

UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS

Instituto de Matemática, Estatística e
Computação Científica

LUIZ FERNANDO DE SOUZA FREITAS

**Vacinação de doenças infecciosas de
transmissão direta: quantificando condições de
controle considerando portadores.**

Campinas

2018

Luiz Fernando de Souza Freitas

**Vacinação de doenças infecciosas de transmissão direta:
quantificando condições de controle considerando
portadores.**

Tese apresentada ao Instituto de Matemática,
Estatística e Computação Científica da Uni-
versidade Estadual de Campinas como parte
dos requisitos exigidos para a obtenção do
título de Doutor em Matemática Aplicada.

Orientador: Hyun Mo Yang

Este exemplar corresponde à versão fi-
nal da Tese defendida pelo aluno Luiz
Fernando de Souza Freitas e orientada
pelo Prof. Dr. Hyun Mo Yang.

Campinas

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 141084/2014-6; CAPES

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica
Ana Regina Machado - CRB 8/5467

F884v Freitas, Luiz Fernando de Souza, 1988-
Vacinação de doenças infecciosas de transmissão direta : quantificando condições de controle considerando portadores / Luiz Fernando de Souza Freitas. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Hyun Mo Yang.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Bifurcação backward. 2. Erradicação de doenças. 3. Monte Carlo, Método de. 4. Markov, Cadeias de. 5. Gillespie, Algoritmo de. I. Yang, Hyun Mo, 1959-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Vaccination in directly infectious diseases : quantifying control conditions taking into account carriers

Palavras-chave em inglês:

Backward bifurcation

Disease eradication

Monte Carlo method

Markov chains

Gillespie algorithm

Área de concentração: Matemática Aplicada

Titulação: Doutor em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

Hyun Mo Yang [Orientador]

José Luiz Boldrini

Carlos Alberto dos Santos Braumann

Paulo Regis Caron Ruffino

Artur César Fassoni

Data de defesa: 27-02-2018

Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada

**Tese de Doutorado defendida em 27 de fevereiro de 2018 e aprovada
pela banca examinadora composta pelos Profs. Drs.**

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

Prof(a). Dr(a). JOSÉ LUIZ BOLDRINI

Prof(a). Dr(a). PAULO REGIS CARON RUFFINO

Prof(a). Dr(a). CARLOS ALBERTO DOS SANTOS BRAUMANN

Prof(a). Dr(a). ARTUR CÉSAR FASSONI

As respectivas assinaturas dos membros encontram-se na Ata de defesa

Agradecimentos

Eu não conseguiria expressar todo agradecimento que tenho por tudo o que conquistei neste lugar, mas vou tentar neste pequeno espaço. O que sou hoje, o que aprendi e senti não são enumeráveis. As aulas, amizades, discussões e conversas são memórias do IMECC que guardarei para o resto da minha vida de forma muito carinhosa e encorajadora.

Isso só foi possível graças ao Meu Mestre Jesus Cristo que, com seu Amor e Misericórdia, me manteve firme nesta caminhada. Aos meus pais e minha irmã que, com paciência e amor, estiveram sempre do meu lado. À Maria e todos os Santos e Santas que intercederam por mim.

Ao meu orientador Prof. Hyun, por todo conhecimento transmitido, paciência e por apostar nesta pesquisa. Ao Prof. Carlos Braumann, da Universidade de Évora, por toda paciência, atenção e conhecimentos transmitidos. Professores, sou muito grato por tudo.

Aos meus amigos da caminhada do mestrado e do doutorado: Junior, Michael, Evandro, Felipe, Luciana, Roberta, Lilian, Douglas, Lucas, Fran, Felipe Rúbio, Felipe, Artur, Karla e Miller, muito obrigado pela amizade e todo encorajamento. À minha namorada Aline, que com muito amor, paciência e carinho me ajudou nesta caminhada.

Aos professores do IMECC, funcionários da secretaria de pós-graduação, da biblioteca do IMECC, da parte logística, da limpeza e do restaurante universitário. Aos professores da banca da defesa do doutorado: Prof. José Boldrini, Prof. Paulo Ruffino, Prof. Artur Fassoni e Prof. Carlos Braumann.

Quero também agradecer ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo processo 141084/2014-6, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento deste doutorado. Por fim, agradeço à UNICAMP. Esta universidade é exemplo de que, se o dinheiro público é bem gasto, é possível oferecer educação de alta qualidade e totalmente gratuita. Para mim, é a melhor universidade do Brasil.

Resumo

Vacinas inativas (ou preparações mortas) são compostas por partículas de vírus ou bactérias, as quais são seguras, pois não se multiplicam no hospedeiro. Esta característica resulta em duas falhas vacinais chamadas de falha primária e falha secundária. Neste contexto surge a questão: A indução de imunidade temporária (falha secundária) e a efetividade parcial (falha primária) da vacina poderiam originar um surto epidêmico inesperado e evitar o principal objetivo da vacinação ou até mesmo ser perigoso para o esquema de vacinação? A resposta é não. Esta situação não é razoável do ponto de vista biológico. Entretanto, é matematicamente possível e esta situação caracteriza a bifurcação “backward”. No modelo determinístico SEIRV, a erradicação da infecção é atingida assintoticamente e o número de indivíduos não é inteiro. Para incorporar o número inteiro de indivíduos, usamos uma versão estocástica de tempo contínuo do modelo SEIRV com estados inteiros, o qual é simulado por meio do algoritmo de Gillespie, considerando que as transições entre os compartimentos ocorrem aleatoriamente de acordo com uma cadeia de Markov. Tempos de erradicação para a doença são obtidos para diferentes taxas de vacinação, bem como o número de indivíduos em cada classe (suscetíveis, expostos, infectantes, recuperados e vacinados). Uma proposta de campanha de vacinação é elaborada em que é considerado o tempo de campanha e sua probabilidade de sucesso.

Palavras-chave: bifurcação backward. algoritmo de Gillespie. tempo de erradicação da doença. política de vacinação. cadeia de Markov. Monte Carlo. modelo matemático. equações diferenciais ordinárias.

Abstract

Inactive vaccines (or killed preparations) are composed by virus or bacterial particles, which are safe because they do not multiply inside the host. This feature results in two failures, primary failure and secondary failure. In this context, the following question arises: Can the temporary induction of immunity (secondary failure) and partial effectiveness (roughly primary failure) of vaccines originate unexpected outcomes to avoid the achievement of the main goal of vaccinations, or even become dangerous for some scheme of vaccination? The answer is no. This situation is not reasonable in a biological point of view. However it is mathematically possible and this situation characterizes a backward bifurcation. In the SEIRV deterministic model the eradication of the infection is achieved asymptotically and the number of individuals is not integer. To incorporate the integer-valued number of individuals, we use a continuous-time stochastic version of the SEIRV model with integer-valued states, which is simulated applying the Gillespie algorithm, considering that the transitions between compartments occur randomly according to a Markov chain. Times for the eradication of the disease are obtained for different vaccination rates, as well as the number of individuals in each class (susceptible, exposed, infectious, recovered and vaccinated). A vaccination campaign proposal is drawn up which considers campaign time and your likelihood of success.

Keywords: backward bifurcation. Gillespie algorithm. disease eradication time. vaccination policies. Markov chain. Monte Carlo. mathematical model. ordinary differential equations.

