalítico.

Um modelo que levasse em conta o deslocamento espacial dos indivíduos apresentaria dificuldades adicionais em relação ao que apresentamos.

Se considerarmos que, para uma estrada circular, $\mathcal{I}_s(a; x) = \mathcal{I}_s(a)$, para qualquer x , teremos

$$\mathcal{I}_s(a) = \int_{x_i}^{x+x_0} dx \int_0^{a_L} da^0 \mathcal{I}_s(a; a^0) \int_0^{a^0} da^{00} e^{i \int_0^{a^0} (a^0 - a^{00})} \mathcal{I}_s(a^{00}) e^{i \int_0^{a^{00}} d\mathcal{I}_s(a^{00})} ; \quad (3.33)$$

ou seja,

$$\mathcal{I}_s(a) = 2x_0 \int_0^{a_L} da^0 \mathcal{I}_s(a; a^0) \int_0^{a^0} da^{00} e^{i \int_0^{a^0} (a^0 - a^{00})} \mathcal{I}_s(a^{00}) e^{i \int_0^{a^{00}} d\mathcal{I}_s(a^{00})} ; \quad (3.34)$$

que é uma expressão análoga à obtida no caso estacionário (Capítulo 2), à exceção do fator $2x_0$, correspondente ao alcance de transmissão da infecção. Quando o alcance total $\mathcal{I}_s = 2x_0$ é equivalente à estrada toda ($L = 1$), reproduzimos a equação integral para a força de infecção no caso estacionário (equação (2.16) com $v(a) = 0$). Foi o que observamos nas simulações: quando $\mathcal{I}_s = 1$, o resultado é idêntico ao que se obteve do modelo catalítico (Figura 2.2) e, à medida em que se reduz o alcance $\mathcal{I}_s$, a força de infecção também diminui.

Resumindo, observamos que, se mantivermos a mesma taxa de contatos per capita $\mathcal{I}_s(a; a^0)$ e diminuirmos $\mathcal{I}_s$, há uma redução na força de infecção; por outro lado, um aumento de $\mathcal{I}_s$ deve levar a um aumento na força de infecção.

Neste capítulo, resolvemos a equação integral para $\mathcal{I}_s(a; x)$ numericamente. Lopez et al.[38] demonstraram, utilizando técnicas de análise funcional, que a solução de uma equação integral para a força de infecção em função das variáveis tempo e distância — portanto, um caso análogo ao que tratamos — existe e é única.

Quanto a desenvolvimentos futuros sobre o tema, podemos deixar uma proposta. Considerando uma comunidade situada em certa posição x^a , com soroprevalência $S^+(a; x^a)$, pode-se estimar a força de infecção natural $\mathcal{I}_{s0}(a; x^a)$. Se se proceder do mesmo modo para comunidades vizinhas a esta, ter-se-á um perfil da força de infecção natural em idade e espaço, ou seja, $\mathcal{I}_{s0}(a; x)$, diretamente relacionado aos

dados epidemiológicos. Isso possibilitaria, de modo análogo aos passos das simulações do Capítulo 2, estimar $\bar{\pi}(a; a^0; x; x^0)$, sem limitar, a priori, a função $\bar{\pi}_x(x; x^0)$ como foi feito na expressão (3.28). A posição x representaria, então, a localização da comunidade que apresenta soroprevalência $S^+(a; x)$: Para que esse procedimento seja levado a cabo satisfatoriamente, será necessário resolver o problema de suficiência dos dados, encontrando um conjunto de dados que possibilite tal aplicação. Esse tratamento pode ser estendido para o caso de duas dimensões, onde a posição seria dada por um vetor $\vec{x}$, mas que guardaria as mesmas propriedades básicas do tratamento para o caso unidimensional.

Capítulo 4

Aspectos Temporais

4.1 Introdução

No Capítulo 2, referimo-nos ao estado estacionário como aquele que se atinge após um tempo longo sob determinadas condições epidemiológicas. Logo, uma das motivações do estudo da dependência temporal na força de infecção — simbolizada por $\beta(a; t)$, onde a representa a idade e t o tempo — é a de verificar se, para tempos longos, reproduzimos a força de infecção dependente da idade, $\beta(a)$, ou, em outras palavras, se $\beta(a)$ é um atrator.

Para tanto, é necessário resolver o sistema de equações diferenciais para o modelo SIR com dependência etária e temporal, dado por

$$\begin{aligned}\frac{\partial S(a; t)}{\partial a} + \frac{\partial S(a; t)}{\partial t} &= -[\lambda(a; t) + \nu(a; t) + 1]S(a; t) \\ \frac{\partial I(a; t)}{\partial a} + \frac{\partial I(a; t)}{\partial t} &= \beta(a; t)S(a; t) - (\gamma + 1)I(a; t) \\ \frac{\partial R(a; t)}{\partial a} + \frac{\partial R(a; t)}{\partial t} &= \nu(a; t)S(a; t) + \gamma I(a; t) - 1R(a; t)\end{aligned}\tag{4.1}$$

e que descreve a dinâmica da população de indivíduos classificados nos compartimentos de suscetíveis, infectados e recuperados. O número de suscetíveis, in-

fectados e recuperados são representados, respectivamente, por $S(a; t)$, $I(a; t)$ e $R(a; t)$ e o número total de indivíduos com idades entre a e $a + da$ no tempo t é $N(a; t) = S(a; t) + I(a; t) + R(a; t)$. Nas equações acima, $v(a; t)$ é a taxa de vacinação em função do tempo e da idade, ρ a taxa de recuperação e μ a taxa de mortalidade e a definição para a força de infecção, de modo análogo ao que se obteve nas deduções dos capítulos anteriores, é

$$\lambda(a; t) = \int_0^{a_L} da^0 \lambda(a; a^0) \frac{I(a^0; t)}{N(a^0; t)} \quad (4.2)$$

O sistema de equações diferenciais obtido para o caso estacionário (equação 2.6) é um caso particular do sistema (4.1), quando as derivadas parciais em relação ao tempo são desconsideradas.

Seguindo a abordagem utilizada nos capítulos anteriores, devemos, então, deduzir uma equação integral para $\lambda(a; t)$, a ser resolvida através de métodos numéricos. É importante citarmos que Gay et al. [21] propuseram — em analogia a uma abordagem apresentada por Diekmann et al. [15] — uma equação integral para $\lambda(a; t)$

$$\lambda(a; t) = \int_0^{a_L} \int_0^{a_L} A(a; a^0; \zeta) \lambda(a^0; t - \zeta) s(a^0; t - \zeta) da^0 d\zeta \quad (4.3)$$

onde $A(a; a^0; \zeta)$ denota a infectividade de uma pessoa (sic) de idade a^0 quando infectada um tempo ζ antes em relação a um suscetível de idade a e $s(a; t)$ é a proporção de pessoas de idade a que são suscetíveis no tempo t . Apesar da equação integral (4.3) ser uma proposta interessante de equação para $\lambda(a; t)$, não é totalmente equivalente à equação que deduzimos na próxima seção.

