

Rafael Belmiro Cristovão

Modelo SIR: Uma Aplicação à Hepatite A

São Paulo

2015

Rafael Belmiro Cristovão

Modelo SIR: Uma Aplicação à Hepatite A

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Matemática Aplicada e Computacional da USP, como requisito para a obtenção do grau de BACHAREL em Matemática Aplicada e Computacional.

Universidade de São Paulo - USP

Instituto de Matemática de Estatística

Orientador: Sergio Muniz Oliva Filho

São Paulo

2015

Agradecimentos

Ao meu orientador, Sergio Muniz Oliva Filho, pela orientação deste trabalho, pelos ensinamentos e experiências compartilhadas.

À minha família e amigos por tornar possível a minha graduação, pelo suporte emocional, pelo carinho, pelo encorajamento e apoio.

Aos colegas e professores de faculdade, pelas descontrações, pela troca de experiências e de conhecimento.

À todos aqueles que me ajudaram, de forma direta ou indireta, na realização do curso de graduação.

*“Você precisa fazer aquilo que pensa que não é capaz de fazer.
(Eleanor Roosevelt Charles Du Bois)*

Resumo

Cada vez mais, modelos matemáticos são utilizados para descrever a dinâmica das doenças nas populações. Os modelos compartimentais são uma classe de modelos que tem como estratégia dividir a população em compartimentos. O modelo SIR divide a população em suscetíveis, infectados e recuperados e modela as interações entre os compartimentos por um sistema de equações diferenciais. Apesar da simplicidade do modelo, as relações do espalhamento da doença com outras características da população forçam o estudo de modelos mais complicados que consideram estas heterogeneidades. O modelo SIR com heterogeneidade etária é mais próximo da realidade, porém as interações são descritas por um sistema íntegro-diferencial. O estudo do estado estacionário deste modelo nos fornece algumas ferramentas úteis na avaliação das transmissões das doenças e o impacto causado pela vacinação. Aplicando estas ferramentas nos dados da Hepatite A do município de Juruti, vemos que programas de vacinação que são aplicados sobre crianças entre 1 a 2 anos podem ser usados para o controle da doença na comunidade, enquanto que programas sobre crianças entre 5 a 6 anos não são muitos eficientes.

Palavras-chave: SIR. vacinação. epidemiologia matemática. Hepatite A.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Transmissão Direta e Indireta	17
Figura 2 – Representação do Modelo SIR	20
Figura 3 – Dados de soroprevalência e a proporção ajustada	34
Figura 4 – Força de infecção natural	35
Figura 5 – Taxa de contato estimada a partir da força de infecção natural	36
Figura 6 – Comparação entre a força de infecção e a solução da integral	36
Figura 7 – Efeito da vacinação de 1 a 2 anos para coberturas de 0, 0.2, 0.4, 0.6 e 0.8	37
Figura 8 – Efeito da vacinação de 5 a 6 anos para coberturas de 0, 0.2, 0.4, 0.6 e 0.8	38

Lista de tabelas

Tabela 1 – Dados de soroprevalencia retirados de [9]	34
Tabela 2 – Parâmetros obtidos para as funções $\lambda(a)$ e $\beta(a, a')$	35

Sumário

	Introdução	15
1	CONCEITOS INICIAIS	17
2	MODELO COMPARTIMENTAL SIR	19
3	MODELO SIR COM HETEROGENEIDADE ETÁRIA	23
3.1	Estado Estacionário	25
4	MODELAGEM DE DADOS SOROLÓGICOS	27
4.1	O Modelos Catalítico e estimação da taxa de infecção	27
4.2	Função de Contato $\beta(a, a')$	28
4.3	Taxa de vacinação	30
5	APLICAÇÃO À HEPATITE A	33
5.1	Considerações sobre a Hepatite A	33
5.2	Estudo	33
5.2.1	Estimativas dos parâmetros	33
5.2.2	Efeito da vacinação	36
6	CONCLUSÃO	39
7	BIBLIOGRAFIA	41

Introdução

Nem mesmo a avançada medicina moderna foi capaz de extinguir o surgimento de novas epidemias. Ainda nos dias atuais, as doenças infecciosas são motivos de preocupação e estudo para a Saúde Pública.

As epidemias estão presentes em toda a história da humanidade e influenciaram o tamanho das populações afligidas e sua organização social [11], não sendo exclusiva de populações humanas, as epidemias também estão afetam populações de animais. Segundo Anderson e May [5], o número de mortes provocado pelas maiores epidemias é incomparavelmente maior do que o número de mortes provocado por todas as guerras. Como exemplos de epidemias que devastaram populações e causaram grande impacto podemos citar a Peste Negra, que levou a morte de um quarto da população da Europa durante o século XIV [5] e a Gripe Espanhola, que matou pessoas em todo o mundo. Nos dias atuais, a HIV e a dengue são algumas das doenças que têm chamado a atenção de todos, sendo alvos de pesquisas e programas de conscientização no mundo todo.

A necessidade de compreender a proliferação de doenças do ponto de vista dinâmico fez surgir uma nova área da ciência: a epidemiologia matemática [14]. A aplicação da matemática no estudo de doenças infecciosas foi introduzida por Daniel Bernoulli em 1760, que usou métodos matemáticos para avaliar o efeito das técnicas de variação [5]. A epidemiologia matemática passou por muitos avanços e se tornou importante ferramenta na compreensão das interações que ocorrem nos sistemas epidemiológicos e na avaliação de estratégias de prevenção e controle de doenças. Sendo, atualmente, área de pesquisas de programas de pós-graduação.

A epidemiologia matemática fundamenta-se em hipóteses matemáticas que quantificam alguns aspectos do fenômeno biológico da interação entre o parasita (vírus, bactéria e vírus) e hospedeiro (homem e animal) [8]. Para quantificar a dinâmica dos sistemas epidemiológicos existem diversas abordagens que podem ser consideradas. Como exemplo, alguns modelos possuem abordagem determinísticas, enquanto outros, abordagem estocásticas. A escolha do modelo e das ferramentas a serem utilizadas estão diretamente relacionados com as hipóteses matemáticas e epidemiológicas consideradas na modelagem do sistema. Sendo assim, quanto mais perto da realidade estão as hipóteses feitas, melhor será as aproximações e maior chance de serem corretas terão as conclusões obtidas do modelo matemático considerado.

Neste trabalho, será estudado o modelo determinístico SIR (suscetível – infectado – recuperado) considerando a heterogeneidade etária do processo infeccioso. O modelo SIR faz parte dos chamados modelos compartimentais, um dos fundamentos desses modelos é

conceber que a população possa ser dividida em compartimentos, que refletem o momento ou estado em que os indivíduos se encontram no desenvolvimento da doença [3], e então estudar a relação entre as populações de cada compartimento. O trabalho tem o objetivo de apresentar os aspectos teóricos e práticos usados na aplicação desse modelo e aplicá-lo à modelagem da hepatite A utilizando dados de um estudo [9] de soroprevalência realizado no município de Juruti, oeste do Pará, Brasil, a fim de obter algumas informações que podem ser úteis na avaliação e controle da doença na população considerada.

O restante do texto está organizado da seguinte forma: No primeiro capítulo, detalhou-se os conceitos básicos necessários para um bom entendimento do modelo. No segundo, apresentou-se o modelo SIR padrão e os aspectos de sua modelagem, no capítulo seguinte, o modelo foi avaliado considerando a presença de heterogeneidade etária na propagação da doença. No capítulo quatro discutiu-se sobre a estimativa dos parâmetros do modelo a partir de dados sorológicos. Por fim, foi aplicado os itens estudados em dados da Hepatite A, no capítulo seis, e discutido os resultados obtidos, no último capítulo.

1 Conceitos Iniciais

Os modelos matemáticos são representações simplificadas dos processos que ocorrem na realidade. Um modelo epidemiológico precisa ser representativo, ou seja, precisa conter variáveis e interações que explique a dinâmica do sistema e, além disso, é necessário que seja fácil a estimação dos seus parâmetros. Na prática, a formulação de modelos é um trade-off entre as duas características. O modelo SIR (suscetível – infectado – recuperado) é um modelo matematicamente simples que representa bem as doenças de transmissão direta.