Lista de ilustrações

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Diagrama das condições dos parâmetros para que ocorra bifurcação “backward”. | 31 |
| Figura 2 – Bifurcações “forward” (curva preta) e “backward” (curva vermelha), com $f = 8 \times 10^{-3} > f_1$ e $f = 4 \times 10^{-3} < f_1$ respectivamente, com $f_1 = 6,40387 \times 10^{-3}$ | 35 |
| Figura 3 – Comportamento da população de indivíduos suscetíveis e infectados sem aplicação de vacina. Os intervalos de tempo e as amplitudes dos picos decrescem. | 39 |
| Figura 4 – Comportamento da população de indivíduos suscetíveis e infectados sem aplicação de vacina a partir do segundo pico, por volta dos 6704 dias. | 40 |
| Figura 5 – Comportamento da população de indivíduos suscetíveis e infectados com aplicação de vacina, análogo ao comportamento sem aplicação da vacina, mas com amplitudes menores dos picos de suscetíveis e infectados. | 41 |
| Figura 6 – Comportamento da proporção de vacinados Q (eq. (1.27)) em função da taxa de vacinação ϕ com p fixo. A curva verde representa a proporção de vacinados com uma proporção $p = 0,7$ de recém nascidos vacinados. Já a curva azul, representa a proporção de vacinados apenas com a ação da taxa de vacinação ϕ . Por fim, a curva vermelha representa a proporção de vacinados com proporção $p' > p_c$ de recém nascidos vacinados, neste caso $\phi_c < 0$ | 44 |
| Figura 7 – Solução determinística de $E(t) + I(t)$ para diferentes valores de ϕ . Os valores de ϕ usados são: a) $\phi = 0,9\phi_c$ (curva vermelha); b) $\phi = \phi_c$ (curva azul); c) $\phi = 1,5\phi_c$ (curva preta) | 52 |
| Figura 8 – Uma trajetória aleatória escolhida das 1.000 trajetórias simuladas de $E(t) + I(t)$ para cada um dos diferentes valores de ϕ considerados na figura anterior. | 53 |
| Figura 9 – Tempo de erradicação como função de ϕ : estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1,2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{mean} , T_{median} and T_{min} . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 57 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 10 | – Trajetórias determinísticas e estocásticas. Da esquerda para direita e de cima para baixo as sub figuras: $S(t)$; $E(t)$, $I(t)$, $V(t)$, $D(t)$, $R(t)$, $V_a(t)$, $D_a(t)$, $N(t)$. As curvas mostradas são: trajetória determinística (preta), uma trajetória aleatória escolhida da simulação estocástica (ciano), a média (azul) e mediana (verde) das 1.000 trajetórias simuladas, os quantis empíricos 2,5% (magenta) e 97,5% (vermelho), os quais são limitados por um intervalo de confiança de aproximadamente 95%. | 59 |
| Figura 11 | – Ajuste da distribuição lognormal com $\nu = 6,087$ e $\sigma = 0,4445$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 0$ | 64 |
| Figura 12 | – Ajuste da distribuição Weibull com $a = 541,08$ e $b = 2,7095$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 1,1 \times \phi_c$ | 65 |
| Figura 13 | – Ajuste da distribuição Gumbel com $K = -0,1608$, $\sigma_g = 112,05$ e $\nu_g = 318,32$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 2,3 \times \phi_c$ | 65 |
| Figura 14 | – Ajuste da distribuição gama com $\rho = 24,678$ e $\beta = 4,4135$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 50 \times \phi_c$ | 66 |
| Figura 15 | – Comportamento de $\rho(\phi)$ (figura da esquerda) e de $\beta(\phi)$ (figura da direita). | 68 |
| Figura 16 | – Comportamento de $\rho(\phi)$ (figura da esquerda) e de $\beta(\phi)$ (figura da direita) na escala $\log_{10} - \log_{10}$ para melhor visualização. | 69 |
| Figura 17 | – Comportamento dos parâmetros ν e σ (equação (2.11)) da distribuição reparametrizada gama (2.13). | 70 |
| Figura 18 | – Comportamento dos parâmetros ν e σ na escala $\log_{10} - \log_{10}$ para melhor visualização (equação (2.11)) da distribuição reparametrizada gama (2.13). | 70 |
| Figura 19 | – Os parâmetros da distribuição Gama ρ e β (curvas pretas com estrelas) e os respectivos ajustes ρ^* e β^* (curvas vermelhas contínuas). | 73 |
| Figura 20 | – Parâmetro ρ (curva preta com estrelas) e o ajuste ótimo ρ^* (curva contínua vermelha) para taxa de vacinação no intervalo de 0 a $100\phi_c$ | 73 |
| Figura 21 | – Comparação entre o quantil empírico 99% $T_{0,99}$ (curva preta com estrelas) e quantil 99% pelo ajuste da distribuição Gama (curva vermelha lisa). | 74 |
| Figura 22 | – Aproximação para o quantil 95% do tempo de erradicação como função de ϕ : quantil empírico $T_{0,95}(\phi)$ (curva vermelha) e $F_{0,95}(\phi)$ dado por (2.20 curva azul). A escala usada foi $\log_{10} - \log_{10}$ | 76 |
| Figura 23 | – Aproximação para o quantil 99% do tempo de erradicação como função de ϕ : quantil empírico $T_{0,99}(\phi)$ (curva azul) e $F_{0,99}(\phi)$ dado por (2.21). A escala usada foi $\log_{10} - \log_{10}$ | 76 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 24 | – Caso assintomático: comportamento, como função de ϕ , dos valores esperados (aproximadamente pela média de 1000 simulações) do número de vacinas acumuladas $V_a(\theta) + D_a(\theta)$ administrada durante a duração da campanha θ . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. De cima para baixo, as curvas correspondem as seguintes durações de campanhas θ : $1, 2 \times T_{max}(\phi)$, $T_{max}(\phi)$, $T_{0,99}(\phi)$, $T_{0,95}(\phi)$, $T_{media}(\phi)$, $T_{mediana}(\phi)$ e $T_{min}(\phi)$ | 80 |
| Figura 25 | – Número de vacinas acumuladas administradas durante a duração da campanha θ como uma função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta)$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta) + D_a(\theta)$, curvas vermelhas). As curvas espessas correspondem aos valores esperados (esperados pela média das 1000 simulações) e as linhas finas em torno são os intervalos de 95% de confiança. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. Diferentes durações de campanhas θ são mostradas nas 4 Sub-figuras: a) $T_{mediana}(\phi)$; b) $T_{0,95}(\phi)$; c) $T_{0,99}(\phi)$; d) $1.2 \times T_{max}(\phi)$ | 81 |
| Figura 26 | – Custo total esperado da campanha de vacinação como função de ϕ na escala $\log_{10} - \log_{10}$ para a campanha de duração de $\theta = T_{0,99}(\phi)$ (probabilidade de sucesso de aproximadamente 99%). O custo da infraestrutura é $C_d = 100$ unidades monetárias por dia na sub-figura a) e $C_d = 500$ unidades monetários por dia na sub-figura b). Os custos por vacina (em unidades monetários por vacina) são $C_\phi = 25$ (curvas com triângulos), $C_v = 15$ (curvas pontilhadas) e $C_v = 5$ (curvas com estrelas). Curvas azuis mostram o custo total Ct_1 do caso sintomático e curva vermelhas mostram o custo total Ct_2 para o caso assintomático. | 82 |
| Figura 27 | – Diagrama de blocos do sistema de equações diferenciais (3.10). | 92 |
| Figura 28 | – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 94 |
| Figura 29 | – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0, 2$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 94 |
| Figura 30 | – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0, 5$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 95 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 31 | –Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0, 7$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 95 |
| Figura 32 | –Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 1$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 96 |
| Figura 33 | –Quantis 95% empíricos para cada valor de κ em função da taxa de vacinação ϕ . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 96 |
| Figura 34 | –Quantis 99% empíricos para cada valor de κ em função da taxa de vacinação ϕ . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 97 |
| Figura 35 | –Diferença entre os quantis 99% dos tempos de erradicação. | 98 |
| Figura 36 | –Diferença entre os quantis 95% dos tempos de erradicação. | 98 |
| Figura 37 | –Variação dos quantis 99% dos tempos de erradicação em função dos valores de κ | 99 |
| Figura 38 | –Variação dos tempos de erradicação do quantil 95% em função dos valores de κ | 100 |
| Figura 39 | –Comportamento dos parâmetros ρ_κ e β_κ em função de ϕ da distribuição Gama para cada valor de κ : $\kappa = 0$ (curva vermelha), $\kappa = 0, 2$ (curva azul), $\kappa = 0, 5$ (curva preta), $\kappa = 0, 7$ (curva verde) e $\kappa = 1$ (curva magenta). | 101 |
| Figura 40 | –Comportamento dos parâmetros ν_0 e σ_0 em função de ϕ da distribuição Gama para $\kappa = 0$ | 102 |
| Figura 41 | –Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_0^*(\phi)$ e $\beta_0^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0$ | 103 |
| Figura 42 | –Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,2}^*(\phi)$ e $\beta_{0,2}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0, 2$ | 104 |
| Figura 43 | –Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,5}^*(\phi)$ e $\beta_{0,5}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0, 5$ | 104 |
| Figura 44 | –Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,7}^*(\phi)$ e $\beta_{0,7}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0, 7$ | 105 |
| Figura 45 | –Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,2}^*(\phi)$ e $\beta_{0,2}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 1$ | 106 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| Figura 46 | – Comparação do quantil 99% empírico (curva preta com estrelas) e a função $F_{0,99}^0$ (3.16) em que $\kappa = 0$ | 107 |
| Figura 47 | – Comparação do quantil 99% empírico (curva preta com estrelas) e a função $F_{0,99}^{0,5}$ (3.16) em que $\kappa = 0,5$ | 108 |
| Figura 48 | – Comparação do quantil 99% empírico (curva preta com estrelas) e a função $F_{0,99}^1$ (3.16) em que $\kappa = 1$ | 108 |
| Figura 49 | – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um κ fixo: $\kappa = 1$ (curva magenta), $\kappa = 0,7$ (curva verde), $\kappa = 0,5$ (curva preta), $\kappa = 0,2$ (curva azul) e $\kappa = 0$ (curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 110 |
| Figura 50 | – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um κ fixo: $\kappa = 1$ (curva magenta), $\kappa = 0,7$ (curva verde), $\kappa = 0,5$ (curva preta), $\kappa = 0,2$ (curva azul) e $\kappa = 0$ (curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada. | 110 |
| Figura 51 | – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um ϕ fixo e de baixo para cima os valores de ϕ crescem. | 111 |
| Figura 52 | – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um ϕ fixo e de baixo para cima os valores de ϕ crescem. | 111 |
| Figura 53 | – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação em que V_a está em “função” de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta. | 112 |
| Figura 54 | – Variação da quantidade de vacinas desperdiçadas ($V_a + D_a$) para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação em que $V_a + D_a$ estão em “função” de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta. | 112 |
| Figura 55 | – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação em que V_a está em “função” de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta. | 113 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 56 | –Variação da quantidade de vacinas desperdiçadas ($V_a + D_a$) para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação em que $V_a + D_a$ estão em “função”de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta. | 114 |
| Figura 57 | –Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação θ_0 como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta)$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,2})+D_a(\theta_{0,2})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa θ_0 como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa θ_0 como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0$ | 116 |
| Figura 58 | –Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação $\theta_{0,2}$ como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_{0,2})$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,2}) + D_a(\theta_{0,2})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa $\theta_{0,2}$ como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa $\theta_{0,2}$ como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0,2$ | 117 |
| Figura 59 | –Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação $\theta_{0,5}$ como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_{0,5})$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,5}) + D_a(\theta_{0,5})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa $\theta_{0,5}$ como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa $\theta_{0,5}$ como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0,5$ | 118 |
| Figura 60 | –Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação $\theta_{0,7}$ como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_{0,7})$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,7}) + D_a(\theta_{0,7})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa $\theta_{0,7}$ como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa $\theta_{0,7}$ como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0,7$ | 119 |
| Figura 61 | –Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação θ_1 como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_1)$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_1) + D_a(\theta_1)$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa θ_1 como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa θ_1 como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 1$ | 120 |