Na literatura, entre os trabalhos que estudaram o aspecto temporal com algum detalhe, podemos citar os de Inaba [30] e Greenhalgh [22].

4.2 Equação integral para $\psi(a; t)$

Para resolver o sistema de equações (4.1), utilizamos o método das características, como proposto por Trucco [53] na resolução da equação de Von Foerster.

Da soma das três equações diferenciais (4.1), obtemos

$$\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} N(a; t) = -1 N(a; t) \quad (4.4)$$

Podemos definir as frações de suscetíveis, infectados e recuperados com idade a , no tempo t , como

$$s(a; t) = \frac{S(a; t)}{N(a; t)}; \quad i(a; t) = \frac{I(a; t)}{N(a; t)}; \quad r(a; t) = \frac{R(a; t)}{N(a; t)} \quad (4.5)$$

de tal modo que $s(a; t) + i(a; t) + r(a; t) = 1$.

Assim, temos que $S(a; t) = s(a; t)N(a; t)$ e, portanto,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} S(a; t) &= \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} [s(a; t)N(a; t)] = \\ &= N(a; t) \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} s(a; t) + s(a; t) \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} N(a; t) \end{aligned} \quad (4.6)$$

e, com o auxílio da equação (4.4), obtemos

$$\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} S(a; t) + 1 S(a; t) = N(a; t) \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} s(a; t) \quad (4.7)$$

De modo análogo para $i(a; t)$ e $r(a; t)$, temos

$$\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} I(a; t) + 1 I(a; t) = N(a; t) \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} i(a; t) \quad (4.8)$$

e

$$\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} R(a; t) + 1 R(a; t) = N(a; t) \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} r(a; t) \quad (4.9)$$

Levando em conta as equações (4.7), (4.8) e (4.9), o sistema de equações diferenciais (4.1) ...ca

$$\frac{\partial s(a; t)}{\partial a} + \frac{\partial s(a; t)}{\partial t} = -[\lambda(a; t) + v(a; t)] s(a; t) \quad (4.10)$$

$$\frac{\partial i(a; t)}{\partial a} + \frac{\partial i(a; t)}{\partial t} = \lambda(a; t) s(a; t) - \sigma i(a; t) \quad (4.11)$$

$$\frac{\partial r(a; t)}{\partial a} + \frac{\partial r(a; t)}{\partial t} = v(a; t) s(a; t) + \sigma i(a; t) \quad (4.12)$$

As condições de contorno do problema são tais que, na idade $a = 0$, temos

$$s(0; t) = 1 \quad i(0; t) = 0 \quad r(0; t) = 0 \quad ; \quad t \geq 0$$

e, no tempo $t = 0$,

$$s(a; 0) = \hat{A}_s(a) \quad i(a; 0) = \hat{A}_i(a) \quad r(a; 0) = \hat{A}_r(a) \quad ; \quad 0 \leq a \leq a_L$$

com $\hat{A}_s(a) + \hat{A}_i(a) + \hat{A}_r(a) = 1$.

Uma mudança de variáveis que pode ser feita [53] é a seguinte:

$$\begin{aligned} \eta &= a + t \\ \tau &= t \end{aligned}$$

Com essa mudança de variáveis, temos:

$$\begin{aligned} s(a; t) &= s(\eta + \tau; \tau) = s^0(\eta; \tau) \\ i(a; t) &= i(\eta + \tau; \tau) = i^0(\eta; \tau) \\ r(a; t) &= r(\eta + \tau; \tau) = r^0(\eta; \tau) \\ \lambda(a; t) &= \lambda(\eta + \tau; \tau) = \lambda^0(\eta; \tau) \\ v(a; t) &= v(\eta + \tau; \tau) = v^0(\eta; \tau) \end{aligned}$$

Também temos que $(\partial/\partial a + \partial/\partial t) = \partial/\partial \eta$. Portanto, no caso da equação (4.10), com as substituições acima, ...camos com

$$\frac{\partial}{\partial \tau} \ln s^0(\eta; \tau) = - \int_0^{\lambda^0(\eta; \tau)} [\lambda^0(\eta; x) + v^0(\eta; x)] dx \quad ; \quad (4.13)$$

cujas soluções podem ser escritas de forma genérica como

$$\ln s^0(\eta; \tau) = - \int_p^{\lambda^0(\eta; \tau)} [\lambda^0(\eta; x) + v^0(\eta; x)] dx + f(\eta) \quad ; \quad (4.14)$$

onde p e $f(\eta)$ são valores relacionados às condições de contorno do problema, dadas por

$$\text{para } \eta > 0: \quad f(\eta) = \ln s^0(\eta; 0); \quad p = 0 \quad (4.15)$$

$$\text{para } \eta < 0: \quad f(\eta) = \ln s^0(\eta; i(\eta)); \quad p = i(\eta) \quad ; \quad (4.16)$$

Assim, para os casos em que $\tau > 0$ ($a > t$) ou $\tau < 0$ ($a < t$), temos as soluções abaixo:

$$\tau > 0: s^0(\tau; \cdot) = s^0(\tau; 0) \exp \int_0^{\tau} [s^0(\tau; x) + v^0(\tau; x)] dx \quad (4.17)$$

$$\tau < 0: s^0(\tau; \cdot) = s^0(\tau; i \tau) \exp \int_{i \tau}^{\tau} [s^0(\tau; x) + v^0(\tau; x)] dx : \quad (4.18)$$

Reescrevendo as equações (4.17) e (4.18) em termos de a e t :

$$a > t: s(a; t) = s(a; t; 0) \exp \int_0^t [s(a; t + x; x) + v(a; t + x; x)] dx \quad (4.19)$$

$$\begin{aligned} t > a: s(a; t) &= s(0; t; a) \exp \int_{t-a}^t [s(a; t + x; x) + v(a; t + x; x)] dx = \\ &= s(0; t; a) \exp \int_0^a [s(z; z; a + t) + v(z; z; a + t)] dz : \end{aligned} \quad (4.20)$$