Em geral, as doenças infecciosas podem ser classificadas de acordo com seu tipo de transmissão, existem doenças com transmissão direta e indireta. As doenças de transmissão direta são, em maioria, causadas por vírus e bactérias e são caracterizadas pela disseminação direta, através do meio físico, quando se dá um contato apropriado entre os indivíduos suscetíveis (aqueles que não tiveram contato com o vírus) e os indivíduos infectantes, isto é, os que apresentam em seus organismos concentrações razoáveis de vírus e, assim, estejam eliminando para o ambiente [2], como exemplo temos a gripe. Nas doenças de transmissão indireta, o agente causador da doença faz a transição entre indivíduos infectantes e os suscetíveis através de hospedeiros intermediários (conhecidos também como vetor), como exemplo, temos a dengue, na qual o vetor é o mosquito *Aedes Aegypti*.



Figura 1 – Transmissão Direta e Indireta

O processo infeccioso de uma doença de transmissão direta inicia-se quando um indivíduo suscetível, ou seja, aquele apto a adquirir a doença, entra em contato suficientemente próximo com um indivíduo infectado apto a transmitir a doença. O agente infeccioso é transmitido e, por um certo período, o agente infeccioso replica-se rapidamente, pois não encontra resistência. O organismo do indivíduo infectado, tendo seu sistema imunológico estimulado pela presença do agente infeccioso, dá início a uma resposta imunológica com produção de anticorpos específicos contra o invasor, fazendo com que a quantidade do agente infeccioso diminua. O indivíduo, então, se torna imune por um certo período de tempo ou por toda a vida [11]. Quando uma doença possui uma faixa de variação de prevalência em níveis considerados normais, temos uma situação endêmica. Nas epidemias o estado de incidência vai além dos níveis considerados normais.

A maioria dos modelos procuram fornecer informações sobre dois parâmetros epidemiológicos relevantes: a força de infecção e a razão de reprodutibilidade Basal [2].

A força de infecção é definida como a taxa per capita em que indivíduos suscetíveis adquirem infecção por unidade de tempo. Também pode ser interpretada como uma estimativa do risco de uma pessoa suscetível adquirir a doença [3] e é ela que vai determinar, não somente a dimensão da propagação de uma doença infecciosa, como também o esforço necessário para combatê-la [2].

A razão de reprodutibilidade basal é definida como o número médio de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população hospedeira totalmente suscetível [5]. Este parâmetro que determinará se a doença se instalará numa população. O R_0 , como é representada a razão de reprodutibilidade basal, está diretamente relacionado com um dos principais teoremas da epidemiologia matemática, o Teorema do Limiar. O Teorema do Limiar nos diz que existe uma densidade mínima de indivíduos suscetíveis, acima da qual é possível o surgimento de uma epidemia transmitida por contato [3]. Portanto, quanto $R_0 = 1$ temos uma situação de equilíbrio e o número de pessoas infectadas na população permanecerá igual. Se $R_0 > 1$ o número de casos da doença aumentará e se $R_0 < 1$ o número de infectados vai diminuir até o desaparecimento da doença. Após o instante inicial, quando já não temos uma população livre da doença, define-se a reprodutibilidade efetiva R , isto é, R é o número médio de casos secundários produzidos por um indivíduo infectado em uma população não totalmente suscetível. Se $s^*(t)$ é a fração de indivíduos suscetíveis na população, temos que:

$$R = R_0 s^*(t) \tag{1.1}$$

Se estamos em uma situação de equilíbrio, temos que $R = 1$ então:

$$R_0 = \frac{1}{s^*(t)} \tag{1.2}$$

A avaliação de formas de controle das doenças também é uma importante contribuição da epidemiologia matemática, principalmente para a avaliação de políticas públicas para o controle das doenças. Frequentemente há interesse no efeito do controle considerado na força de infecção. As formas de controle mais comuns são o isolamento e a vacinação. No isolamento, os indivíduos infectados são impedidos de fazer contato com os indivíduos suscetíveis, impedindo a proliferação da doença por meio desse indivíduo. Na vacinação, parte dos indivíduos vulneráveis a contrair a doença são imunizados pela vacina, o que causa queda do número de indivíduos suscetíveis a adquirirem a doença.

No próximo capítulo, discorreremos sobre o modelo SIR utilizando como base as hipóteses e definições apresentadas.

2 Modelo compartimental SIR

A base dos modelos compartimentais é conceber que a população possa ser dividida em compartimentos ou classes. Cada compartimento indica o estado atual da doença nos indivíduos que pertencem a ela, sendo assim, cada indivíduo pode estar apenas em um compartimento por unidade de tempo. No modelo SIR, os indivíduos são divididos nos compartimentos: S de indivíduos suscetíveis, I de infectados e R de indivíduos que são resistentes a doença. É importante notar que, como citado por Amaku [3], o modelo SIR não leva em conta todos os possíveis estados da doença, como exemplo o estado latente, porém contém os elementos essenciais no processo de transmissão da infecção. A falta de um compartimento para o estado latente pode ser justificada por muitas doenças possuírem um período latente muito curto comparado com os períodos de outros estágios da doença. Existem outros modos de divisão da população em compartimentos, como nos modelos SEIR (suscetíveis - expostos - infectados - recuperados) e SI (suscetíveis - recuperados).

Para modelar as interações entre os compartimentos, assumimos as seguintes hipóteses:

1. Todos os indivíduos nascem suscetíveis;
2. O tamanho da população N é constante. Isto significa que a taxa de natalidade e a taxa de mortalidade μ da população são iguais;
3. A interação entre as populações dos compartimentos se dá de forma homogênea;
4. Os indivíduos recuperados ficam imunes por toda a vida;
5. A população está isolada, isto é, não possui contato com membros de outras populações;
6. A taxa de letalidade da doença é nula.

Sendo $S(t)$ o número de indivíduos suscetíveis no tempo t , temos que a cada tempo $S(t)$ recebe μN indivíduos devido ao nascimento de novas pessoas e perde $\mu S(t)$ devido a morte dos indivíduos presentes nesse compartimento. Ainda, indivíduos suscetíveis são infectados a uma taxa de infecção $\lambda(t)$, isto é, o grupo dos indivíduos infectados $I(t)$ recebe $\lambda(t)S(t)$ indivíduos devido a infecção de indivíduos suscetíveis pela doença. Também, a população de indivíduos infectados perderá $\mu I(t)$ indivíduos referente a mortalidade da população e $\gamma I(t)$ indivíduos pela taxa, γ , de recuperação da doença. Sendo assim, os indivíduos recuperados passarão para a população $R(t)$ de indivíduos recuperados, que também sofre o efeito da mortalidade perdendo $\gamma R(t)$ pessoas.

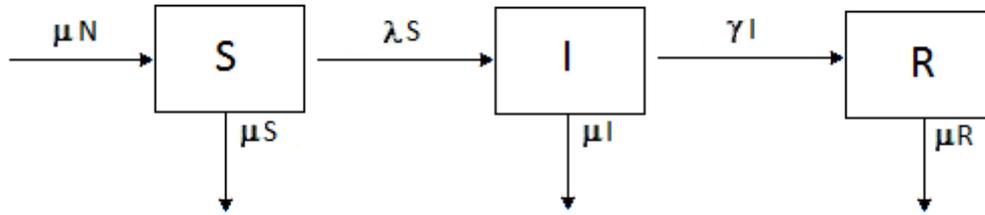


Figura 2 – Representação do Modelo SIR

Matematicamente, as interações entre as classes do modelo SIR considerando as hipóteses 1-6 pode ser modelada pelo sistema (2.1).

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S(t) = \mu N - (\lambda(t) + \mu)S(t) \\ \frac{d}{dt}I(t) = \lambda(t)S(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ \frac{d}{dt}R(t) = \gamma I(t) - \mu R(t) \end{cases} \quad (2.1)$$

com $S(t) + I(t) + R(t) = N$.