- Figura 62 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0$ o tempo de duração θ_0 , C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m.. 121
- Figura 63 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0, 2$ e tempo de duração $\theta_{0,2}$, C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m.. . . 122
- Figura 64 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0, 5$ e tempo de duração $\theta_{0,5}$, C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m.. . . 123
- Figura 65 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0, 7$ e tempo de duração $\theta_{0,7}$, C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m.. . . 124
- Figura 66 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ com o tempo de duração θ_1 , C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m.. 125
- Figura 67 – As subfiguras da parte superior representam o custo da campanha de vacinação para o caso sintomático (Ct_1) e as inferiores o custo do caso assintomático (Ct_2). As curvas vermelhas com triângulos consideram $C_v = 5$ u.m. por dia; As curvas azuis com estrelas consideram $C_v = 15$ u.m. e as curvas pretas com estrelas consideram $C_v = 25$ u.m.. 126

Figura 68 – As subfiguras da parte superior representam o custo da campanha de vacinação para o caso sintomático (Ct_1) e as inferiores o custo do caso assintomático (Ct_2). As curvas vermelhas com triângulos consideram $C_v = 5$ u.m. por dia; As curvas azuis com estrelas consideram $C_v = 15$ u.m. e as curvas pretas com estrelas consideram $C_v = 25$ u.m.. 127

Lista de tabelas

| | | |
|-----------|--|-----|
| Tabela 1 | – Parâmetros do modelo (1.2). | 26 |
| Tabela 2 | – Intervalos adequados para ocorrência de bifurcação “backward”. | 33 |
| Tabela 3 | – Intervalos adequados para ocorrência da bifurcação “backward”. | 35 |
| Tabela 4 | – Tempos de erradicação para diferentes múltiplos da taxa de vacinação $\phi_c = 2,19 \times 10^{-4}$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo | 56 |
| Tabela 5 | – Valores do negativo do log-verossimilhança para cada distribuição ajustada. | 64 |
| Tabela 6 | – Comparação dos valores do critério AIC para seis distribuições consideradas. | 67 |
| Tabela 7 | – Valores das constantes ajustadas das funções (2.15) como ponto inicial para ajuste simultâneo. | 72 |
| Tabela 8 | – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para o tempo $T_{0,99}(\phi)$. | 83 |
| Tabela 9 | – Valores de ϕ_c^κ , R_0^κ e das populações iniciais para simulações para os valores de κ 0, 0,2, 0,5, 0,7 e 1. | 93 |
| Tabela 10 | – Parâmetros ótimos a , b , c , t , r e q do ajuste simultâneo com $\kappa = 0$. | 102 |
| Tabela 11 | – Parâmetros ótimos a , b , c , t , q e r do ajuste simultâneo com $\kappa = 0,5$. | 105 |
| Tabela 12 | – Parâmetros ótimos a , b , c , t , q e r do ajuste simultâneo com $\kappa = 1$. | 105 |
| Tabela 13 | – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0$ e os tempos $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$. | 122 |
| Tabela 14 | – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0,2$ e os tempos $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$. | 123 |
| Tabela 15 | – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0,5$ e os tempos $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$. | 124 |
| Tabela 16 | – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0,7$ e os tempos $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$. | 125 |
| Tabela 17 | – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 1$ e os tempos $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$. | 126 |
| Tabela 18 | – Parâmetros do sistema de equações (3.10). | 142 |
| Tabela 19 | – Raízes do polinômio (1.9). | 142 |
| Tabela 20 | – Parâmetros do para o critério $B_3C_3 - A_3D_3$. | 148 |
| Tabela 21 | – Intervalos de confiança de 95% para parâmetros α e β da dist. Gama. | 150 |
| Tabela 22 | – Intervalos de confiança de 95% dos parâmetros μ e σ da dist. Lognormal. | 151 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| Tabela 23 | –Intervalos de confiança de 95% dos parâmetros K e σ da dist. Gumbel generalizada. | 152 |
| Tabela 24 | –Intervalos de confiança de 95% do parâmetro μ da dist. Gumbel generalizada. | 153 |
| Tabela 25 | –Intervalos de confiança de 95% dos parâmetros α e β da dist. Weibull. | 154 |
| Tabela 26 | –Intervalos de confiança de 95% para os parâmetros μ e σ para dist. Gumbel. | 155 |
| Tabela 27 | –Intervalos de confiança de 95% para os parâmetros μ e λ da dist. Gaussiana inversa. | 156 |
| Tabela 28 | –Quantis dos tempos de erradicação por meio da Distribuição Gama com parâmetros α^* e β^* | 157 |
| Tabela 29 | –Quantis empíricos dos tempos de erradicação para os 35 valores de ϕ . . | 158 |
| Tabela 30 | –Intervalos de 95% de confiança para Média e Mediana, dos tempos de erradicação, das 1.000 simulações de Monte Carlo. | 159 |
| Tabela 31 | –Intervalos de 95% de confiança para Quantil 2,5% e Quantil 97,5%, dos tempos de erradicação, das 1.000 simulações de Monte Carlo. | 160 |
| Tabela 32 | –Intervalos de 95% de confiança para Quantil 95% e Quantil 99%, dos tempos de erradicação, das 1.000 simulações de Monte Carlo. | 161 |
| Tabela 33 | –Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0$ | 163 |
| Tabela 34 | –Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0, 2$ | 164 |
| Tabela 35 | –Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0, 5$ | 166 |
| Tabela 36 | –Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0, 7$ | 168 |
| Tabela 37 | –Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 1$ | 170 |

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Introdução | 20 |
| 1 Modelo de vacinação com falhas primária e secundária da vacina | 23 |
| 1.1 Introdução | 23 |
| 1.2 Modelo Matemático | 24 |
| 1.2.1 Pontos de equilíbrio | 25 |
| 1.2.2 Análise de estabilidade | 27 |
| 1.3 Discussão | 32 |
| 1.4 Longo tempo de imunidade ($\gamma_s < \gamma_1$) | 33 |
| 1.4.1 Decaimento da imunidade antes do esperado ($\gamma_s > \gamma_1$) | 34 |
| 1.5 Conclusão | 36 |
| 1.6 Proporção de vacinados | 37 |
| 2 Estudo do tempo de erradicação de doenças e metodologia para campanha de vacinação | 46 |
| 2.1 Aproximação Estocástica | 48 |
| 2.2 Avaliação dos efeitos de diferentes taxas de vacinação | 54 |
| 2.3 Ajuste da distribuição do tempo de erradicação | 60 |
| 2.3.1 Estimador de Máxima Verossimilhança | 62 |
| 2.3.2 Ajuste dos parâmetros da distribuição escolhida | 68 |
| 2.3.3 Aplicação | 74 |
| 2.4 Políticas de vacinação | 77 |
| 2.5 Conclusão | 84 |
| 3 Estudo do tempo de erradicação para doenças sintomáticas/assintomáticas e campanhas de vacinação | 86 |
| 3.1 O modelo SEIADVR | 86 |
| 3.2 Pontos de equilíbrio | 87 |
| 3.2.1 Análise de estabilidade local do modelo analítico | 89 |
| 3.3 Modelo computacional | 90 |
| 3.4 Avaliação dos efeitos de diferentes taxas de vacinação ϕ e do parâmetro κ nos tempos de erradicação | 93 |
| 3.4.1 Avaliação dos tempos de erradicação | 93 |
| 3.4.2 Ajuste da distribuição dos tempos de erradicação | 100 |
| 3.5 Efeitos da variação de ϕ e κ na quantidade de vacinas aplicadas | 108 |
| 3.5.1 Campanha de vacinação | 114 |

| | |
|---------------------------------|------------|
| 3.6 Discussão | 127 |
| 4 Conclusões | 129 |
| REFERÊNCIAS | 131 |
| A Apêndice A | 137 |
| A.1 Prova do teorema 1. | 138 |
| A.2 Prova do teorema 2. | 138 |
| A.3 Prova do teorema 3. | 141 |
| A.4 Prova do teorema 5. | 142 |
| A.5 Prova do teorema 6. | 146 |
| B Apêndice B | 150 |
| C Apêndice C | 163 |

Introdução

Doenças de transmissão direta são caracterizadas pelo contágio por meio de contato físico ou gotículas de saliva, por exemplo. Na história da humanidade, muitas doenças de transmissão direta causaram grande impacto na demografia de diversos povos, como a pandemia da gripe espanhola (gripe de 1918). Tal influenza matou entre 20 e 50 milhões de pessoas em oito meses, mais que a primeira guerra mundial, que matou cerca de 9 milhões de pessoas em 4 anos [1]. Não existe uma vacina disponível para esta influenza até hoje.