A equação (4.11)

$$\frac{\partial}{\partial a} i(a; t) + \frac{\partial}{\partial t} i(a; t) = s(a; t) s(a; t) \quad (4.21)$$

pode ser reescrita, com a mudança de variáveis, ...cando da seguinte forma

$$\frac{\partial}{\partial \tau} i^0(\tau; \cdot) + \frac{\partial}{\partial \tau} i^0(\tau; \cdot) = s^0(\tau; \cdot) s^0(\tau; \cdot) ; \quad (4.22)$$

cujas soluções são

$$i^0(\tau; \cdot) = e^{\int_0^{\tau} q ds} \int_0^{\tau} dx s^0(\tau; x) s^0(\tau; x) e^{\int_0^x q ds} + g(\tau) ; \quad (4.23)$$

onde q e $g(\tau)$ dependem das condições de contorno:

$$\text{para } \tau > 0: g(\tau) = i^0(\tau; 0); \quad q = 0 \quad (4.24)$$

$$\text{para } \tau < 0: g(\tau) = i^0(\tau; i \tau); \quad q = i \tau : \quad (4.25)$$

seja $v(a)$, nós temos

$$\lim_{t \rightarrow \infty} s(a; t) = \int_0^{a_L} da^0 \bar{v}(a; a^0) \int_0^{a^0} da^{00} e^{i \int_{a^{00}}^{a^0} (\bar{v}(s) - \mu(s)) ds} s(a^{00}) e^{i \int_0^{a^{00}} [\bar{v}(s) + v(s)] ds} : \quad (4.31)$$

e podemos notar que esta expressão é idêntica à equação integral (2.16) para o estado estacionário, ou seja,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} s(a; t) = s(a) : \quad (4.32)$$

4.2.1 Simulações para $s(a; t)$

Nas simulações, consideramos a taxa per capita de contatos potencialmente infectantes $\bar{v}(a; a^0)$ dada pela equação (2.28), com os parâmetros da Tabela 2.3. Também consideramos uma taxa de recuperação $\mu = 26;0 \text{ ano}^{-1}$ e uma taxa de mortalidade $\nu = 0;017 \text{ ano}^{-1}$.

Os cálculos foram feitos a partir de matrizes para $s(a; t)$ com elementos igualmente espaçados em tempo e idade (espaçamento de 1 ano) e cujos elementos foram determinadas através de um processo iterativo com convergência análoga à adotada no Capítulo 2, dada pela convergência da norma uniforme, mas com critério de convergência absoluta

$$\sup_{a; t} |j_{s, m+1}(a; t) - j_{s, m}(a; t)|_g < \epsilon_{\text{abs}} \quad (4.33)$$

onde $j_{s, m}(a; t)$ é a solução da equação integral na m -ésima iteração. Adotamos $\epsilon_{\text{abs}} = 10^{-3}$.

Fizemos quatro séries de simulações:

1. Sem considerar o efeito da vacinação, e tomando, no tempo $t = 0$, uma população totalmente suscetível, exceto por uma proporção p_i de infectados, com idades entre 40 e 45 anos. Consideramos $p_i = 10^{-5}$ (1 infectado para cada 100.000 habitantes), ou seja, a condição de contorno para $t = 0$ foi dada por

$$s(a; 0) = \begin{cases} \approx 1 & \text{para } p_i; \quad 40 \leq a \leq 45 \\ \approx 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
 i(a; 0) &= \begin{cases} \sum_{i=1}^8 p_i; & 40 \leq a \leq 45 \\ \geq 0; & \text{caso contrário.} \end{cases} \\
 r(a; 0) &= 0; \text{ para qualquer idade.}
 \end{aligned}$$

Como podemos observar nas Figuras 4.1 e 4.2, nos tempos iniciais há um aumento abrupto da força de infecção, seguido de sucessivas oscilações ao longo do tempo, até que se alcance uma situação estável. Aproximadamente a partir do tempo $t = 40$ anos, a curva de força de infecção em relação à idade $\beta(a)$ estabiliza e é idêntica à que se obtém no estado estacionário (Figura 4.3, para $t = 60$ anos). Essa situação de estabilidade pode ser interpretada como um estado de equilíbrio endêmico.

2. Estendemos os cálculos da simulação 1, incluindo o efeito da vacinação, para cobertura vacinal $p_v = 0; 70$, com intervalo de vacinação de 1 a 2 anos de idade, a partir de um tempo $t_v = 40$ anos, quando a força de infecção já é estável com o tempo.

Notamos que, a partir do tempo t_v , quando a vacinação é incluída, há uma queda abrupta na força de infecção (Figura 4.4 e 4.5), interrompida, após cerca de 10 anos, por um surto epidêmico, ao qual se sucedem outros, sendo o novo estado de equilíbrio atingido cerca de 60 anos (a expectativa de vida considerada) após a introdução da vacina. Esse estado de equilíbrio é idêntico, se observarmos $\beta(a)$ para $t = 100$ anos (Figura 4.6), ao que se observa no caso estacionário para $p_v = 0; 70$ e vacinação de 1 a 2 anos.

3. Mantendo as mesmas condições das simulações 1 e 2, para cobertura vacinal de 70%, com a importação de casos infectados. A inclusão de casos importados foi feita de modo semelhante ao adotado por Van der Heijden et al. [28], sendo que adicionamos um termo $n_{imp}(a; t)$ (a proporção de infectados importados com idade a no tempo t) à equação diferencial (4.11) para os infectados e subtraímos $n_{imp}(a; t)$ da equação (4.12) para os recuperados, não alterando,

Figura 4.1: Simulações para $I(a, t)$ sem considerar o efeito da vacina: (a) nota-se o crescimento inicial em $I(a, t)$ para tempos próximos a zero; (b) após cerca de 40 anos, atinge-se uma situação de equilíbrio estável. No gráfico (b), a escala de tempo inicia-se em $t = 5$ anos.

Figura 4.2: Perfil da força de infecção em função do tempo, $I(t)$, para a idade fixa em $a = 8$ anos.

deste modo, o tamanho total da população. Consideramos

$$n_{\text{imp}}(a; t) = \begin{cases} p_{\text{imp}} & a_1^a \cdot a < a_2^a; \quad t_1^a \cdot t < t_2^a \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (4.34)$$

com $a_1^a = 40$ anos, $a_2^a = 45$ anos, $t_1^a = 100$ anos e $t_2^a = 102$ anos. Para as simulações com $p_{\text{imp}} = 10^{-5}$ (1 caso importado para cada 100.000 habitantes), não se nota, na Figura 4.7, nenhum efeito aparente. No entanto, para $p_{\text{imp}} = 10^{-3}$ (1 infectado importado para cada 1000 habitantes), a importação de infectados perturba o estado de equilíbrio (Figura 4.8), gerando oscilações na força de infecção, que tende, provavelmente, após alguns anos, a retornar ao equilíbrio. Vale lembrar que a vacinação continua a ser aplicada como programa de rotina para o intervalo de 1 a 2 anos de idade e que a importação

Figura 4.3: Força de infecção em função da idade, $I(a)$, para $t = 60$ anos. A linha pontilhada mostra o resultado do modelo catalítico.

de infectados ocorre apenas entre t_1^a e t_2^a .