Com a hipótese de homogeneidade das interações entre as pessoas da população, podemos fazer uma analogia com as interações químicas. Podemos considerar a interação entre a 'massa' de suscetíveis e a 'massa' de infectados e utilizar o Princípio de Ação de Massas para encontrar uma equação para a taxa de transmissão λ . Sendo o número total de indivíduos da população N e assumindo que o número de contatos per capita potencialmente infectantes seja β , teremos que $\beta S(t)$ é o número de contatos que o número $S(t)$ de suscetíveis faz e que uma fração $\frac{I(t)}{N}$ destes contatos é infecciosa [3]. Então, temos:

$$\lambda = \beta \frac{I(t)}{N} \quad (2.2)$$

onde β é uma taxa média de contato entre os indivíduos da população.

Como citado por Amaku [3], modelos que supõem uma mistura homogênea e que adotam $\beta S \frac{I(t)}{N}$ como termo de transmissão são chamados por De Jong et al. de modelos "verdadeiros" de ação de massa. Há também modelos que adotam $\beta SI(t)$ e são chamados, pelos mesmo autores, de "pseudomodelos" de ação de massa. 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".

Para a avaliação dos pontos de equilíbrio do sistema (2.1), podemos normalizar as equações dividindo todas por N e utilizar a equação (2.2) para encontrar o seguinte

sistema:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}s(t) = \mu - (\beta i(t) + \mu)s(t) \\ \frac{d}{dt}i(t) = \beta i(t)s(t) - (\mu + \gamma)i(t) \end{cases} \quad (2.3)$$

onde $s(t)$ e $i(t)$ são, respectivamente, as proporções de indivíduos suscetíveis e dos infectados na população. Note que a proporção $r(t)$ de imunes é imediatamente encontrada quando encontramos $s(t)$ e $i(t)$, pois $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$.

Igualando as equações do sistema (2.3) nós obtemos os seguintes pontos fixos:

$$P_1(s^*, i^*) = (1, 0); \quad (2.4)$$

$$P_2(s^*, i^*) = \left(\frac{\mu + \gamma}{\beta}, \frac{\mu}{\mu + \gamma} - \frac{\mu}{\beta} \right); \quad (2.5)$$

No ponto fixo P_1 , a população está livre da doença e no ponto fixo P_2 a doença se encontra em equilíbrio endêmico. A análise das soluções do sistema (2.3) pode ser realizada através do R_0 . A partir (1.2) podemos encontrar que:

$$R_0 = \frac{1}{s^*(t)} = \frac{\beta}{\mu + \gamma} \quad (2.6)$$

Como sabemos, se $R_0 < 1$ a doença desaparecerá da população, ou seja, as trajetórias das soluções atingirão o ponto fixo P_1 . Se $R_0 > 1$ a doença se instalará na população, então as trajetórias das soluções com a fração de infectados inicial positiva atingirão o equilíbrio endêmico dado pelo ponto fixo P_2 .

A vacinação e outros métodos de controle também podem ser considerados no modelo. Particularmente, considere uma taxa de vacinação v , temos que v é taxa de transferência do compartimento $S(t)$, de indivíduos suscetíveis, diretamente para o compartimento $R(t)$, de indivíduos resistentes. Então a dinâmica do modelo SIR com vacinação é dada por:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}S(t) = \mu N - (\lambda(t) + \mu + v)S(t) \\ \frac{d}{dt}I(t) = \lambda(t)S(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ \frac{d}{dt}R(t) = \gamma I(t) + vS(t) - \mu R(t) \end{cases} \quad (2.7)$$

com $S(t) + I(t) + R(t) = N$.

A taxa de vacinação v representa o efeito conjunto (i) da aplicação de vacinas em uma proporção da população e (ii) da eficiência da vacina, que gera imunidade em uma proporção dos indivíduos vacinados [2].

Os pontos fixos passam a ser:

$$P_1(s^*, i^*) = (1 - v, 0); \quad (2.8)$$

$$P_2(s^*, i^*) = \left(\frac{\mu + \gamma}{\beta}, \frac{\mu(1 - v)}{\mu + \gamma} - \frac{\mu}{\beta} \right); \quad (2.9)$$

A análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio nos dá que: se $\beta < \frac{\gamma + \mu}{1 - v}$ então P_1 é estável e P_2 é instável e se $\beta > \frac{\gamma + \mu}{1 - v}$ então P_2 é estável e P_1 é instável. Sendo assim, obtemos um valor limiar, v^* , para a taxa de vacinação, na qual para $v > v^*$ a doença extinguirá da população.

O modelo SIR é uma importante ferramenta matemática para estudo de doenças, porém não é adequado nem realista quando pretende-se obter respostas sobre situações mais complexas. É necessários, portanto, incluir algumas heterogeneidades que notadamente influenciam o processo de transmissão de doenças infecciosas [3]. Uma maneira de tornar o modelo compartimental SIR mais próximo da realidade é incluir uma estrutura etária para a população hospedeira [3].

No próximo capítulo apresentamos o modelo SIR com heterogeneidade etária e taxa de vacinação.

3 Modelo SIR com Heterogeneidade Etária

Quando consideramos a heterogeneidade etária, as relações entre os compartimentos não dependem apenas do tempo, mas também da idade. A idade tem influência na dinâmica de muitas doenças infecciosas, por isso, os modelos que consideram esse tipo de heterogeneidade são os mais comuns nos estudos de doenças infecciosas.

Para cada indivíduo podemos escrever o tempo $t = a + k$, onde a é a idade do indivíduo e k é seu ano de nascimentos. Deste modo, pela regra da cadeia, temos que:

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

Portanto, utilizando as mesmas hipóteses do modelo SIR padrão e a mesma dinâmica de relação entre as classes (agora como função também da idade), podemos representar a dinâmica dos compartimentos pelo sistema (3.1).

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial a}S(a, t) + \frac{\partial}{\partial t}S(a, t) = -[\lambda(a, t) + \mu + v(a, t)]S(a, t) \\ \frac{\partial}{\partial a}I(a, t) + \frac{\partial}{\partial t}I(a, t) = \lambda(a, t)S(a, t) - (\mu + \gamma)I(a, t) \\ \frac{\partial}{\partial a}R(a, t) + \frac{\partial}{\partial t}R(a, t) = \gamma I(a, t) + v(a, t)S(a, t) - \mu R(a, t) \end{cases} \quad (3.1)$$

com $N(a, t) = S(a, t) + I(a, t) + R(a, t)$ sendo o total da população de idade a no tempo t .

Somando as três equações do sistema (3.1), podemos obter uma equação para $N(a, t)$.

$$\left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} \right) N(a, t) = -\mu N(a, t) \quad (3.2)$$

Com a hipótese de que em qualquer tempo t , a população tem tamanho constante N , temos que $N(a, t) = N(a)$. Resolvendo a equação (3.2), achamos que $N(a) = N(0)e^{-\mu a}$. Na situação de equilíbrio considerada pelas hipóteses feitas, temos que a taxa de mortalidade é igual a taxa de natalidade, então $N(0) = \mu N$.

Podemos usar a mesma estratégia usada no modelo SIR comum para obter uma expressão para a força de infecção $\lambda(a, t)$. Sendo $\beta(a, a')$ o número de contatos entre um indivíduo de idade a com todas os indivíduos de idade a' , então o número de contatos de um indivíduo com idade a com todos indivíduos de idade a' potencialmente infectantes no instante t é:

$$\beta(a, a') \frac{I(a', t)}{N(a', t)}$$

Considerando todas as idades possíveis para a' , temos:

$$\lambda(a, t) = \int_0^\infty \beta(a, a') \frac{I(a', t)}{N(a', t)} da' \quad (3.3)$$

A hipótese de mistura homogênea na população fornece uma equação para $\lambda(a, t)$, porém, é importante notar que a utilização dessa forma para a força de infecção torna o sistema da dinâmica da população (3.1) bem complicado, de modo que as teorias de sistemas de equação diferenciais parciais não são válidas. Este problema não ocorre no caso anterior, pois no modelo sem heterogeneidade a força de infecção depende da avaliação do número de infectados em somente um ponto e no caso com heterogeneidade depende de toda a distribuição de infectados em função da idade.