Uma vacina é uma preparação antigênica que, inoculada (administrada) em um indivíduo, provoca uma resposta imunológica protetora e específica para algum agente infeccioso. As vacinas podem ser produzidas através de vírus, bactérias ou toxinas. Pode-se produzir com fragmentos de vírus ou bactérias.

Em 2014, na África Ocidental, especificamente na Libéria, Guiné e Serra Leoa, ocorreu uma pandemia de ebola. Cerca de 5.000 pessoas morreram entre março e outubro de 2014. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima a letalidade do vírus da ebola em torno de 46% [2]. No início do surto, não havia uma vacina disponível para controle da epidemia. Mas, felizmente, uma vacina para combater o vírus da ebola foi desenvolvida mostrando boa eficiência no ano de 2016. É chamada rVSV-ZEBOV e tem eficiência de 100% [3].

Existem muitos tipos de vacinas e suas ações dependem de como são produzidas, mas basicamente podemos classificá-las como vacinas ativas (vacinas vivas) ou vacinas inativas. As vacinas inativas são compostas por fragmentos de vírus ou bactérias que não se reproduzem no organismo humano. As vacinas ativas são compostas por vírus ou bactérias atenuados, isto é, enfraquecidos. No caso de vírus, eles são atenuados e, por isso, são menos virulentos. A técnica inicial para produção de vacinas vivas atenuadas foi utilizar o cultivo de vírus em animais. Tal técnica foi utilizada por Pasteur, para criar a vacina anti-rábica, passando o vírus em cérebro de coelho e posteriormente por métodos químicos [4]. Outra forma de atenuar vírus é através do ovo embrionado de galinha introduzido em 1930, permitindo o cultivo do vírus do grupo da varíola vacínia e vírus da influenza [4]. Até hoje tais vacinas são produzidas dessa forma.

No entanto, nem todas as vacinas apresentam uma boa eficiência. Um bom exemplo é a vacina que deve proteger contra os quatro sorotipos de dengue. Há uma vacina chamada CYC-TDV, produzida pela Sanofi Pasteur, que não apresenta a mesma eficiência no combate a todos sorotipos e isso pode tornar a vacina insegura [54]. Além da possível baixa eficiência, as vacinas podem apresentar outras falhas como a indução parcial de imunidade (exemplo de febre amarela e hepatite B) e o decaimento

da imunidade antes do tempo esperado. Ainda, algumas vacinas podem provocar efeitos colaterais tais como inchaço no local da injeção, edema facial, sinais sistêmicos, febre, vômitos e diarreia [5]. Tais efeitos podem estar associados à produção da vacina ou seu armazenamento.

O fato é que, se dada doença com alta letalidade está em expansão e tem-se uma vacina com uma eficácia não totalmente comprovada, que não traz efeitos colaterais graves, a escolha racional entre vacinar e não vacinar seria vacinar, pois assim têm-se mais chances de salvar mais vidas.

Por outro lado, supondo que tenhamos uma vacina que pode ser aplicada em uma população, surge outra complicada questão: como administrar as vacinas na população? Neste sentido, estratégias de vacinação são estabelecidas para que a epidemia seja contida, ou até mesmo erradicada. Algumas estratégias consideram uma faixa etária específica ou grupos de risco, como idosos e profissionais de saúde.

Em Epidemiologia Matemática, é possível encontrar muitos trabalhos de modelos de vacinação. Podemos citar como primeiros trabalhos de Daniel Bernoulli [7], que estudou uma fórmula para o estado de equilíbrio que envolve a expectativa de vida e o risco de infecção, e William O. Kermack e Anderson G. McKendrick [6], que estabeleceram o limiar para ocorrência de um surto epidêmico. Em alguns trabalhos, os autores consideram faixas etárias, com o objetivo de determinar qual a melhor estratégia deve ser empregada. Também é estudado o efeito de pulsos de vacinação em uma população, isto é, vacinar uma parcela da população em um curto período de tempo [8], [9].

Esta tese está dividido em duas partes. A primeira parte é dedicada ao estudo de modelos matemáticos para vacinas com eficiência variável e que apresentam falhas primária e secundária, isto é, a indução incompleta da imunidade e o decaimento da imunidade induzida antes do tempo esperado. Consideramos também que a doença é sintomática e não letal (por exemplo, a influenza tipo C). Além disso a imunidade induzida pelo patógeno é por tempo limitado. Tais características são necessárias para avaliar os efeitos de vacinar uma população com tal vacina e seus possíveis riscos. Nesta parte nosso objetivo é responder a pergunta: uma vacina com falhas e eficiência parcial poderia causar risco ao ser aplicada em uma população ou até mesmo um surto epidêmico?

Na segunda parte do trabalho tomaremos uma vacina eficiente e sem falhas, isto é, uma vacina que induz imunidade completa e perene, mas a doença poderá ser sintomática e/ou assintomática. No caso em que a doença é assintomática, não é possível diferenciar indivíduos suscetíveis de indivíduos expostos, infectantes ou recuperados. Logo, na modelagem matemática, consideramos que a vacina é aplicada em todos estes indivíduos para conter ou até mesmo erradicar a doença. Isso provoca desperdício de vacinas e conseqüentemente o aumento do custo na campanha de vacinação. Nosso objetivo nesta parte é determinar o tempo de erradicação da doença, a contabilização das vacinas aplicadas efetivamente (em indivíduos suscetíveis) e das vacinas desperdiçadas (aplicadas

em indivíduos não suscetíveis) e propomos uma metodologia para elaborar uma campanha de vacinação sujeita a uma probabilidade de sucesso.

1 Modelo de vacinação com falhas primária e secundária da vacina

1.1 Introdução

Edward Jenner (1749-1823) notou que ordenhadeiras com varíola bovina produziam uma resposta imunológica. Em 1796 Jenner inoculou um garoto de 8 anos, chamado James Phipps, com varíola bovina tomada da mão de uma ordenhadeira local chamada Sarah Nelmes e então, algumas semanas depois inoculada com varíola. O garoto permaneceu saudável mostrando que foi imunizado contra varíola com varíola bovina [10]. Entretanto esta metodologia de inoculação por pus era usada independentemente em outras regiões em torno do século 17, na Índia e África [49].

Muitas infecções comuns na infância foram controladas e até mesmo erradicadas, como a varíola, através da vacinação em massa [59]. O desenvolvimento de vacinas seguras foi possível através do entendimento do complexo sistema imunológico humano: como são as interações entre o hospedeiro e o patógeno, quais são as células que combatem a infecção, suas funções e ativação. Existem muitos tipos de vacinas, tais como vacinas de vetor vivo, vacina heteróloga, vacina subunidade, vacina conjugada, vacina de DNA, vacina inativa e vacina ativa. Como exemplo, consideremos vacinas ativas e inativas. Vacinas inativas (ou preparação morta) são compostas por partículas de vírus ou bactérias, e são seguras pois não se multiplicam no hospedeiro [50]. Este procedimento resulta em uma indução incompleta da resposta imunológica e demanda mais de uma dose da vacina para reforçar a proteção depois da primeira dose (este é o caso de, por exemplo, febre amarela, hepatite B e tétano), tal falha é denominada de falha primária. A falha secundária da vacina ocorre quando os níveis de imunidade induzida pela vacina decaem mais rápido do que o esperado. Por outro lado, vacinas ativas tem vírus vivos atenuados. Estes vírus podem multiplicar-se no hospedeiro e induzir a resposta imunológica completa. Esta vacina é mais barata do que vacinas inativas e pode se produzida em larga escala. Uma desvantagem das vacinas ativas é a possibilidade (muito rara) de mutação conferindo a forma original virulenta do vírus [50]. Vacina de vírus atenuado normalmente induz imunidade por um longo período, pois podem se reproduzir no hospedeiro. Vacinas de vírus atenuado em geral não falham na indução da resposta imunológica necessária para proteger efetivamente da doença.

Uma importante questão sobre vacinas é sua eficiência. A vacina da Dengue, por exemplo, deve induzir a imunidade para os quatro sorotipos simultaneamente. Há uma vacina na fase 3, isto é, testes clínicos estão sendo feitos com pessoas de diferentes partes do mundo para avaliar a eficácia e segurança da vacina. Esta vacina é chamada CYC-TDV e está sendo produzida por Sanofi Pasteur e tem diferentes eficiências para cada um dos

quatro sorotipos da Dengue [54].

Modelos matemáticos considerando o decaimento da imunidade e/ou proteção parcial de vacinas têm por objetivo estabelecer estratégias de vacinação para controlar ou até mesmo eliminar uma epidemia. Basicamente, modelos matemáticos têm sido desenvolvidos dividindo a população total de acordo com o histórico natural da infecção: indivíduos suscetíveis, vacinados, infectados mas não infecciosos (expostos), infecciosos e recuperados, conhecido como modelo SVEIR. Modelos matemáticos em epidemiologia, descrevem o progresso de uma epidemia em uma comunidade e o risco ou severidade de uma epidemia pode ser determinado por um importante parâmetro chamado número de reprodutibilidade basal, denotado por R_0 , um limiar (“threshold”) definido pela primeira vez nos trabalhos de Kermack-McKendrik [6]. As intervenções externas como vacinas, fazem decrescer o limiar até um valor R_v , número de reprodução basal sob vacinação. Além disso, se a taxa de vacinação for nula, temos $R_v = R_0$. Assim, a vacinação tem por objetivo conduzir R_v para valores menor que um, para alcançar a condição de erradicação da infecção. Entretanto, em situações específicas, os modelos SVEIR podem apresentar um sub-limiar, isto é, a possibilidade de infecções mesmo quando $R_v < 1$ (chamado bifurcação “backward”), o qual é um resultado inesperado.