4. Mantendo-se as mesmas condições das simulações 1 e 2, mas para cobertura vacinal de 80% e vacinação de 1 a 2 anos. Observamos que há uma queda abrupta na força de infecção após a introdução da vacina em $t_v = 40$ anos e, depois de um pico epidêmico mais intenso após $t = 50$ anos, logo a força de infecção tende a valores nulos (Figuras 4.9 e 4.10).

A importação de casos infectados, seguindo o procedimento da simulação 3, para $p_{imp} = 10^{-5}$, não apresenta efeitos notáveis se observamos na escala principal da Figura 4.10. Mudando a escala do gráfico (lupa da Figura 4.10), observamos que o efeito da importação de infectados é mínimo, devendo-se o aumento na força de infecção, provavelmente, à própria importação.

Figura 4.4: Simulação para $I(a; t)$ considerando o efeito da vacina, com cobertura vacinal de 70%, no intervalo etário de 1 a 2 anos, a partir do tempo $t_v = 40$ anos. A escala de tempo do gráfico inicia-se no tempo $t = 5$ anos.

Figura 4.5: Força de infecção em função do tempo, $I(t)$, para a idade média em $a = 8$ anos. A vacinação foi incluída a partir de $t_v = 40$ anos.

Figura 4.6: Força de infecção em função da idade (linha sólida), $I_s(a)$, para $t = 100$ anos. A linha pontilhada mostra o resultado para o modelo catalítico e a linha tracejada o resultado para a simulação feita para o estado estacionário (Figura 2.5).

Figura 4.7: Força de infecção em função do tempo, $I(t)$, para a idade $\dots$ em $a = 8$ anos. Estão indicados o instante em que se iniciou a vacinação (cobertura vacinal de 70%) e o momento em que foram inseridos infectados ($p_{imp} = 10^{-5}$), via importação.

Figura 4.8: Força de infecção em função do tempo, $I(t)$, para a idade $\dots$ em $a = 8$ anos. Estão indicados o instante em que se iniciou a vacinação (cobertura vacinal de 70%) e o momento em que foram inseridos infectados ($p_{imp} = 10^{-3}$), via importação.

Figura 4.9: Simulações para $I(a, t)$ considerando o efeito da vacina, com cobertura vacinal de 80%, a partir do tempo $t_v = 40$ anos e importação de infectados com $p_{imp} = 10^{-5}$ (detalhes no texto). A escala de tempo do gráfico inicia-se no tempo $t = 5$ anos.

Figura 4.10: Força de infecção em função do tempo, $I(t)$, para a idade $a = 8$ anos. Estão indicados o instante em que se iniciou a vacinação (cobertura vacinal de 80%) e, na lupa em detalhe, o momento em que foram inseridos infectados, via importação, com $p_{\text{imp}} = 10^{-5}$.

Com o aumento do número de casos importados para $p_{\text{imp}} = 10^{-3}$ (Figura 4.11), observamos que surge uma epidemia entre os tempos t_1^a e t_2^a , que desaparece após t_2^a . Esta epidemia também deve estar relacionada, principalmente, à própria importação de casos importados, já que essa situação (para $p_v = 0,80$) corresponde, de acordo com os resultados do Capítulo 2, a um caso em que o número de suscetíveis na população é pequeno o suficiente para não possibilitar a propagação da infecção.

Figura 4.11: Força de infecção em função do tempo, $I(t)$, para a idade $a = 8$ anos. Estão indicados o instante em que se iniciou a vacinação (cobertura vacinal de 80%) e o momento em que foram inseridos infectados, via importação, com $p_{imp} = 10^{-3}$.

4.3 Discussão do Capítulo 4

Mostramos, neste capítulo, que, através de uma equação integral para $\mathcal{I}_a(t)$, solucionada numericamente, podemos reproduzir, para tempos longos, o que se observa no caso estacionário para $\mathcal{I}_a$. Os efeitos observados após a inclusão ou de vacinação ou de casos importados têm um caráter qualitativo na abordagem que apresentamos.

A equação integral para $\mathcal{I}_a(t)$ foi resolvida numericamente através de um método iterativo. Devemos esclarecer, no entanto, que ainda não foram demonstradas matematicamente a existência e a unicidade da solução. Além disso, é interessante verificar qual o erro numérico para o método iterativo com critério de convergência dado por (4.33).

Alterações em alguns dos parâmetros, como a duração do período infeccioso, e a inclusão de novos elementos, como, por exemplo, a perda, após um período de tempo, da imunidade adquirida por vacinação ou infecção natural — no modelo consideramos que a imunidade adquirida dura a vida toda — abrem novas perspectivas de estudos envolvendo simulações com $\mathcal{I}_a(t)$.

Além disso, pode-se avaliar se o modelo reproduz, de modo quantitativo, surtos epidêmicos observados alguns anos após a introdução de esquemas de vacinação.

Capítulo 5

Discussão Final e Conclusão

A dinâmica de transmissão de doenças infecciosas apresenta características multi-paramétricas, algumas das quais mencionadas no capítulo introdutório e ao longo da tese. Assim, fatores ambientais e climáticos, sócio-econômicos, demográficos e imunológicos, entre outros, atuando conjuntamente, influenciam a epidemiologia da doença. Elaborar modelos que contemplem todas as variáveis e reproduzam o que se observa em dados epidemiológicos envolve uma árdua tarefa de discernir quais fatores desempenham papéis essenciais e quais têm influência secundária na transmissão de infecções. Se os “ingredientes” do modelo forem dosados de forma inadequada, pode-se até reproduzir o que se observa nos dados, sem contudo revelar os atributos que, de fato, originaram tais dados.

Modelos de formulação simples apresentam a vantagem de permitir que se consiga verificar quais dentre os componentes considerados podem ou não ser fundamentais para a dinâmica de transmissão. O modelo de compartimentos SIR (suscetível–infectado–recuperado) adotado nesta tese parece incorporar, apesar de suas limitações, elementos que traduzem uma parcela significativa do que se observa no cenário epidemiológico. E devemos lembrar que o principal fundamento do modelo de compartimentos SIR é o princípio de ação de massas entre suscetíveis e infectados.

Circunstâncias não consideradas na formulação do modelo de estado estacionário — como a possibilidade de importação regular de casos infectados (ou de indivíduos suscetíveis), de reinfecção subclínica de indivíduos imunes à doença e que se tornariam potenciais transmissores, da influência de outros possíveis estágios (latência, presença de anticorpos maternos), de indivíduos reagirem de modo diverso à mesma vacina, de falhas vacinais ou de perda de imunidade ao longo da vida — poderiam/podem contribuir para complementar o entendimento do quadro epidemiológico.