Outra complicação proveniente da heterogeneidade etária está na avaliação do parâmetro R_0 . Como R_0 é um valor médio, ele não consegue captar as diferentes taxas de produtividade basal que cada idade possui.

Sendo $s(a, t)$ e $i(a, t)$, respectivamente, a proporção de indivíduos suscetíveis e infectados com idade a no tempo t .

$$s(a, t) = \frac{S(a, t)}{N(a, t)}, \quad i(a, t) = \frac{I(a, t)}{N(a, t)} \quad (3.4)$$

Utilizando as definições (3.4) e a equação (3.2), podemos reescrever o sistema (3.1) como [4]:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial a} s(a, t) + \frac{\partial}{\partial t} s(a, t) = -[\lambda(a, t) + v(a, t)]s(a, t) \\ \frac{\partial}{\partial a} i(a, t) + \frac{\partial}{\partial t} i(a, t) = \lambda(a, t)s(a, t) - \gamma i(a, t) \end{cases} \quad (3.5)$$

Considerando $s(0, t) = 1$, $i(0, t) = 0$, $s(a, 0) = s(a)$ e $i(a, 0) = i(a)$ como condições iniciais, utilizando uma troca de variáveis e o método das características Amaku et al. [4] mostra que as soluções do sistema (3.5) são dadas por:

$$s(a, t) = \begin{cases} s(a-t, 0) \exp\left(-\int_0^t \lambda(a-t+x, x) + v(a-t+x, x) dx\right) & \text{para } a > t \\ s(0, t-a) \exp\left(-\int_0^a \lambda(z, z-a+t) + v(z, z-a+t) dz\right) & \text{para } t > a \end{cases} \quad (3.6)$$

$$i(a, t) = \begin{cases} \int_0^t \lambda(a-t+t', t') s(a-t, 0) \alpha(a, t, t') dt' + e^{-\gamma t} i(a-t, 0) & \text{para } a > t \\ \int_0^a \lambda(a', a'-a+t) s(0, t-a) \Psi(a, t, a') da' + e^{-\gamma t} i(0, t-a) & \text{para } a < t \end{cases} \quad (3.7)$$

onde

$$\alpha(a, t, t') = \exp\left(-\int_0^{t'} \lambda(a-t+\tau, \tau) + v(a-t+\tau, \tau) d\tau\right) + \gamma(t' - t)$$

e

$$\Psi(a, t, a') = \exp\left(-\int_0^{a'} \lambda(z, z-a+t) + v(z, z-a+t) dz\right) + \gamma(a' - a)$$

A partir das soluções $s(a, t)$ e $i(a, t)$ e de (3.3) podemos encontrar uma equação integral para a força de infecção.

$$\lambda(a, t) = \int_0^{\min(t, L)} da' \beta(a, a') \int_0^{a'} da'' \lambda(a'', a'' - a' + t) \Psi(a', t, a'') + \theta(L - t) \int_t^L da' \beta(a, a') \left(\int_0^{a'} dt' \lambda(a' - t + t', t') s(a' - t, 0) \alpha(a', t, t') + e^{-\gamma t} i(a' - t, 0) \right) \quad (3.8)$$

onde L é a maior idade presente na população e $\theta(L - t)$ é a função degrau.

Para uma análise mais detalhada do modelo SIR com heterogeneidade etária, consultar [4]. No próximo seção, discutiremos sobre o estado estacionário do sistema 3.1.

3.1 Estado Estacionário

Quando uma doença é introduzida em uma população, após um certo período de tempo ela poderá se extinguir ou estabelecer na população, neste caso é razoável esperar que a doença tenha atingido o equilíbrio endêmico. Sendo assim, é comum o uso desta hipótese para a estimação dos parâmetros de transmissão da doença. O estado de equilíbrio atingido pode ser representado pelo estado estacionário do modelo SIR, em que as derivadas em relação ao tempo são todas iguais a zero.

$$\begin{cases} \frac{d}{da} S(a) = -[\lambda(a) + \mu + v(a)]S(a) \\ \frac{d}{da} I(a) = \lambda(a)S(a) - (\mu + \gamma)I(a) \\ \frac{d}{da} R(a) = \gamma I(a) + v(a)S(a) - \mu R(a) \end{cases} \quad (3.9)$$

Somando as três equações do sistema (3.9), obtemos

$$\frac{d}{da} N(a) = -\mu N(a) \quad (3.10)$$

cuja solução é $N(a) = N(0)e^{-\mu a}$ e $N(a) = S(a) + I(a) + R(a)$.

Como feito anteriormente, definimos:

$$s(a, t) = \frac{S(a)}{N(a)}, \quad i(a) = \frac{I(a)}{N(a)} \quad (3.11)$$

e utilizamos a equação (3.10) para reescrever o sistema (3.9) como:

$$\begin{cases} \frac{d}{da} s(a) = -[\lambda(a) + v(a)]s(a) \\ \frac{d}{da} i(a) = \lambda(a)s(a) - \gamma i(a) \\ \frac{d}{da} r(a) = \gamma i(a) + v(a)S(a) \end{cases} \quad (3.12)$$

A solução para as equações de $i(a)$ e $s(a)$ de acordo com [3], são dadas por:

$$s(a) = s(0)e^{-\int_0^a \lambda(a') + v(a') da'}, \quad i(a) = e^{-\gamma a} \left(\int_0^a e^{\gamma a'} \lambda(a') s(a') da' + i(0) \right) \quad (3.13)$$

A força de infecção no estado estacionário, em função da idade é definida como:

$$\lambda(a) = \int_0^\infty \beta(a, a') \frac{I(a')}{N(a')} da' \quad (3.14)$$

Substituindo as soluções (3.13) na equação (3.15) e considerando que todos os indivíduos nasçam suscetíveis, obtemos:

$$\lambda(a) = \int_0^\infty da' \beta(a, a') \int_0^{a'} da'' e^{-\gamma(a'-a'')} \lambda(a'') e^{-\int_0^{a''} dz \lambda(z) + v(z)} \quad (3.15)$$

A equação integral (3.15) sempre tem a equação nula como solução. Amaku [4] cita que Lopez e Coutinho afirmam que ela pode ter outra única solução positiva, dependendo dos parâmetros da equação integral. A equação também pode ser usada para encontrar um valor limiar para a taxa de vacinação, obtendo o valor v^* na qual para $v > v^*$ a solução da equação integral é a solução nula.

4 Modelagem de Dados Sorológicos

O modelo SIR é um modelo matemático teórico que representa bem a dinâmica de transmissão de doenças infecciosas. Para fazer o uso deste modelo é preciso usar dados reais para fazer estimativas dos parâmetros da doença. Os dados utilizados, na maioria dos casos, são o reporte de novos casos da doença durante um período de tempo ou a proporção de soropositivos (infectados e imunes) na população, que são chamados de dados sorológicos. Vamos concentrar nossa atenção na obtenção dos parâmetros por meio dos dados sorológicos.

Uma estimativa para a taxa de mortalidade μ pode ser feita pelo inverso da expectativa de vida da população, ou seja, se a expectativa de vida da população é L anos, podemos aproximar a taxa de mortalidade por $\mu = 1/L$. Também podemos estimar a taxa de recuperação γ como o inverso do período infeccioso da doença.

A taxa de infecção $\lambda(a)$ e a taxa de contato $\beta(a, a')$ são dois parâmetros mais difíceis de serem estimados e precisam de um pouco mais de teoria e hipóteses. Na próxima seção discutiremos o chamado 'Modelo Catalítico', que relaciona a taxa de infecção com a proporção de soropositivos na população. Após isto, falaremos sobre a função de contato e, por fim, da taxa de vacinação.