Poderia, então, a indução de imunidade temporária (falha secundária) e a efetividade parcial (de forma grosseira falha primária) da vacina originar surtos inesperados que impeçam o objetivo da vacinação, ou até mesmo se tornar perigoso para alguns esquemas de vacinação? Nosso objetivo é abordar esta questão pela modelagem matemática. Na literatura, existem muitos artigos que descrevem modelos matemáticos com o compartimento de vacinados, apresentando a bifurcação “backward”. Nós os dividimos em dois grupos: um deles considerando a análise qualitativa (demonstração da existência da bifurcação “backward”) o outro, a análise quantitativa (além de qualitativo, quantificação deste fenômeno) considerando a bifurcação “backward”. A descrição qualitativa da bifurcação “backward” pode ser encontrada em [36]-[41], enquanto que a descrição quantitativa pode ser encontrada em [12]-[32].

Nosso objetivo, nesta parte da tese, é a determinação das condições para ocorrer a bifurcação “backward” e interpretar seu significado biológico.

1.2 Modelo Matemático

Propomos um modelo matemático simples em que a população é dividida em cinco classes, nomeadas por indivíduos suscetíveis (S), indivíduos vacinados (V), indivíduos expostos (E), indivíduos infectados (I) e indivíduos recuperados (R). A população total dada por N é constante (por simplificação), $N = S + V + E + I + R$. Assim, o sistema de

equações diferenciais ordinárias SVEIR é dado por:

$$\begin{cases} \dot{S} = (1-p)N\mu - \mu S - \bar{\alpha}SI - \phi S + fV + \gamma_s R \\ \dot{V} = p\mu N + \phi S - \mu V - fV - (1-q)\bar{\alpha}IV \\ \dot{E} = \bar{\alpha}SI - (\mu + \gamma_h)E + (1-q)\bar{\alpha}IV \\ \dot{I} = \gamma_h E - (\mu + \gamma_r)I \\ \dot{R} = \gamma_r I - \mu R - \gamma_s R. \end{cases} \quad (1.1)$$

A dinâmica das populações é descrita da seguinte forma: todos indivíduos estão sob uma taxa de mortalidade natural e natalidade μ (suposição de população constante) e uma porcentagem p de recém nascidos são vacinados; a taxa de vacinação de indivíduos suscetíveis é dada por ϕ e a taxa de transmissão per-capita (ou coeficiente) é dado por $\bar{\alpha}$ (a força de infecção é $\bar{\alpha}I$ e a taxa de incidência é $\bar{\alpha}IS$); indivíduos expostos são transferidos a classe de infectados com uma taxa de incubação γ_h ; indivíduos infectados são transferidos a classe de recuperados com uma taxa de recuperação γ_r . Há um decaimento da imunidade induzida pelo patógeno representado pela taxa γ_s , γ_s^{-1} sendo o período médio de imunização. Além disso, indivíduos vacinados perdem a imunidade induzida pela vacina a uma taxa f , ou seja, f^{-1} é o período médio imunidade e ambas as classes de indivíduos recuperados e vacinados retornam a classe de indivíduos suscetíveis. Por fim, indivíduos vacinados se tornam infectados por uma taxa de transmissão $\bar{\alpha}(1-q)$, com $0 < q \leq 1$, o qual representa a eficiência da vacina. A população total, N , é constante, podemos dividir o sistema de equações (1.1) por N , pois $\frac{dN}{dt} = \frac{d(S + V + E + I + R)}{dt} = 0$. Assim,

$$\begin{cases} \dot{\hat{S}} = (1-p)\mu - \mu\hat{S} - \alpha\hat{S}\hat{I} - \phi\hat{S} + f\hat{V} + \gamma_s\hat{R} \\ \dot{\hat{V}} = p\mu + \phi\hat{S} - \mu\hat{V} - f\hat{V} - (1-q)\bar{\alpha}\hat{I}\hat{V} \\ \dot{\hat{E}} = \alpha\hat{S}\hat{I} - (\mu + \gamma_h)\hat{E} + (1-q)\bar{\alpha}\hat{I}\hat{V} \\ \dot{\hat{I}} = \gamma_h\hat{E} - (\mu + \gamma_r)\hat{I} \\ \dot{\hat{R}} = \gamma_r\hat{I} - \mu\hat{R} - \gamma_s\hat{R}. \end{cases} \quad (1.2)$$

em que $\bar{\alpha}N = \alpha$ é a taxa total (ou coeficiente) de transmissão; $\hat{S} = S/N$, $\hat{V} = V/N$, $\hat{E} = E/N$, $\hat{I} = I/N$ e $\hat{R} = R/N$, resultando em $1 = \hat{S} + \hat{V} + \hat{E} + \hat{I} + \hat{R}$. Os parâmetros do sistema de equações (1.2), estão descritos na tabela seguinte.

A região de interesse biológico é dada por $\Omega = \{(\hat{S}, \hat{V}, \hat{E}, \hat{I}, \hat{R}) \in \mathbb{R}^5 : \hat{S} > 0, \hat{V} \geq 0, \hat{E} \geq 0, \hat{I} \geq 0, \hat{R} \geq 0\}$, que é positivamente invariante pelo fluxo induzido do sistema (1.2).

1.2.1 Pontos de equilíbrio

Nesta seção, descrevemos e analisamos os pontos de equilíbrio $P = (\bar{\hat{S}}, \bar{\hat{V}}, \bar{\hat{E}}, \bar{\hat{I}}, \bar{\hat{R}})$ do modelo (1.2). O ponto de equilíbrio livre da doença é dado por: $P_0 = (\bar{\hat{S}}, \bar{\hat{V}}, 0, 0, 0)$, com $\bar{\hat{S}} = \frac{(\mu + f)(1-p) + fp}{\mu + f + \phi}$ e $\bar{\hat{V}} = \frac{\phi\bar{\hat{S}} + \mu p}{\mu + f}$.

Tabela 1 – Parâmetros do modelo (1.2).

| Parâmetro | Significado | Unidade | Valor | Referência |
|------------|--|---------------------|---------|------------|
| μ | taxa de morte e nascimento | $[\text{ano}]^{-1}$ | 1/75,44 | [56] |
| p | porcentagem de recém nascidos vacinados | adimensional | 0 | |
| α | taxa de transmissão (ou coeficiente) | $[\text{ano}]^{-1}$ | 914 | [59] |
| ϕ | taxa de vacinação de indivíduos suscetíveis | $[\text{ano}]^{-1}$ | 0,02 | Estimado |
| f | taxa de decaimento da imunidade da vacina | $[\text{ano}]^{-1}$ | 1/30 | [58] |
| γ_s | taxa de decaimento da imunidade induzida pelo vírus circulante | $[\text{ano}]^{-1}$ | 1/75,44 | [57] |
| q | eficiência da vacina | adimensional | 95% | [57] |
| γ_h | taxa de incubação | $[\text{ano}]^{-1}$ | 365/10 | [58] |
| γ_r | taxa de infecção | $[\text{ano}]^{-1}$ | 365/6 | [58] |

Considerando, agora, $\bar{I} > 0$, o ponto de equilíbrio endêmico é dado por $P_1 = (\bar{S}, \bar{V}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{R})$, em que

$$\begin{cases} \bar{S} = \frac{1}{qR_0} + \bar{I} \frac{(1-q)}{q} \left[\frac{(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_r\gamma_h + \gamma_h(\mu + \gamma_s)}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} \right] - \frac{(1-q)}{q} \\ \bar{E} = \frac{(\mu + \gamma_r)\bar{I}}{\gamma_h} \\ \bar{R} = \frac{\gamma_r\bar{I}}{\mu + \gamma_s} \\ \bar{V} = 1 - \bar{S} - \bar{E} - \bar{R} - \bar{I}, \end{cases}$$

em que \bar{I} é raiz positiva real do polinômio:

$$\phi_2(\bar{I}) = q \times (A_1\bar{I}^2 + B_1\bar{I} + C_1), \quad (1.3)$$

onde

$$\begin{cases} A_1 = \alpha(1-q) \left(\frac{\gamma_h\gamma_r + \gamma_h(\mu + \gamma_s) + (\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_r)}{(\mu + \gamma_s)\gamma_h} \right) \\ B_1 = (\mu + \phi + f)(1-q) \left[\frac{\gamma_h\gamma_r + \gamma_h(\mu + \gamma_s) + (\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_r)}{(\mu + \gamma_s)\gamma_h} \right] + \\ \alpha \left(\frac{1}{R_0} - (1-q) \right) + \\ q \frac{-\gamma_r\gamma_h(\gamma_s - f) + f(\mu + \gamma_r + \gamma_h)(\mu + \gamma_s)}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} \\ C_1 = \frac{\mu + f + \phi}{R_0}(1 - R_v). \end{cases} \quad (1.4)$$

O parâmetro R_0 , número de reprodutividade basal, representa o número médio de indivíduos infectados por um indivíduo infectado. É definido por,

$$R_0 = \frac{\alpha\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\gamma_r + \mu)}. \quad (1.5)$$

O parâmetro R_v é definido por:

$$R_v = R_0 \frac{\phi(1-q) + \mu + f - \mu q p}{\mu + \phi + f}, \quad (1.6)$$

sendo igual a R_0 quando $p = 0$ e $\phi = 0$.