Estabelecer a relação entre a proporção de cobertura vacinal e a taxa de vacinação (Apêndice B) é outro aspecto importante para a modelagem. Por isso, é necessário garantir a confiabilidade das estimativas das taxas de vacinação, ou confrontando-as com dados epidemiológicos (se possível), ou através de simulações.

À medida em que se aproxima da eliminação de uma doença infecciosa na população, a probabilidade de haver um contato entre um indivíduo suscetível e outro infectado passa a ter características essencialmente estocásticas, não obedecendo à lei de ação de massas, que pressupõe um efeito coletivo na interação. Esta é uma limitação de modelos determinísticos (baseados na ação de massas), em geral, e do modelo SIR, em particular. Devemos observar que a ocorrência de um contato entre um suscetível e um infectado é, por natureza, aleatória; não obstante, a lei de ação de massas não é centrada no indivíduo, mas sim na coletividade.

Pode-se dizer que a principal contribuição deste trabalho é conceitual. A simetria no número de contatos entre suscetíveis e infectados (Seção 2.2.1), com reflexos na taxa per capita de contatos potencialmente infectantes, é essencial para a verossimilhança e adequação do modelo.

Deste modo, as definições que propusemos para a força de infecção no caso estacionário

$$\beta(a) = \int_0^1 da^0 - (a; a^0) \frac{I(a^0)}{N(a^0)} \quad ;$$

com $\bar{\pi}(a; a^0)$ obedecendo à simetria

$$\frac{\bar{\pi}(a; a^0)}{N(a^0)} = \frac{\bar{\pi}(a^0; a)}{N(a)},$$

ou quando incluímos a variável distância

$$\pi_s(a; x) = \int_0^{\infty} dx^0 \int_0^{\infty} da^0 \bar{\pi}(a; a^0; x; x^0) \frac{I(a^0; x^0)}{N(a^0; x^0)}$$

ou com a dependência temporal

$$\pi_s(a; t) = \int_0^{\infty} da^0 \bar{\pi}(a; a^0) \frac{I(a^0; t)}{N(a^0; t)}$$

reagem primeiros princípios na ação de massas entre suscetíveis e infectados e são adequadas para a modelagem de doenças infecciosas de transmissão direta, como, por exemplo, infecções infantis (rubéola, varicela e outras).

Bibliogra...a

- [1] Amaku M, Azevedo RS, Yu ALF, Castro RM, Almeida LM, Coutinho FAB. Monte Carlo simulation to estimate the statistical uncertainty of the average age at infection. [Submetido à revista Mathematical and Computer Modelling].
- [2] Almeida LM, Amaku M, Werneck GL, Azevedo RS, Massad E. Force of infection by age and average age of infection of hepatitis A in Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil, 1997. In: Abstract Book of the 9th International Congress on Infectious Diseases; 10-13 abril 2000; Buenos Aires, Argentina. Buenos Aires: International Society for Infectious Diseases, 2000, p.191.
- [3] Anderson RM , May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. J. Hyg., Camb. 1983; 90: 259-325.
- [4] Anderson RM, May RM. Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes. J. Hyg., Camb. 1985; 94: 365-436.
- [5] Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- [6] Azevedo Neto RS. Estimativa de parâmetros de controle epidemiológico através de modelos matemáticos, com base em estudos de campo de sorologia

da rubéola em uma comunidade da Grande São Paulo. São Paulo, 1992. [Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da USP].

- [7] Azevedo Neto RS, Silveira ASB, Nokes DJ, Yang HM, Passos SD, Cardoso MRA, Massad E. Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of São Paulo State, Brazil. *Epidemiol. Infect.* 1994; 113: 161-173.
- [8] Bailey NTJ. *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications*. 2.ed. London: Charles Griffin, 1975.
- [9] Bevington PR. *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*. New York: McGraw-Hill, 1969.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (RR-12): 1-37.
- [11] Cliff AD, Haggett P. *Atlas of Disease Distributions: Analytic Approaches to Epidemiological Data*. Oxford: Blackwell, 1988.
- [12] Coutinho FAB, Massad E, Burattini MN, Yang HM, Azevedo Neto RS. Effects of vaccination programmes on transmission rates of infections and related threshold conditions for control. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 1993; 10: 187-206.
- [13] Coutinho FAB, Massad E, Lopez LF, Burattini MN, Struchiner CJ, Azevedo Neto RS. Modelling heterogeneities in individual frailties in epidemic models. *Math. Comp. Model.* 1999; 30:97-115.
- [14] De Jong MCM, Diekmann O, Heesterbeek H. How does transmission of infection depend on population size? In: Mollison D, editor. *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. p. 84-94.

- [15] Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JAJ. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J. Math. Biol.* 1990; 28: 365-382.
- [16] Draper NR, Smith H. *Applied Regression Analysis*. New York: Wiley, 1966.
- [17] Edmunds WJ, O'Callaghan CJ, Nokes DJ. Who mixes with whom? A method to determine the contact patterns of adults that may lead to the spread of airborne infections. *Proc. R. Soc. Lond. B* 1997; 264: 949-957.
- [18] Farrington CP. Modelling forces of infection for measles, mumps and rubella. *Stat. Med.* 1990; 9: 953-967.
- [19] Forattini OP. *Epidemiologia Geral*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1996.
- [20] Gay NJ. A model of long-term decline in the transmissibility of an infectious disease: implications for the incidence of hepatitis A. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25: 854-861.
- [21] Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol. Infect.* 1995; 115: 139-156.
- [22] Greenhalgh D. Analytical results on the stability of age-structured recurrent epidemic models. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 1987; 4: 109-144.
- [23] Grenfell BT, Anderson RM. The estimation of age-related rates of infection from case notifications and serological data. *J. Hyg., Camb.* 1985; 95: 419-436.
- [24] Griffel DH. *Applied Functional Analysis*. Chichester: Ellis Horwood, 1981.
- [25] Gross AL, Clark VA. *Survival Distributions: Reliability Applications in the Biomedical Sciences*. New York: Wiley, 1975.