4.1 O Modelos Catalítico e estimação da taxa de infecção

Considerando que os indivíduos soropositivos ganham imunidade por toda a vida e que não há influência da doença na taxa de mortalidade, hipóteses que são feitas no modelo SIR, em uma população que a vacinação não esteve presente, isto é, a taxa de vacinação $v(a) = 0$, a primeira equação do sistema (3.12) é dada por:

$$\frac{d}{da}s(a) = -\lambda(a)s(a) \quad (4.1)$$

Sendo $S^+(a)$ a proporção de indivíduos soropositivos na população, isto é, os indivíduos recuperados e os infectados, temos que:

$$s(a) = 1 - S^+(a) \quad (4.2)$$

e então, derivando (4.2), temos:

$$-\frac{d}{da}s(a) = \frac{d}{da}S^+(a) \quad (4.3)$$

substituindo as equações (4.3) e (4.2) em (4.1), obtemos

$$\lambda(a) = \frac{dS^+(a)/da}{1 - S^+(a)} \quad (4.4)$$

A taxa de infecção obtida pela equação (4.4) é representada por $\lambda_0(a)$ e chamada de taxa de infecção natural, por ser estimada através de dados reais.

A função $\lambda(a)$ pode ser descrita como uma função não negativa, com valor nulo no nascimento devido à proteção conferida por anticorpos materno. Podemos supor que a força de infecção sobe até um pico na idade correspondente ao número máximo de infecções, com declínio subsequente em idades mais elevadas, então podemos assumir que a força de infecção é dada por [1].

$$\lambda(a) = k_1 a e^{-k_2 a} \quad (4.5)$$

onde k_1 e k_2 são parâmetros a serem estimados. Na função (4.5) é suposto um declínio exponencial.

Substituindo a equação (4.5) em (4.4) e resolvendo a equação diferencial obtemos uma expressão para $S^+(a)$

$$S^+ = 1 - \exp\left(\frac{k_1}{k_2}((k_2 a + 1)e^{-k_2 a} - 1)\right) \quad (4.6)$$

Podemos ajustar a expressão (4.6) aos dados sorológicos para encontrar valores estimados de k_1 e k_2 . Pode-se utilizar o mesmo procedimento feito para outras expressões para a função $\lambda(a)$. Neste trabalho, escolhemos o modelo (4.5) por ser o mais presente nos trabalhos encontrados.

4.2 Função de Contato $\beta(a, a')$

Na literatura, existem duas formas para se incorporar a taxa de contato com estrutura etária nos modelos [11]. Uma forma é pela chamada matriz WAIFW (Who Acquires Infection From Whom), em que as linhas representam a faixa etária dos indivíduos suscetíveis, as colunas a faixa etária dos indivíduos infecciosos e os elementos correspondem aos valores da taxa de contato entre os indivíduos [11]. Outro método, que será utilizado neste trabalho, é atribuir valores distintos e constantes em relação ao tempo para as diferentes faixas etárias. Existem trabalhos que consideram $\beta(a, a')$ constante para todas as idades. Em geral, este parâmetro é o mais difícil de estimar dentro do sistema epidemiológico.

A modelagem da taxa de contato que aqui será considerada foi desenvolvida por Amaku [3]. A primeira característica da função de contato a ser observada é uma relação

de simetria, pois, se uma pessoa A faz contato com uma pessoa B, então B fez contato com A. Então, o número de contatos infectantes que os suscetíveis com idade a fazem com infectados de idade a' deve ser igual ao número de contatos que tais infectados fazem com aqueles suscetíveis [3]. O número de contatos que suscetíveis de idade a fazem com os infectantes de idade a' no instante t é

$$S(a)\beta(a, a')\frac{I(a')}{N(a')} \quad (4.7)$$

e o número de contatos que os infectantes de idade a' fazem com os suscetíveis de idade a no instante t é

$$I(a')\beta(a', a)\frac{S(a)}{N(a)} \quad (4.8)$$

portanto, temos que

$$I(a')\beta(a', a)\frac{S(a)}{N(a)} = S(a)\beta(a, a')\frac{I(a')}{N(a')} \Rightarrow \frac{\beta(a', a)}{N(a)} = \frac{\beta(a, a')}{N(a')} \quad (4.9)$$

Como, por (3.10), temos que $N(a) = N(0)e^{\mu a}$ uma possível forma para $\beta(a, a')$ que satisfaz (4.9) é

$$\beta(a, a') = e^{\mu a}h(a, a') \quad (4.10)$$

onde h é uma função simétrica.

Fazendo a hipótese de que os contatos sejam mais intensos entre pessoas da mesma idade, então é razoável desejar que $h(a, a')$ atinja seu máximo quando $a = a'$. Convenientemente, podemos escrever $h(a, a')$ como o produto de duas funções

$$h(a, a') = f(a, a')g(a, a') \quad (4.11)$$

Adotaremos para $f(a, a')$ a seguinte função

$$f(a, a') = b_1(a + a')e^{-b_2(a+a')} \quad (4.12)$$

e para $g(a, a')$ uma função do tipo gaussiana com dispersão linear, dada por

$$g(a, a') = e^{-(a-a')^2/[b_3+b_4(a+a')]} \quad (4.13)$$

Portanto, obtemos a expressão para $\beta(a, a')$

$$\beta(a, a') = b_1(a + a')e^{-b_2(a+a')}e^{-(a-a')^2/[b_3+b_4(a+a')]^2}e^{\mu a} \quad (4.14)$$

onde b_1, b_2, b_3 e b_4 são parâmetros a serem ajustados.

Na prática, estima-se os parâmetros da força de infecção natural através de (4.6) e usa-se a equação integral (3.15) para ajustar os parâmetros da função, de modo que a solução da equação integral concorde com a força de infecção natural.

Uma abordagem diferente para a função de contato, mas também interessante é encontrada em [14] e [11].

4.3 Taxa de vacinação

Os programas de vacinação têm como objetivo dar imunidade à pessoas de uma determinada faixa etária, então, no estado de equilíbrio podemos expressar a taxa de vacinação como

$$v(a) = \begin{cases} v(a - a_0), & \text{se } a_0 \leq a \leq a_1 \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (4.15)$$

onde v é uma taxa de vacinação constante e a faixa etária de vacinação é a_0 até a_1 .

Podemos estabelecer uma relação entre a taxa de vacinação, v , e a proporção de cobertura vacinal, p . Para isso, dividimos a população em vacinados e não vacinados, representados, respectivamente, por $V(a)$ e $N_v(a)$. A dinâmica entre esses subgrupos pode ser representada por

$$\begin{cases} \frac{d}{da}V(a) = v(a)N_v(a) - \mu V(a) \\ \frac{d}{da}N_v(a) = -v(a)N_v(a) - \mu N_v(a) \end{cases} \quad (4.16)$$

com $V(a) + N_v(a) = N(a)$

Usando a forma de $v(a)$ dada por (4.15), podemos resolver o sistema (4.16) para obter

$$V(a) = \begin{cases} 0, & \text{se } a < a_0 \\ N(0)e^{-\mu a} \left(1 - e^{-v(a-a_0)}\right), & \text{se } a_0 \leq a \leq a_1 \\ N(0)e^{-\mu a} \left(1 - e^{-v(a_1-a_0)}\right), & \text{se } a_1 < a \end{cases} \quad (4.17)$$

A proporção p da cobertura de vacinação é definido como

$$p = \frac{V(a_1)}{N(a_1)} = 1 - e^{-v(a_1 - a_0)} \quad (4.18)$$

Então, v pode ser obtida por

$$v = \frac{\ln(1 - p)}{a_0 - a_1} \quad (4.19)$$

5 Aplicação à Hepatite A

5.1 Considerações sobre a Hepatite A

A hepatite A é uma doença contagiosa, causada pelo vírus A (VHA). Esse vírus pode sobreviver por até quatro horas na pele das mãos e dos dedos. Ele é também extremamente resistente à degradação provocada por mudanças ambientais, o que facilita sua disseminação, e chega a resistir durante anos a temperaturas de até 20°C negativos [12].

O ser humano é o único hospedeiro natural do vírus da hepatite A [10]. Sua transmissão é fecal-oral, principalmente causada por contato entre indivíduos, mas também por meio de água ou alimentos contaminados pelo vírus. A incidência da hepatite A está relacionada com fatores socioambientais, sendo maior nos locais onde o saneamento básico é deficiente e/ou as pessoas não tem boa noção de higiene.