Os parâmetros R_0 (eq. (1.5)) e R_v (eq. (2.3)) foram obtidos da análise, feita por meio dos critérios de Routh-Hurwitz [48], da equação característica obtida do Jacobiano aplicado ao ponto de equilíbrio trivial [67]. Na próxima seção apresentaremos as equações características. O parâmetro R_v mostra que a vacina decresce o número de reprodução basal, permitindo um controle em epidemias. Note que R_v depende dos seguintes parâmetros adicionais de vacinação: eficiência da vacina (q), porcentagem de vacinados recém nascidos (p), taxa de vacinação de suscetíveis (ϕ) e tempo de imunidade induzida pela vacina (f^{-1}). Note que a equação (1.4) pode ter duas soluções positivas, que caracteriza biestabilidade. Na próxima subseção analisaremos a estabilidade local dos pontos de equilíbrio e as condições para ocorrência da bifurcação “backward”.

1.2.2 Análise de estabilidade

Para o sistema de equações (1.2), podemos considerar $\hat{V} = 1 - \hat{S} - \hat{E} - \hat{R} - \hat{I}$, pois a população é constante. Assim, a matriz Jacobiana do sistema de equações (1.2) é dado por:

$$J = \begin{pmatrix} -f - \hat{I}\alpha - \mu - \phi & -f & -f - \hat{S}\alpha & \gamma_s - f \\ qI & -\hat{I}(1-q)\alpha - \mu - \gamma_h & J_1 & -\hat{I}(1-q)\alpha \\ 0 & \gamma_h & -\mu - \gamma_r & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_r & -\mu - \gamma_s \end{pmatrix} \quad (1.7)$$

em que $J_1 = -\hat{I}(1-q)\alpha + (1-q)(-\hat{E} - \hat{I} - \hat{R} - \hat{S} + 1)\alpha + \hat{S}\alpha$.

O polinômio característico é obtido do determinante de $J(P_i)$ ($i = 1, 2$), em que a matriz Jacobiana é avaliada no equilíbrio P_i . Para P_0 e P_1 , temos:

$$\psi_1(x) = x^4 + x^3A + x^2B + xC + D \quad (1.8)$$

e

$$\psi_2(x) = x^4 + A_3x^3 + B_3x^2 + C_3x + D_3. \quad (1.9)$$

Os coeficientes dos polinômios (1.8) e (1.9) estão definidos no Apêndice A.1 e A.3. Os próximos resultados são sobre estabilidade local e global.

Teorema 1. *O ponto P_0 é local e assintoticamente estável se $R_v < 1$.*

O ponto P_0 representa a ausência de uma epidemia. Logo, se cada indivíduo infectado não infectar em média mais que um indivíduo suscetível, a epidemia é erradicada. A estabilidade global do ponto P_0 está no próximo teorema.

Teorema 2. *O ponto P_0 é globalmente estável se $\gamma_s \leq f$ e $R_v < 1$.*

A condição $\gamma_s \leq f$ significa que o tempo médio de proteção induzida pela vacina (f^{-1}) é menor do que o tempo médio de imunidade induzida pelo patógeno (γ_s^{-1}). As demonstrações dos teoremas 1 e 2 estão no Apêndice A.1 e A.2 respectivamente.

O ponto P_1 é único se $\gamma_s \leq f$, ou seja, só há uma raiz positiva viável do polinômio 1.4. Na próxima seção, demonstraremos este resultado. Temos então, para o ponto de equilíbrio P_1 o seguinte teorema.

Teorema 3. *O ponto P_1 é único e local e assintoticamente estável se $\gamma_s \leq f$ e $R_v > 1$.*

Assim, o ponto P_1 representa o equilíbrio endêmico da doença e é estável localmente se $R_v > 1$, ou seja, um infectado infecta em média mais de um indivíduo suscetível. A demonstração do teorema 3 está disponível no Apêndice A.3.

Agora, vamos avaliar o parâmetro crítico α^* , obtido da igualdade $R_v(\alpha^*) = 1$:

$$\alpha^* = \frac{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}{\gamma_h} \frac{\mu + f + \phi}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq}. \quad (1.10)$$

É possível mostrar que, em $\alpha = \alpha^*$, $C_1 = 0$ e a equação (1.3) tem as raízes dadas por $I_2 = -B_1/2A_1$ e $I_1 = 0$. Como $A_1 > 0$, se $B_1 < 0$ a raiz I_2 será positiva. Dessa forma, em $\alpha = \alpha^*$ pode ocorrer a bifurcação “backward”, quando $B_1 < 0$. Avaliando B_1 em α^* , temos:

$$\begin{aligned} B_1(\alpha^*) = & \frac{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}{\gamma_h} \left[1 - \frac{(1 - q)(\mu + f + \phi)}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq} \right] \\ & + (\mu + f + \phi)(1 - q) \frac{\gamma_h \gamma_r + \gamma_h(\mu + \gamma_s) + (\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_r)}{(\mu + \gamma_s)\gamma_h} \\ & + q \left[\frac{f(\mu + \gamma_r + \gamma_h)(\mu + \gamma_s)}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} - \frac{\gamma_r(\gamma_s - f)}{\mu + \gamma_s} \right]. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Tomando $\gamma_s \leq f$, então $B_1 > 0$. Segue pelo o critério do sinal de Descartes [55] que não há possibilidade da equação (1.3) ter duas raízes positivas se $\alpha < \alpha^*$. Temos, então, uma hipótese biológica de que o período de imunidade induzido pela vacina é no máximo igual ao período da imunidade induzida pelo patógeno, isto é, $\gamma_s^{-1} \geq f^{-1}$. De fato, por conta das imperfeições da vacina, a resposta imunológica que a vacina pode induzir não é superior a resposta induzida pelo patógeno, sendo as vacinas compostas de fragmentos de vírus ou bactérias (caso de vacina inativa) ou de vírus vivos enfraquecidos (vacinas ativas) e caso tenham falhas primária e/ou secundária, não induzem uma eficiência máxima quanto a eficiência do próprio patógeno no organismo.

Fato imediato: se $f = 0$ obrigatoriamente $\gamma_s = 0$, isto é, se os indivíduos vacinados não tem perda de imunidade, então os indivíduos recuperados também não têm. Entretanto, a recíproca nem sempre é válida.

Assim, temos o seguinte teorema.

Teorema 4. *Se $\gamma_s \leq f$, então a bifurcação “forward” ocorre e não é possível a ocorrência da bifurcação backward.*

Demonstração. De fato, se $\gamma_s < f$, então $B_1(\alpha^*) > 0$ e $\log \bar{I}_2 = -B_1/2A_1 < 0$. \square

Dessa forma, se o período de proteção induzido pela vacina é menor do que o tempo de proteção induzida pelo patógeno, não há possibilidade de biestabilidade. Entretanto, $\gamma_s > f$ não garante a ocorrência da bifurcação “backward”, pois esta condição é apenas necessária. Vamos determinar as outras condições.

Para entendermos melhor os mecanismos da bifurcação “backward” em modelos de vacinas, vamos negar a hipótese do teorema 4, isto é, vamos considerar que o período de imunidade induzida pela vacina seja maior que o período de imunidade induzido pelo patógeno, $\gamma_s > f$.

Note que se $q = 0$, isto é, se a vacina é totalmente ineficiente, $R_v = R_0$. O modelo com $q = 0$ (modelo SEIR), possui apenas um equilíbrio endêmico e a bifurcação “backward” não é possível. Além disso, se $q = 1$ (vacina é 100% eficiente) a bifurcação “backward” não pode ocorrer, pois $B_1(\alpha^*) > 0$ (equação (1.11))

$$B_1(\alpha^*) = \underbrace{\frac{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s)}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} - \frac{\gamma_r \gamma_s \gamma_h}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)}}_{\mu(\mu^2 + \mu\gamma_s + \mu\gamma_r + \gamma_r\gamma_s + \mu\gamma_h + \gamma_s\gamma_h + \gamma_h\gamma_r) > 0} + \frac{f(\mu + \gamma_r + \gamma_h)(\mu + \gamma_s)}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} + \frac{\gamma_r \gamma_h f}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} > 0.$$