- [26] Hamer WH. Epidemic disease in England — the evidence of variability and of persistency of type. *Lancet* 1906 (17 março): 733-739.
- [27] Hammersley JM, Handscomb DC. Monte Carlo Methods. London: Methuen, 1964.
- [28] Van der Heijden OG, Conyn-van Spaendonck MAE, Plantinga AD, Kretzschmar MEE. A model-based evaluation of the national immunization programme against rubella infection and congenital rubella syndrome in The Netherlands. *Epidemiol. Infect.* 1998; 121: 653-671.
- [29] Helfand RF, Kim DK, Gary Jr. HE, Edwards GL, Bisson GP, Papania MJ, Heath JL, Schaff DL, Bellini WJ, Redd SC, Anderson LJ. Non-classic measles infections in an immune population exposed to measles during a college bus trip. *J. Med. Vir.* 1998; 56: 337-341.
- [30] Inaba H. Threshold and stability results for an age-structured epidemic model. *J. Math. Biol.* 1990; 28: 411-434.
- [31] Jílek M, Příkrýlová D. Some notes on mathematical modelling of the immune response. In: Horman GW, Hrabá T, editors. *Immunology and Epidemiology, Lecture Notes in Biomathematics* 1986; 65: 8-14.
- [32] Johnson RA, Bhattacharyya GK. *Statistics: principles and methods*. 3.ed. USA: Wiley, 1996.
- [33] Keiding N. Age-specific incidence and prevalence: a statistical perspective. *J. R. Statist. Soc. A* 1991; 154: 371-412.
- [34] Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics – I. *Proc. Roy. Soc.* 1927; 115A: 700-721. [Reimpresso em *Bull. Math. Biol.* 1991; 53: 33-55.].
- [35] Knox EG. Strategy for rubella vaccination. *Int. J. Epidemiol.* 1980; 9: 13-23.

- [36] Lopez LF. Modelos determinísticos em Epidemiologia: existência e unicidade de soluções. São Paulo, 1997. [Tese de Doutorado – Instituto de Física da USP].
- [37] Lopez LF, Coutinho FAB. On the uniqueness of the positive solution of an integral equation which appears in epidemiological models. J. Math. Biol. 2000; 40: 199-228.
- [38] Lopez LF, Coutinho FAB, Burattini MN, Massad E. Modelling the spread of infections when contact rate among individuals is short ranged: propagation of epidemic waves. Math. Comp. Model. 1999; 29: 55-69.
- [39] Marks JS, Serdula MK, Halsey NA, Gunaratne MVH, Craven RB, Murphy KA, Kobayashi GY, Wiebenga NH. Saturday night fever: a common-source outbreak of rubella among adults in Hawaii. Am. J. Epidemiol. 1981; 114: 574-583.
- [40] Massad E. Epidemiologia matemática. Médicos 1998 (jul/ago): 76-81.
- [41] Massad E. Modelagem. In: Forattini OP. Epidemiologia Geral. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1996. p. 143-166.
- [42] Massad E, Azevedo Neto RS, Yang HM, Burattini MN, Coutinho FAB. Modelling age-dependent transmission rates for childhood infections. J. Biol. Syst. 1995; 3: 803-812.
- [43] Massad E, Burattini MN, Azevedo Neto RS, Yang HM, Coutinho FAB, Zanetta DMT. A model-based design of a vaccination strategy against rubella in a non-immunized community of São Paulo State, Brazil. Epidemiol. Infect. 1994; 112: 579-594.
- [44] McLean A. Dynamics of childhood infections in high birth rate countries. In: Horman GW, Hraba T, editors. Immunology and Epidemiology, Lecture Notes in Biomathematics 1986; 65: 171-197.

- [45] McLean AR, Anderson RM. Measles in developing countries. Part II. The predicted impact of mass vaccination. *Epidemiol. Infect.* 1988; 100: 419-442.
- [46] Noether GE. *Introduction to Statistics: the Nonparametric Way*. New York: Springer-Verlag, 1991.
- [47] Nakamura S. *Applied Numerical Methods in C*. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1993.
- [48] Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
- [49] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. 2.ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.
- [50] Schuette MC, Hethcote HW. Modeling the effects of varicella vaccination programs on the incidence of chickenpox and shingles. *Bull. Math. Biol.* 1999; 61: 1031-1064.
- [51] Sloan AW. Medical and social aspects of the Great Plague of London in 1665. *S. Afr. Med. J.* 1973; 47: 270-276.
- [52] Struchiner CJ, Almeida LM, Azevedo RS, Massad E. Hepatitis A incidence rate estimates from a pilot seroprevalence survey in Rio de Janeiro, Brazil. *Int. J. Epidemiol.* 1999; 28: 776-781.
- [53] Trucco E. Mathematical models for cellular systems: the Von Foerster equation. Part I. *Bull. Math. Bioph.* 1965; 27: 285-304.
- [54] Vanin VR, Gouffon P. *Tópicos Avançados em Tratamento de Dados em Física Experimental*. São Paulo: LAL-IFUSP, 1996. [Edição preliminar].
- [55] Wilson EB, Worcester J. The law of mass action in Epidemiology. *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.* 1945; 31: 24-34.

- [56] Wilson EB, Worcester J. The law of mass action in Epidemiology, II. Proc. Natl. Acad. Sci., Wash. 1945; 31: 109-116.
- [57] Yang HM. Directly transmitted infections modeling considering an age-structured contact rate — epidemiological analysis. Math. Comp. Model. 1999; 29: 11-30.
- [58] Yorke JA, London WP. Recurrent outbreaks of measles, chickenpox and mumps. II. Systematic differences in contact rates and stochastic effects. Am. J. Epidemiol. 1973; 98: 469-482.
- [59] Yu ALF, Amaku M, Costa JM, Panutti CS, Souza VAUF, Zanetta DMT, Burattini MN, Massad E, Azevedo RS. Varicella transmission in two samples of children with different social behavior in the State of São Paulo, Brazil. In: Abstract Book of the 9th International Congress on Infectious Diseases; 10-13 abril 2000; Buenos Aires, Argentina. Buenos Aires: International Society for Infectious Diseases, 2000, p. 16.
- [60] Yu ALF, Amaku M, Burattini MN, Massad E, Azevedo RS. Varicella transmission in two samples of children with different social behaviour in the State of São Paulo, Brazil. [Submetido à revista Epidemiology and Infection].

Bibliografia Complementar

Cuenca AMB, Noronha DP, Ferraz MLEF, Andrade MTD. Guia de Apresentação de Teses. São Paulo: Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública da USP, 1998.

Editora Saraiva. Código Penal. 36.ed. São Paulo: Saraiva, 1998.

Faraco, CE e Moura, FM. Gramática. 14.ed. São Paulo: Ática, 1995.

Ferreira, Aurélio BH. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. 2.ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1986.

Martins, E. Manual de Redação e Estilo de O Estado de São Paulo. 3.ed. São Paulo: Moderna, 1997.

Serafini, MT. Como Escrever Textos. 5.ed. São Paulo: Globo, 1992.

Apêndice A

Tratamento Estatístico dos Dados

A.1 Método de Máxima Verossimilhança

Nesta seção, apresentamos o desenvolvimento matemático necessário para se fazer um ajuste pelo Método de Máxima Verossimilhança para uma função de soroprevalência da forma

$$S^+(a; k) = 1 - \exp\left[-\frac{k_1}{k_2}[(k_2 a + 1)e^{k_2 a} - 1]\right] \quad ; \quad (\text{A.1})$$

onde k_1 e k_2 são os parâmetros a serem ajustados.