Uma pessoa infectada pelo vírus pode ou não desenvolver a doença, entretanto ela ganha imunidade para o resto da vida. Os sintomas mais frequentes são: cansaço, tontura, enjoo e/ou vômitos, febre, dor abdominal, pele e olhos amarelados, urina escura e fezes claras. Quando surgem, costumam aparecer de 15 a 50 dias após a infecção [6]. O diagnóstico da doença é realizado por exame de sangue, no qual se procura por anticorpos anti-HAV [6]. Desde 1995, estão disponíveis vacinas seguras e eficazes contra a hepatite A, embora ainda de custo elevado [10].

5.2 Estudo

Os dados utilizados para a análise foram obtidos através de um estudo [9] de soroprevalência de um hospital no município de Juruti, oeste do Pará, Brasil de fevereiro de 2007 a abril de 2008. A soroprevalência total encontrada foi de 85,6%, o que o classifica como área de alta endemicidade [9]. Para o estudo, consideramos que a transmissão da hepatite A seja feita apenas com o contato entre duas pessoas, não levando em consideração a possibilidade de transmissão por meio de alimentos infectados. Também são necessárias as hipóteses de que a doença está em equilíbrio e não há nenhum programa de vacinação na população.

5.2.1 Estimativas dos parâmetros

Ajustamos a função de soroprevalência dada por (5.1) aos dados da tabela (1) através de mínimos quadrados não lineares utilizando o algoritmo de Levenberg-Marquardt,

Faixa etária (anos)	Nº de examinados	anti-VHA total +	%
< 1	4	3	75.0
1 – 4	125	57	45.6
5 – 9	182	124	68.1
10 – 19	298	247	82.9
20 – 29	350	327	93.4
30 – 39	252	241	95.6
40 – 49	171	166	97.0
50 – 59	131	121	92.4
60 >	117	110	94.0

Tabela 1 – Dados de soroprevalência retirados de [9]

o chute inicial para o algoritmo foi o vetor de parâmetros encontrado no estudo [13] para áreas de médio nível endêmico. Os valores obtidos estão na tabela (2). Os dados da primeira faixa etária foram desconsiderados em consequência do baixo número de observações.

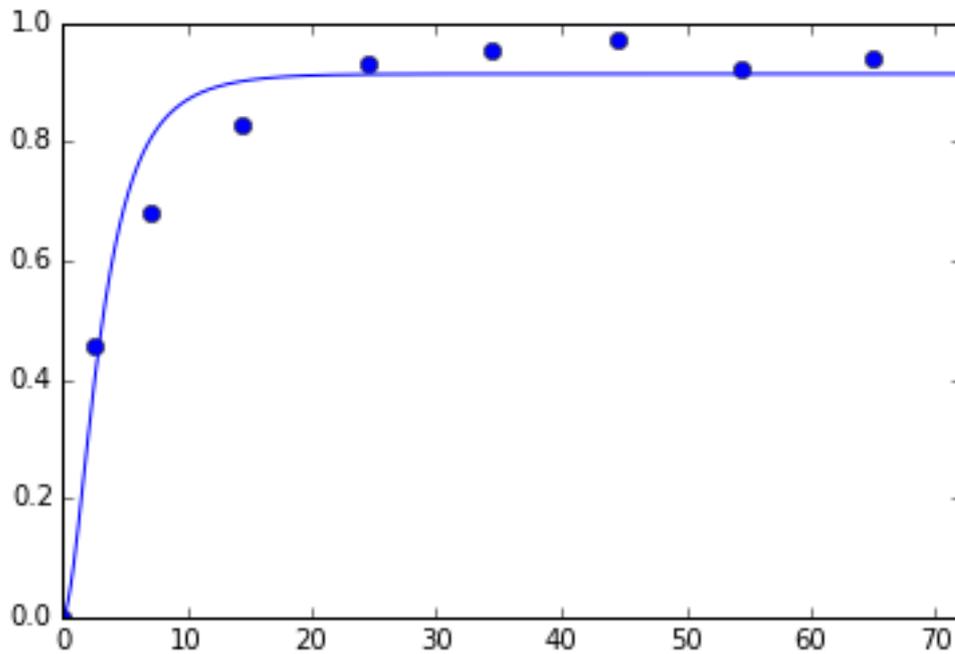


Figura 3 – Dados de soroprevalência e a proporção ajustada

$$s(a) = 1 - \exp\left(\frac{k_1}{k_2^2}[(k_2 a + 1)e^{-k_2 a} - 1]\right) \quad (5.1)$$

Do modelo catalítico (4.4) e da função de soroprevalência estimada, obtermos uma expressão para a força de infecção natural com os parâmetros estimados.

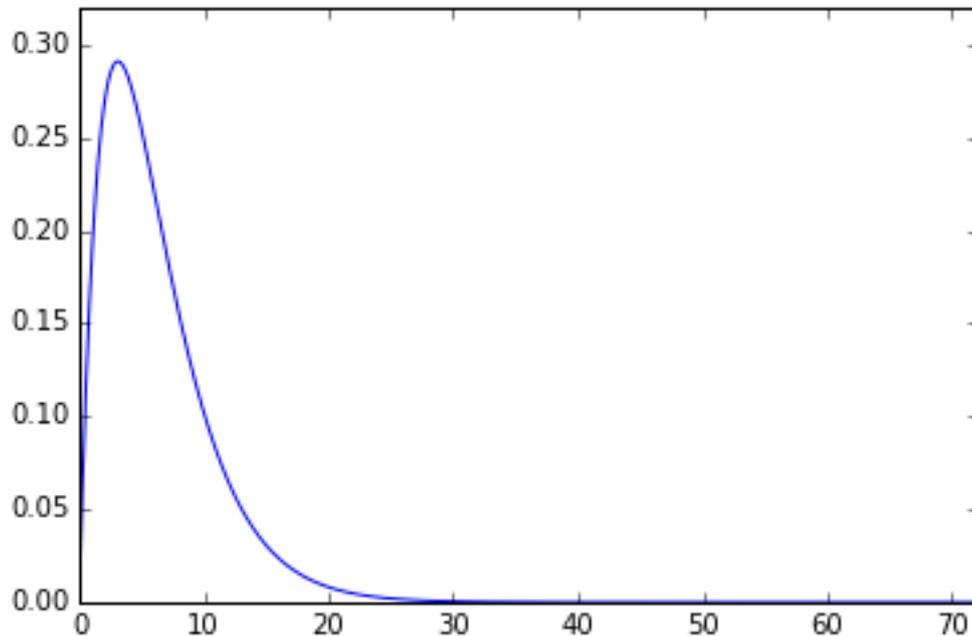


Figura 4 – Força de infecção natural

Considerando que a função de contato $\beta(a, a')$ tem a forma estudada anteriormente (4.14) podemos utilizar a força de infecção estimada na ausência de vacinação e a equação integral da força de infecção (3.15) para estimar os parâmetros da função pelo método dos mínimos quadrados não linear, fazendo com que a força de infecção estimada concorde com a solução da equação integral. O intervalo $[0, 72]$ foi discretizado em 864 pontos igualmente espaçados, o que corresponde a um ponto a cada mês. O chute inicial foram os parâmetros encontrados no estudo [13] para áreas de médio nível endêmico.

O parâmetros estimados para a função $\beta(a, a')$ estão na tabela (2). Os parâmetros utilizados foram $\mu = 0.0139$ equivalente a uma expectativa de vida de 72 anos e $\gamma = 8.1$ equivalente a um período infeccioso de 45 dias.