Logo, há um intervalo $0 < q_{min} < q_{max} < 1$ que pode ocorrer bifurcação “backward”. Considerando, então, $B_1(\alpha^*)$ e reescrevendo-o como uma função em q vezes um fator,

$$B_1(\alpha^*) = \left(\frac{1}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq} \right) P(q),$$

em que

$$P(q) = q^2 A_2 + q B_2 + C_2. \quad (1.12)$$

Os coeficientes da equação (1.12) estão no Apêndice A.4. Se a equação (1.12) tem discriminante positivo, então temos duas raízes reais positivas pertencentes ao intervalo $(0, 1)$. Este discriminante depende de todos coeficientes, exceto de q . Tomando o discriminante da equação (1.12) como função de f e reescrevendo a equação:

$$\Delta_q(f) = f^2 H_1 + f H_2 + H_3. \quad (1.13)$$

Se a equação (1.13) é positiva, podemos ter valores positivos de q_{min} e q_{max} , raízes da equação (1.12), pertencentes ao intervalo $(0, 1)$. Sabemos que, na equação (1.13), $H_1 < 0$, $H_2 < 0$ e H_3 pode assumir valores positivos e negativos (os coeficientes estão descritos no Apêndice A.19). Se $H_3 > 0$, pelo critério de Descartes, a equação (1.13) pode ter duas raízes reais, uma positiva e outra negativa. Assim, considerando que $H_3 > 0$, seja f_1 solução positiva de $\Delta_q(f) = 0$. Se $0 < f < f_1$ então $\Delta_q > 0$. O coeficiente H_3 da equação (1.13) depende de todos parâmetros exceto de q e f e pode ser reescrito como função de p :

$$H_3(p) = p^2 T_1 + p T_2 + T_3. \quad (1.14)$$

Dessa forma, devemos determinar os valores de $p \in [0, 1]$ para que $H_3(p) > 0$. Note que se $p = 1$ teremos $H_3(1) = \frac{(\mu + \phi)^2 \gamma_r^2 \gamma_s^2}{(\mu + \gamma_s)^2} > 0$. Entretanto, para $p = 0$ não podemos afirmar qual seria o sinal de $H_3(0)$, pois T_3 pode mudar de sinal dependendo da escolha dos parâmetros.

Por sua vez, dado que $T_1 > 0$, mas T_2 e T_3 podem mudar de sinal, consideremos T_2 e T_3 como funções de ϕ :

$$T_2(\phi) = \phi^2 T_{21} + \phi T_{22} + T_{23}, \quad (1.15)$$

e

$$T_3(\phi) = \phi^2 T_{31} + \phi T_{32}, \quad (1.16)$$

Os coeficientes das equações (1.15) e (1.16) estão em (A.24) e (A.26) respectivamente. Em relação a equação (1.15), $T_{21} > 0$, $T_{22} > 0$ e $T_{23} < 0$, então há uma raiz real positiva e outra negativa. Vamos denotar a raiz positiva por ϕ_0 (descrita em (A.25)) da equação (1.15). Segue que, se $\phi < \phi_0$ então $T_2(\phi) < 0$ e $\phi > \phi_0$ então $T_2(\phi) > 0$. O coeficiente T_{31} (equação (1.16)) pode mudar de sinal e $T_{32} < 0$.

Neste caso, vamos considerar T_{31} como função de γ_s . Através da suposição de que $\gamma_h \gamma_r > 3\mu(\mu + \gamma_h + \gamma_r)$, plausível por conta da ordem dos parâmetros, pois $\gamma_r(\gamma_h)$ tem ordem 10^{-1} e μ tem ordem 10^{-3} (Tabela 1), teremos $\gamma_1 > 0$ solução de $T_{31}(\gamma) = 0$. A expressão de γ_1 está em (A.28) e mostra-se que $\gamma_1 > \mu$.

Para $\gamma_s \leq \mu$ ou $\mu \leq \gamma_s \leq \gamma_1$, T_{31} é negativo e, conseqüentemente, $T_3(\phi) < 0 \forall \phi > 0$. Entretanto, se $\gamma_s > \gamma_1$ há $\phi_1 > 0$ (anteriormente $\phi_1 < 0$), equação (A.27), tal que $T_3(\phi_1) = 0$ (equação (1.16)). Assim, considerando que $\gamma_s > \gamma_1$, se $\phi < \phi_1$ então $T_{31}(\phi) < 0$ e se $\phi > \phi_1$ então $T_{31}(\phi) > 0$.

Caso $\gamma_s > \gamma_1$ temos $\phi_1 > 0$ e $\phi_0 < \phi_1$, descrito no Apêndice (A.30). De forma resumida, temos dois casos:

Se $\gamma_s < \gamma_1$, então $T_3(\phi) \leq 0 \forall \phi$ ($\phi_1 < 0$):

- Se $T_2 < 0$ ($\phi < \phi_0$) ou $T_2 > 0$ ($\phi > \phi_0$), existirá $0 < p_1 < 1$ tal que para $p_1 < p \leq 1$ então $H_3(p) > 0$.

Se $\gamma_1 < \gamma_s$, $\phi_1 > 0$:

- Se $\phi < \phi_0$, então $T_3 < 0$, $T_2 < 0$ e existe $p_1 > 0$ tal que $p_1 < p \leq 1$ então $H_3(p) > 0$.
- Se $\phi_0 < \phi < \phi_1$, então $T_3 < 0$, $T_2 > 0$ e existe $p_1 > 0$ tal que $p_1 < p \leq 1$ então $H_3(p) > 0$.
- $\phi_1 < \phi$, então $T_3 > 0$, $T_2 > 0$ e $p_1 < 0$, logo $H_3(p) > 0 \forall p \in [0, 1]$.

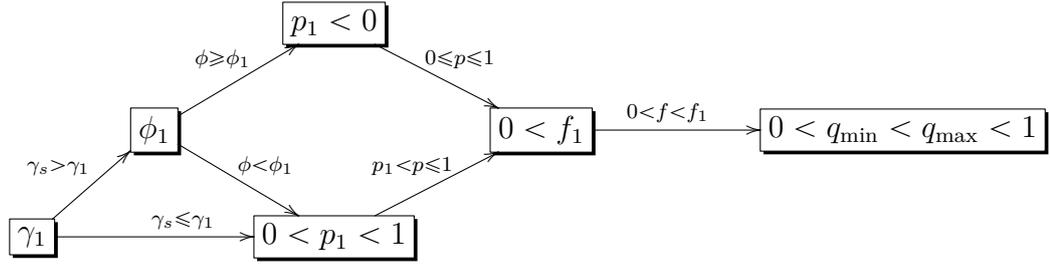


Figura 1 – Diagrama das condições dos parâmetros para que ocorra bifurcação “backward”.

A Figura 1 mostra um diagrama que resume todas as condições nos parâmetros γ_s , ϕ , p , f e q para que ocorra a bifurcação “backward”.

O seguinte teorema resume estes resultados.

Teorema 5. *Seja $\alpha = \alpha^*$. Se $\gamma_s \leq \gamma_1$ então existe $p_1 > 0$, tal que $p \in (p_1, 1]$, que por sua vez nos dá $f_1 > 0$. Se $f \in (0, f_1)$, obtemos $0 < q_{min} < q_{max} < 1$, tal que para $q \in (q_{min}, q_{max})$, temos a bifurcação “backward”. Se $\gamma_1 < \gamma_s$, então existe $\phi_1 > 0$ tal que, $\phi < \phi_1$, e temos as mesmas consequências do caso $\gamma_s < \gamma_1$. Entretanto, se $\phi > \phi_1$, p não tem restrições, isto é, $p_1 < 0$, $0 \leq p \leq 1$ e, conseqüentemente, obtemos $f_1 > 0$, tal que $f \in (0, f_1)$ temos $0 < q_{min} < q_{max} < 1$ e se $q \in (q_{min}, q_{max})$, obtemos uma bifurcação “backward”.*

A demonstração do teorema 5 está no Apêndice A.4.

Ao mostrar a existência de \bar{I} positivo em $\alpha = \alpha^*$, nós estabelecemos a ocorrência da bifurcação “backward” para determinados valores de q , f , p e ϕ . O sub-limiar α^{ths} pode ser determinado ao solucionar a equação $B_1^2 - 4A_1C_1 = 0$. Caso $\alpha \in (\alpha^{ths}, \alpha^*)$ (α^* definido em (1.10)), então existem duas soluções positivas, para equação (1.3). Assumindo a ocorrência da bifurcação “backward” nas condições do teorema 5, temos o seguinte teorema.

Teorema 6. *Sob a condição suficiente para bifurcação “backward”, no Teorema 5, no intervalo $\alpha \in (\alpha^{ths}, \alpha^*)$, com $R_v(\alpha^{ths}) \leq R_v(\alpha) \leq 1$, existem duas raízes positivas $\bar{I}_1 > \bar{I}_2$ (soluções da eq. (1.3)) associadas aos pontos de equilíbrio $P_1 = (\hat{S}, \hat{V}, \hat{E}, \hat{I}_1, \hat{R})$ e $P_2 = (\hat{S}, \hat{V}, \hat{E}, \hat{I}_2, \hat{R})$. P_1 é local assintoticamente estável e P_2 é instável. Além disso, se $R_v > 1$, há um único ponto de equilíbrio, P_1 , o qual é local e assintoticamente estável.*

Observação: No teorema 6 há uma prova analítica no Apêndice A.5 da instabilidade de P_2 . Entretanto, para provar que P_1 é local e assintoticamente estável, provamos apenas duas das três condições de Routh-Hurwitz e a última condição é provada numericamente. Ou seja, prova de que P_1 é local e assintoticamente estável para $R_v > 1$ é feita numericamente.