A.1.1 Desenvolvimento matemático

Adotando um modelo para a probabilidade de haver indivíduos soropositivos para uma determinada infecção com idade a_i , na população, em função do vetor de parâmetros $k = [k_1 \ k_2]^T$, como sendo

$$p(a_i; k) = p_i(k_1; k_2) \quad ; \quad (\text{A.2})$$

podemos escrever a função de verossimilhança (vide, por exemplo, Gross e Clark [25, cap. 5] para detalhes) da seguinte forma

$$L(k_1; k_2) = \prod_{i=1}^m \frac{n_i!}{n_i^+!} \frac{n_i!}{n_i^+!} [p_i(k_1; k_2)]^{n_i^+} [1 - p_i(k_1; k_2)]^{n_i - n_i^+} ; \quad (A.3)$$

onde m é o número de intervalos etários considerados, n_i é o número total de indivíduos no intervalo i , centrado na idade a_i e n_i^+ é o número de indivíduos soropositivos neste intervalo. E também

$$\frac{n_i!}{n_i^+!} = \frac{n_i!}{n_i^+!(n_i - n_i^+)!} ; \quad (A.4)$$

Calculando o logaritmo da verossimilhança, temos

$$\ln L(k_1; k_2) = \sum_{i=1}^m \ln \frac{n_i!}{n_i^+!} + \sum_{i=1}^m n_i^+ \ln [p_i(k_1; k_2)] + \sum_{i=1}^m (n_i - n_i^+) \ln [1 - p_i(k_1; k_2)] ; \quad (A.5)$$

ou seja,

$$\ln L(k_1; k_2) = \sum_{i=1}^m \ln \frac{n_i!}{n_i^+!} + \sum_{i=1}^m n_i^+ \ln [p_i(k_1; k_2)] + \sum_{i=1}^m (n_i - n_i^+) \ln [1 - p_i(k_1; k_2)] ; \quad (A.6)$$

A condição em que a verossimilhança é maximizada é

$$\frac{\partial \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_j} \bigg|_{k_1=\hat{k}_1; k_2=\hat{k}_2} = 0 ; \quad j = 1; 2 \quad (A.7)$$

onde $\hat{k}_1$ e $\hat{k}_2$ indicam os valores estimados para os parâmetros.

No nosso caso, temos que $p_i(k_1; k_2) = S^+(a_i; k)$, então

$$\frac{\partial \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_j} \bigg|_{k_1=\hat{k}_1; k_2=\hat{k}_2} = \sum_{i=1}^m \frac{n_i^+}{S^+(a_i; k)} \frac{\partial S^+(a_i; k)}{\partial k_j} + \sum_{i=1}^m \frac{n_i - n_i^+}{1 - S^+(a_i; k)} \frac{\partial S^+(a_i; k)}{\partial k_j} = 0 ; \quad j = 1; 2 \quad (A.8)$$

onde

$$\frac{\partial S^+(a_i; k)}{\partial k_j} = \frac{\partial S^+(a_i; k)}{\partial k_j} \bigg|_{k_1=\hat{k}_1; k_2=\hat{k}_2} ; \quad j = 1; 2 \quad (A.9)$$

Para estimar os parâmetros k_1 e k_2 , podemos utilizar o Método de Newton-Raphson [25, 47], que, no caso específico do problema, pode ser descrito pela equação

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_1} \\ \frac{\partial \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_2} \end{pmatrix}_{k_1=k_1^{(n)}; k_2=k_2^{(n)}} = - \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_1^2} & \frac{\partial^2 \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_1 \partial k_2} \\ \frac{\partial^2 \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_1 \partial k_2} & \frac{\partial^2 \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_2^2} \end{pmatrix}_{k_1=k_1^{(n)}; k_2=k_2^{(n)}}^{-1} \begin{pmatrix} \frac{\partial \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_1} \\ \frac{\partial \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_2} \end{pmatrix}_{k_1=k_1^{(n)}; k_2=k_2^{(n)}}; \quad (A.10)$$

onde o índice entre parênteses (n) indica a n-ésima iteração e

$$g_j = \frac{\partial \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_j} \Big|_{k_1=k_1^{(n)}; k_2=k_2^{(n)}}; \quad j = 1; 2 \quad (A.11)$$

e também

$$h_{lj} = \frac{\partial^2 \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_l \partial k_j} \Big|_{k_1=k_1^{(n)}; k_2=k_2^{(n)}}; \quad l, j = 1; 2; \quad (A.12)$$

A expressão analítica para g_j é dada pela equação (A.8) e para h_{lj} , temos

$$h_{lj} = \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{n_i^+}{[S^+(a_i; k)]^2} \frac{\partial S^+}{\partial k_l} \frac{\partial S^+}{\partial k_j} + \frac{n_i^+}{S^+(a_i; k)} \frac{\partial^2 S^+}{\partial k_l \partial k_j} \right\} + \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{(n_i - n_i^+)}{[1 - S^+(a_i; k)]^2} \frac{\partial S^+}{\partial k_l} \frac{\partial S^+}{\partial k_j} + \frac{(n_i - n_i^+)}{1 - S^+(a_i; k)} \frac{\partial^2 S^+}{\partial k_l \partial k_j} \right\}; \quad l, j = 1; 2; \quad (A.13)$$

A matriz de covariância dos parâmetros do ajuste pode ser estimada como

$$V \cong \left(\tilde{A} \frac{\partial^2 \ln L(k_1; k_2)}{\partial k_l \partial k_j} \right)^{-1}_{l, j = 1; 2}; \quad (A.14)$$

ou seja,

$$V \cong \begin{pmatrix} h_{11} & h_{12} \\ h_{12} & h_{22} \end{pmatrix}^{-1}; \quad (A.15)$$

A.2 Intervalos de confiança

Seja p a proporção de indivíduos soropositivos para um dado intervalo etário com n indivíduos e $q = 1 - p$. Vamos admitir que a distribuição estatística é binomial, uma vez que ou o indivíduo é soronegativo ou soropositivo para a infecção. Neste caso, o intervalo de confiança pode ser calculado, com base no trabalho de Noether [46, cap. 20]

$$p \pm z \sqrt{\frac{pq}{n}} = \frac{a}{n} \pm z \sqrt{\frac{a}{n} \left(\frac{n-a}{n} \right)}; \quad (A.16)$$

onde $\hat{p}$ e $\hat{q}$ são valores estimados para p e q e, nos casos em que a aproximação normal é adequada, temos $z = 1$ para intervalo de confiança de 68,3% e $z = 1,96$ para intervalo de confiança de 95%. Para decidir se a aproximação normal é acurada ou não, podemos utilizar o critério sugerido por Noether, dado por $npq \geq 3$.