Tentamos a inclusão de uma constante b_5 na equação de contato, de forma que b_5 representaria as transmissões em consequência de contatos com alimentos infectados pelo vírus, como feito em [13], mas optou-se por usar a função descrita anteriormente, devido à pequena mudança que o parâmetro causou na função de contato.

k_1	k_2	b_1	b_2	b_3	b_4
0.2543	0.3216	1.4114	0.1634	0.8034	0.42498

Tabela 2 – Parâmetros obtidos para as funções $\lambda(a)$ e $\beta(a, a')$

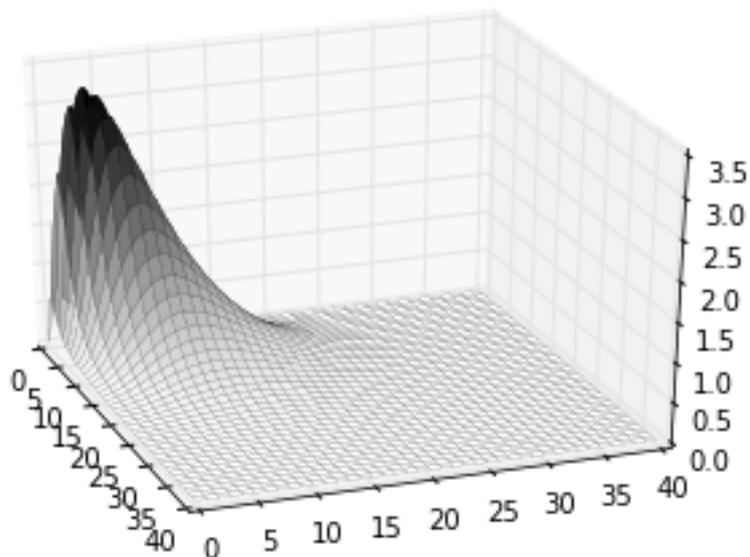


Figura 5 – Taxa de contato estimada a partir da força de infecção natural

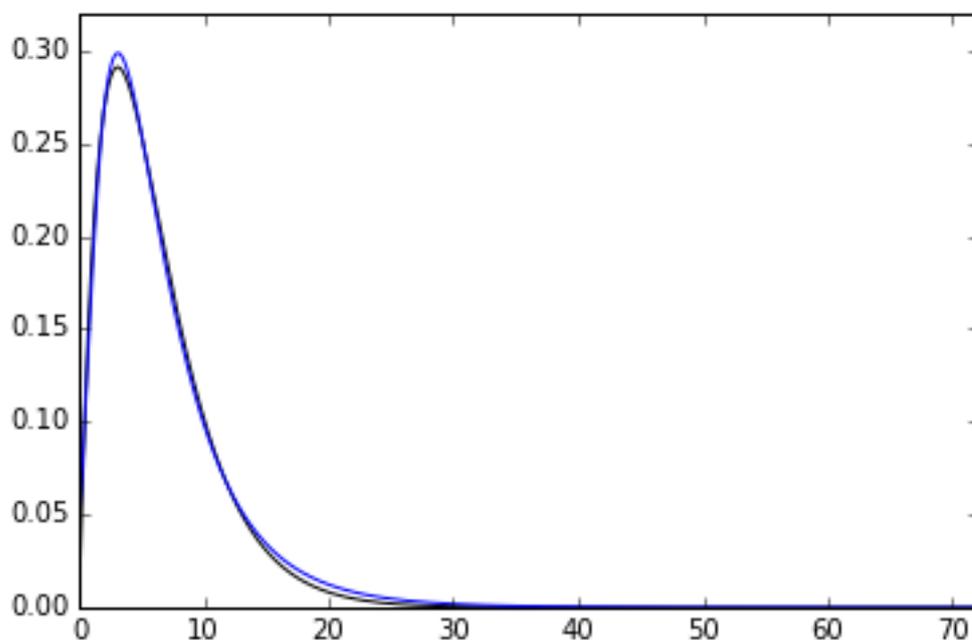


Figura 6 – Comparação entre a força de infecção e a solução da integral

5.2.2 Efeito da vacinação

Após a estimação da função de contato, somos capazes de avaliar o efeito da taxa de vacinação na taxa de infecção resolvendo a equação (3.15). A resolução da equação (3.15) pode ser feita pelo método do ponto fixo, onde consideramos uma estimativa inicial

λ_0 e achamos λ_{n+1} iterativamente de acordo com (5.2).

$$\lambda_{n+1} = \int_0^L da' \beta(a, a') \int_0^{a'} da'' e^{-\gamma(a'-a'')} \lambda_n(a'') e^{-\int_0^{a''} \lambda_n(z) + v(z) dz} \quad (5.2)$$

A estimativa inicial utilizada foi a força de infecção natural e a condição de parada foi dado por (5.3). O intervalo $[0, 72]$ foi discretizado em 864 pontos igualmente espaçados, o que corresponde a um ponto a cada mês.

$$\max \left(\frac{\lambda_{n+1}(a) - \lambda_n(a)}{\lambda_{n+1}(a)} \right) < 10^{-6} \quad (5.3)$$

Foram avaliados dois programas de vacinação. Um programa considerou a vacinação em crianças de 1 a 2 anos de idade e o outro de 5 a 6 anos. Em ambos os casos foram testados as taxas de vacinação correspondentes às coberturas vacinais de 0, 0.2, 0.4, 0.6 e 0.8, obtidas através da relação (4.19).

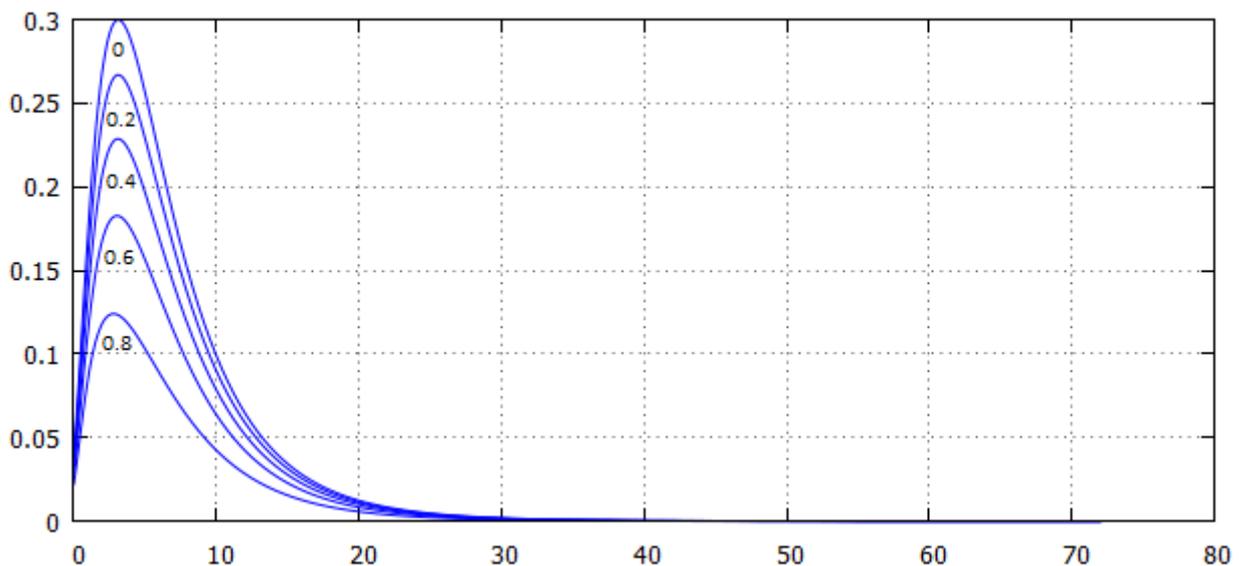


Figura 7 – Efeito da vacinação de 1 a 2 anos para coberturas de 0, 0.2, 0.4, 0.6 e 0.8

A vacinação em crianças de 1 a 2 anos teve um grande impacto na força de infecção estacionária da doença, diminuindo este parâmetro para todos os níveis de cobertura vacinal considerados e fazendo com que $\lambda(a)$ fique menor a medida em que aumentamos a taxa de vacinação. Sendo assim, um programa de vacinação baseado nessa faixa etária é uma boa forma de controle e pode ser usado para colocar a Hepatite A dentro de níveis aceitáveis de endemicidade. Entretanto, não é uma estratégia muito útil se o objetivo for a erradicação da doença. O valor limiar para taxa de vacinação é superior ao equivalente de uma cobertura vacinal de 0.8, valor que necessita de muito esforço para ser atingido. A avaliação do valor limiar para a taxa de vacinação pode ser obtido por meio da equação integral para $\lambda(a)$, sendo o valor na qual para $v > v^*$ a solução da equação é nula.