No entanto, há uma região crítica, quando p está próximo de 0 ou de 1, em que a aproximação (A.16) para o cálculo do intervalo de confiança não é adequada. Nessa situação, como em geral, pode-se adotar a própria distribuição de probabilidades binomial para se estimar o intervalo de confiança, sendo a probabilidade de observarmos n^+ sucessos, em n tentativas com probabilidade p de sucesso, dada por

$$b(n^+; p) = \frac{n!}{n^+!(n - n^+)!} p^{n^+} q^{n - n^+} \quad (A.17)$$

Para fazer o teste estatístico (monocaudal ou bicaudal, dependendo do caso), devemos escolher um nível de significância α .

No caso em que $p = 1$, a região crítica de pontos é dada por

$$n^+; n^+ + 1; \dots; n$$

e n^+ é o menor inteiro tal que

$$P(\text{no mínimo } n^+ \text{ sucessos}) = b(n^+) + b(n^+ + 1) + \dots + b(n) \cdot \alpha \quad (A.18)$$

No caso em que $p = 0$, a região crítica é

$$0; 1; \dots; n^+$$

onde n^+ é o maior inteiro tal que

$$P(\text{no máximo } n^+ \text{ sucessos}) = b(0) + b(1) + \dots + b(n^+) \cdot \alpha \quad (A.19)$$

E, no caso em que $0 < p < 1$, a região crítica é dada pelos pontos

$$0; 1; \dots; n_1^+ \quad \text{e} \quad n_2^+; n_2^+ + 1; \dots; n$$

sendo n_1^+ o maior valor de n^+ tal que

$$b(0) + b(1) + \dots + b(n^+) \cdot \frac{\mathbb{R}}{2}$$

e n_2^+ o menor inteiro n^+ que obedece a

$$b(n^+) + b(n^+ + 1) + \dots + b(n) \cdot \frac{\mathbb{R}}{2} :$$

Com base nesse raciocínio, podemos estimar um intervalo de confiança $[p_{\min}; p_{\max}]$ para p , com nível de significância $\mathbb{R}$. A determinação de $p_{\min}$ pode ser feita encontrando-se o valor que satisfaça à equação

$$\frac{\mathbb{R}}{2} = \sum_{n^+ = n_{\text{obs}}^+}^{\infty} b(n^+; p_{\min}) ; \quad (\text{A.18})$$

no caso de um teste bicaudal, ou

$$\mathbb{R} = \sum_{n^+ = n_{\text{obs}}^+}^{\infty} b(n^+; p_{\min}) ; \quad (\text{A.19})$$

se o teste for monocaudal, aplicável quando $p = 0$. Nas equações acima, n_{obs}^+ é o número observado de indivíduos soropositivos no intervalo etário em questão.

Para se determinar $p_{\max}$, em um teste bicaudal, deve-se encontrar a solução de

$$\frac{\mathbb{R}}{2} = \sum_{n^+ = 0}^{n_{\text{obs}}^+} b(n^+; p_{\max}) ; \quad (\text{A.20})$$

ou, no caso de um teste monocaudal (adequado quando $p = 1$), de

$$\mathbb{R} = \sum_{n^+ = 0}^{n_{\text{obs}}^+} b(n^+; p_{\max}) ; \quad (\text{A.21})$$

Apêndice B

Relação entre a proporção de cobertura vacinal e a taxa de vacinação

Para estabelecer uma relação entre a proporção de cobertura vacinal, p_v , e a taxa de vacinação na idade a , $v(a)$, pode-se dividir a população em dois compartimentos: o dos vacinados, $V(a)$, e o dos não-vacinados, $N_v(a)$. Lembrando que a taxa de mortalidade é 1 , temos que a dinâmica pode ser descrita pelo seguinte sistema de equações diferenciais

$$\frac{dV(a)}{da} = v(a)N_v(a) - 1V(a) \quad (B.1)$$

$$\frac{dN_v(a)}{da} = -v(a)N_v(a) - 1N_v(a) \quad ; \quad (B.2)$$

com condições iniciais dadas por $V(0) = 0$ e $N_v(0) = N(0)$, onde $N(a)$ é o número total de indivíduos com idade a , dado por $N(a) = N_v(a) + V(a) = N(0)e^{-a}$.

A equação diferencial (B.1) pode ser reescrita da seguinte forma

$$\frac{dV(a)}{da} = v(a)[N(a) - V(a)] - 1V(a) \quad ;$$

Figura B.1: Relação entre a proporção de cobertura vacinal, p_v , e a taxa de vacinação, v , para alguns intervalos de vacinação com amplitude $\Phi a = a_1 - a_0$ em anos.

ou seja,

$$\frac{dV(a)}{da} + [v(a) + 1]V(a) = \rho(a)N(a) \quad ;$$

cujas soluções são dadas por

$$V(a) = e^{-\int_{a_0}^a [v(a^0) + 1] da^0} \int_{a_0}^a da^0 N(a^0) v(a^0) e^{\int_{a_0}^{a^0} v(a^{00}) da^{00}} \quad (B.3)$$

Se considerarmos uma taxa de vacinação constante, v , entre as idades a_0 e a_1 , temos

$$v(a) = \begin{cases} v; & a_0 \leq a \leq a_1 \\ 0; & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Assim, calculando as expressões para $V(a)$ com a taxa de vacinação dada dessa

forma, obtemos

$$V(a) = \begin{cases} 0; & a < a_0 \\ N(a) e^{-\int_{a_0}^a v(x) dx} [1 - e^{-\int_{a_0}^{a_1} v(x) dx}]; & a_0 \leq a \leq a_1 \\ N(a) e^{-\int_{a_1}^a v(x) dx} [1 - e^{-\int_{a_1}^{a_0} v(x) dx}]; & a > a_1 \end{cases}$$

A proporção p_v de vacinados pode ser obtida dividindo-se o número de vacinados com idade a_1 (portanto, no final do intervalo de vacinação), $V(a_1)$, pelo número total de indivíduos com idade a_1 , $N(a_1)$, ou seja,

$$p_v = \frac{V(a_1)}{N(a_1)} : \quad (B.4)$$

O resultado, neste caso, é a seguinte relação

$$p_v = 1 - e^{-\int_{a_0}^{a_1} v(x) dx} \quad (B.5)$$

ou, de outro modo,

$$v = \frac{\ln(1 - p_v)}{a_0 - a_1} : \quad (B.6)$$

A Figura B.1 traz um gráfico de v versus p_v , variando a amplitude $\Delta a = a_1 - a_0$ do intervalo de vacinação. Como podemos observar neste gráfico, para conseguir uma proporção de cobertura vacinal elevada, é necessário um esforço vacinal proporcionalmente maior que para baixas coberturas vacinais.