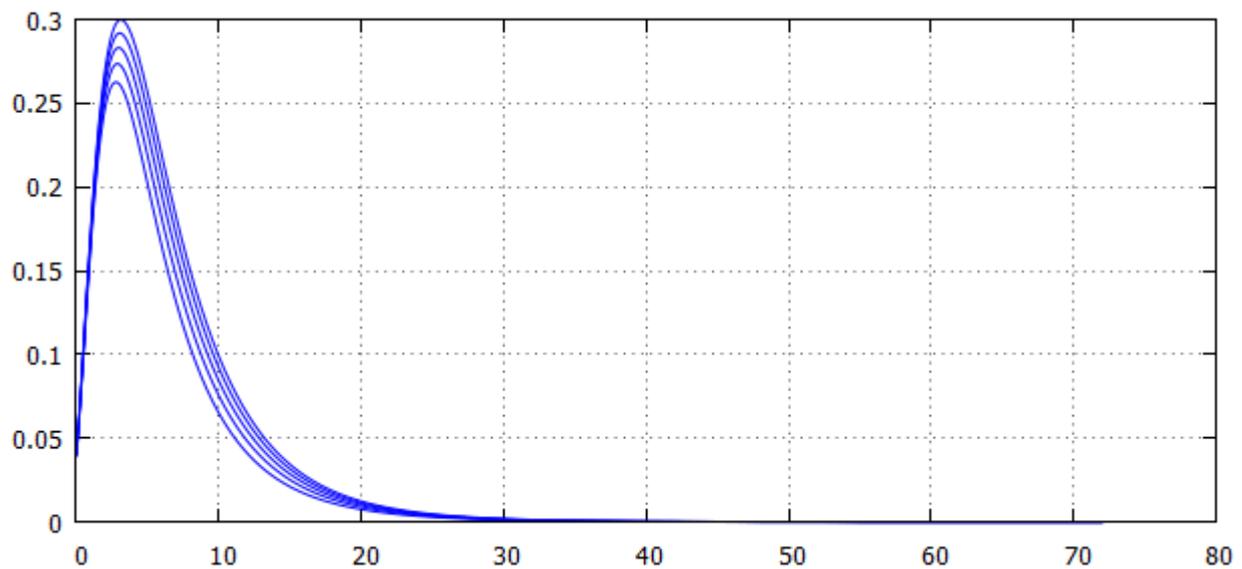


Figura 8 – Efeito da vacinação de 5 a 6 anos para coberturas de 0, 0.2, 0.4, 0.6 e 0.8

Nos trabalhos de Amaku [4] e Yang [14] encontramos diferentes formas para obter uma estimativa para v^* .

A estratégia de vacinar crianças entre 5 e 6 anos não teve o mesmo impacto na propagação da doença. Os níveis da força de infecção tiveram uma queda muito pequena, mostrando que programas de vacinação nessa faixa etária não é uma boa alternativa de controle. Uma possível justificativa para o baixo desempenho da estratégia está no fato de grande parte da população de crianças nessa faixa etária já terem sido expostas à doença.

6 Conclusão

Os modelos compartimentais são uma importante fonte de informações epidemiológicas. Existem diversas formas de divisão da população e a escolha das classes contidas no modelo está diretamente relacionada com as características da doença a ser avaliada. Estes modelos são baseados no teorema do limiar e no princípio de ação de massas.

O modelo SIR padrão é um modelo de equações diferenciais com fácil avaliação, porém não é muito representativo, a maioria das doenças de transmissão direta tem seu espalhamento diferente para subgrupos da população. A inclusão de heterogeneidades, como a etária, pode tornar o modelo mais realista, porém acarreta em complicações ao sistema de dinâmica da doença, de tal forma que o modelo SIR com heterogeneidade etária tem um sistema muito mais complicado matematicamente, conhecido como sistema integro-diferencial.

O modelo com heterogeneidade etária foi aplicado a Hepatite A e os parâmetros epidemiológicos foram estimados usando os dados de soroprevalência de um hospital no município de Juruti. A transmissão da Hepatite A tem forte ligação com fatores socioambientais e a escolha de uma pequena população com níveis socioambientais parecidos pode ser um jeito de contornar este problema.

Os efeitos da vacinação na transmissão da Hepatite A estão ligados ao intervalo etário escolhido e a cobertura vacinal desejada. Na população considerada para os testes, as estratégias de vacinação no intervalo etário de 1 a 2 anos se mostrou útil para o controle da doença, apesar de necessitar de uma grande cobertura vacinal para levar a erradicação da doença. Já as estratégias no intervalo de 5 a 6 anos não teve grandes impactos na força de infecção da doença.

Ao longo do trabalho realizado, algumas questões foram levantadas, mas não realizadas, e podem ser discutidas em trabalhos futuros. Entre elas, podemos destacar a estimação da idade média de aquisição da Hepatite A na comunidade e a variação que ela sofre pelos programas de vacinação, a obtenção dos valores liminares para a taxa de vacinação e a evolução temporal da força de infecção.

7 Bibliografia

[1] ALMEIDA, L. M.; AMAKU, M.; AZEVEDO, R. S.; CAIRNCROSS, S.; MASSAD, E.. The intensity of transmission of hepatitis A and heterogeneities in socioenvironmental risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, v.96, p.605-610, 2002.

[2] ALVARENGA, Lucymara de Resende. *MODELAGEM DE EPIDEMIAS ATRAVÉS DE MODELOS BASEADOS EM INDIVÍDUOS*. 2008. Tese (Mestrado em Engenharia Elétrica). Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, 2008.

[3] AMAKU, M.; *Estudos de parâmetros epidemiológicos através de modelamento matemático: aspectos estacionários, espaciais e temporais*. Tese (Doutorado em ciências). Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2001;

[4] AMAKU, M.; COUTINHO, F.B.A.; AZEVEDO, R. S.; BURATTINI, M.N.; LOPEZ, L.F.; MASSAD, E.. Vaccination against rubella: Analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns. *PHYSICAL REVIEW*, v.67, 2002.

[5] Anderson, R. M; eMay, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press.1992.

[6] BRASIL; Ministério da Saúde; Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; *Hepatite A*. Disponível em:<<http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-a/>>. Acesso em: 25 de nov. 2015.

[7] GRENFELL, B.T.; ANDERSON, R.M.. The estimation of age-related rates of infection from case notifications and serological data.; *Journal of Hygiene*, v.94, p.365-436, 1985.

[8] NEPOMUCENO, Erivelton Geraldo. *Dinâmica, Modelagem e Controle de Epidemias*. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica). Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, 2005.

[9] NUNES, H.M.; SOARES, M.C.P.; BRITO, E.M.F.; ALVES, M.M; SOUZA, O.S.C.; BORGES, A.M.; SILVA, I.S.; PAIXAO, J.F.. Prevalência de infecção pelos vírus das hepatites A, B, C e D na demanda de um hospital no Município de Juruti, oeste do Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v.2, n.2, 2010.

[10] POTSCH, Denise Vigo; MARTINS, Fernando S. V.. Centro de Informação em Saúde para viajantes, Cives. *Hepatite A*. Disponível em:<<http://http://www.cives.ufrj.br/informacao/hepatite/hepA-iv.html>>. Acesso em: 25 de nov. 2015.

[11] SOARES, Cíntia Dalila./ Modelagem Matemática de Doenças Infecciosas Considerando Heterogeneidade Etária: Estudo de Caso de Rubéola no México]. Tese (Mestrado em Matemática Aplicada). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, São Paulo, 2011;

[12] VARELLA, Drauzio. *Hepatite A*, 2011. Disponível em: < <http://drauziovarella.com.br/crianca-2/hepatite-a/> >. Acesso em: 25 de nov. 2015.

[13] Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar et al. Modelling the Force of Infection for Hepatitis A in an Urban Population-Based Survey: A Comparison of Transmission Patterns in Brazilian Macro-Regions. Ed. Ravi Jhaveri. PLoS ONE 9.5 (2014): e94622. PMC. Web. 25 Nov. 2015.

[14] YANG, H.M.; *Epidemiologia Matemática – Estudos dos Efeitos da Vacinação em Doenças de Transmissão Direta*. [S.l.]: EDUNICAMP & FAPESP, 2001.