Como forma de comparação entre o período de tempo da imunidade induzida pelo patógeno e o tempo de imunidade induzida pela vacina, temos a hipótese biológica $\gamma_s < f$. Ao negar a hipótese biológica e determinar os valores adequados para ocorrência

de bifurcação “backward”, concluímos também que o período de imunidade induzida pela vacina é maior que a expectativa de vida, isto é, $f^{-1} > \mu^{-1}$ pois para ocorrer “backward”, devemos ter $f < f_1$. Portanto, além do período de imunidade da vacina ser maior que a induzida pelo patógeno, é maior que a expectativa de vida.

1.3 Discussão

Bifurcação do tipo “backward” não é uma exclusividade de modelos de vacinação. Existem outros modelos matemáticos que apresentam este tipo de bifurcação, tal como Yang [53], que trata de um modelo matemático de dinâmica de tuberculose; o modelo de Hedeler e Castilho-Chaves [52], que considera um grupo de risco de transmissão de doença e Gómez-Acevedo e Li [51], que trata de um modelo para infecção por HTLV-I de células T CD4+.

Muitos artigos que lidam com bifurcação “backward” indicam que $R_0 < 1$ não assegura a eliminação da doença. Kribs-Zaleta e Velasco-Hernández [13] dizem que os parâmetros de vacinação são importantes e que fatores sociais podem alterar as previsões teóricas. Eles concluem que a campanha de vacinação pode falhar no controle da doença se considerarmos apenas $R_0 < 1$ e é apresentado uma estimativa da taxa de vacinação ϕ para garantir que nenhum equilíbrio endêmico seja possível. Li et al [17] discutem os casos com e sem vacinação, além da análise da eficiência da vacina e das consequências da bifurcação “backward”. Arino et al. [12] dizem que para alguns valores da eficiência da vacina, pode ocorrer bifurcação “backward”. Sharomi et al. [19] dizem que uma forma de evitar a bifurcação “backward” é considerar 100% da eficiência da vacina e mudar a lei da ação das massas e Safi e Gumel [28] também discutem a ocorrência da bifurcação “backward” através da incidência. Jing e Deming [36] fazem uma análise qualitativa, entretanto apenas explicam de uma forma matemática. Chengjun e Wei [38] apresentam um modelo com vacinação e estratégias de isolamento. Este modelo apresenta bifurcação “backward”, entretanto não há explicações biológicas, apenas observações biológicas. Dushoff et al. [11] discutem mecanismos que conduzem à bifurcação “backward” e o nomeia este tipo de bifurcação como catastrófico.

Resumindo, bifurcação “backward” em modelos de vacinação são relacionados com parâmetros de vacinação, os quais são vacinação de recém nascidos (p) e indivíduos suscetíveis (ϕ), eficiência da vacina (q) e decaimento da imunidade induzida pela vacina (f). Obtemos valores críticos para os correspondentes quatro parâmetros ($p_1, \phi_1, q_{\min}, q_{\max}$ e f_1), para assegurar a bifurcação “backward”. Vamos determinar estes valores. Note que os valores para os parâmetros dados na Tabela 1 asseguram bifurcação “forward”. Desta forma, os parâmetros devem ser adequadamente alterados para garantir a ocorrência da bifurcação “backward”. Nas condições da bifurcação “backward” o parâmetro de transmissão α deve estar contido no intervalo (α^{ths}, α^*) . Assim temos o limiar α^* e o sub limiar α^{ths} .

A ilustração é feita tomando o limiar γ_1 de perda da da resposta de imunidade induzida pelo vírus selvagem γ_1 como o parâmetro chave.

1.4 Longo tempo de imunidade ($\gamma_s < \gamma_1$)

Nesta seção, reproduzimos alguns exemplos que ilustram quais são os valores dos parâmetros para ocorrência de bifurcação “backward”. Consideramos os valores dos parâmetros da Tabela 1. O valor crítico de γ_s , γ_1 , é igual a $0,03959 \times [anos]^{-1}$, isto é, $\gamma_1^{-1} \approx 25$ anos. Para calculá-lo, são necessários apenas μ , γ_h e γ_r (equação (A.28) no Apêndice).

Analisamos inicialmente o caso que é considera o longo tempo de imunidade, o tempo de imunidade induzida pelo patógeno $\gamma_s^{-1} \approx 75$ anos ($\gamma_s = 0,01325$). Para calcular o parâmetro ϕ_0 (eq. (A.25)) são necessários os parâmetros γ_s , γ_r , μ e γ_h , todos na Tabela 1. Apenas para ilustração, para o valor $\phi_0 = 0,01326 \times [anos]^{-1}$, teremos o valor crítico de p dado por $p_1 = 0,87$. Assim, tomando $\phi = 0,01 < \phi_0$, temos $p_1 = 0,87$ (equação (A.22)), isto é, 87% dos recém nascidos são vacinados. Logo, assumindo $p > p_1$, por exemplo $p = 0,88$, obtemos $f_1 = 1,04 \times 10^{-4}$ (equação (A.21)).

O parâmetro f_1 é menor que f da Tabela 1, então escolhendo $f < f_1$, $f = 9 \times 10^{-5}$, obtemos $q_{min} = 0,8184$ e $q_{max} = 0,8422$ (equações (A.18)), ou seja, eficiência mínima de 81,84% e máxima de 84,22%, ambas menores do que a eficiência da Tabela 1. Assumido $q_{min} < q < q_{max}$, obtemos $\alpha^{ths} = 2,649297 \times 10^2$ (pode ser determinado ao resolver $B_1^2 - 4A_1C_1 = 0$) e $\alpha^* = 2,64931 \times 10^2$ (dado pela equação (1.10)). Se $\alpha^{ths} < \alpha < \alpha^*$, obtemos uma bifurcação backward. O mesmo processo seria feito se considerássemos $\phi > \phi_1$. Os valores obtidos estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Intervalos adequados para ocorrência de bifurcação “backward”.

| $\phi \leq \phi_0$ | | |
|------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Parâmetros | Valores críticos | Unidades |
| $\phi = 0,01$ | $\phi_0 = 0,01326$ | $[anos]^{-1}$ |
| $p = 0,88$ | $p_1 = 0,87$ | adimensional |
| $f = 9 \times 10^{-5}$ | $f_1 = 1,04 \times 10^{-4}$ | $[anos]^{-1}$ |
| $q = 0,83$ | $q_{min} = 0,8184$ | adimensional |
| | $q_{max} = 0,8422$ | adimensional |
| | $\alpha^{ths} = 2,649297 \times 10^2$ | $[anos]^{-1}$ |
| | $\alpha^* = 2,64931 \times 10^2$ | $[anos]^{-1}$ |

Na Tabela 2, nota-se que quando o valor de ϕ cresce, o valor de p decresce. Isto é, se há uma vacinação em massa de suscetíveis, podemos decrescer a vacinação de

recém-nascidos. Neste caso, o tempo de imunidade induzida pela vacina é de 10^5 anos, incoerente com a realidade.

1.4.1 Decaimento da imunidade antes do esperado ($\gamma_s > \gamma_1$)

Agora, considerando o caso em que o tempo de proteção induzido pelo patógeno é $\gamma_s^{-1} = 20$ anos, isto é, $\gamma_s = 0,05$. Este tempo de proteção é menor que $\gamma_1^{-1} \approx 25$ anos. Neste caso temos que $\phi_1 > 0$ e para $\phi < \phi_1$, temos as mesmas consequências dadas na tabela 2. Entretanto para $\phi_1 < \phi$, p não tem restrições para que ocorra o “backward”, ou seja, $0 \leq p \leq 1$.

Tabela 3 – Intervalos adequados para ocorrência da bifurcação “backward”.

| $\phi_1 \leq \phi$ | | |
|------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Parâmetros | Valor crítico | Unidade |
| $\phi = 0,08$ | $\phi_1 = 0,06962$ | $[\text{anos}]^{-1}$ |
| $p = 1$ | $p_1 = -0,01276$ | adimensional |
| $f = 4 \times 10^{-3}$ | $f_1 = 6,40387 \times 10^{-3}$ | $[\text{anos}]^{-1}$ |
| $q = 0,7$ | $q_{min} = 0,72448$ | adimensional |
| | $q_{max} = 0,91462$ | |
| | $\alpha^{ths} = 1,44892 \times 10^2$ | $[\text{anos}]^{-1}$ |
| | $\alpha^* = 1,48147 \times 10^2$ | $[\text{anos}]^{-1}$ |

Na Tabela 3, os valores dos parâmetros p_1 , f_1 , α^{ths} e α^* são menores do que os valores da Tabela 2. No caso interessante em que $\phi_1 < \phi$, p não tem restrições. Logo, escolhendo $p = 1$, temos um intervalo para q grande, $q_{min} = 0,46134$ e $q_{max} = 0,91462$. Se a taxa de vacinação de indivíduos suscetíveis, ϕ , é grande suficiente, ou seja, maior que ϕ_1 , não é necessário vacinar recém-nascidos para ocorrer bifurcação “backward”.

Se algumas das condições do Teorema 5 não é satisfeita, não é possível ocorrer a bifurcação “backward”. Na tabela 3, se escolhermos $f = 8 \times 10^{-3} > f_1 = 6,40367 \times 10^{-3}$ a bifurcação “backward” não ocorre. Na figura 2, temos $\alpha^{**} = 1,23864 \times 10^2$, isto é, o limiar para $R_v = 1$ com $f = 8 \times 10^{-3}$

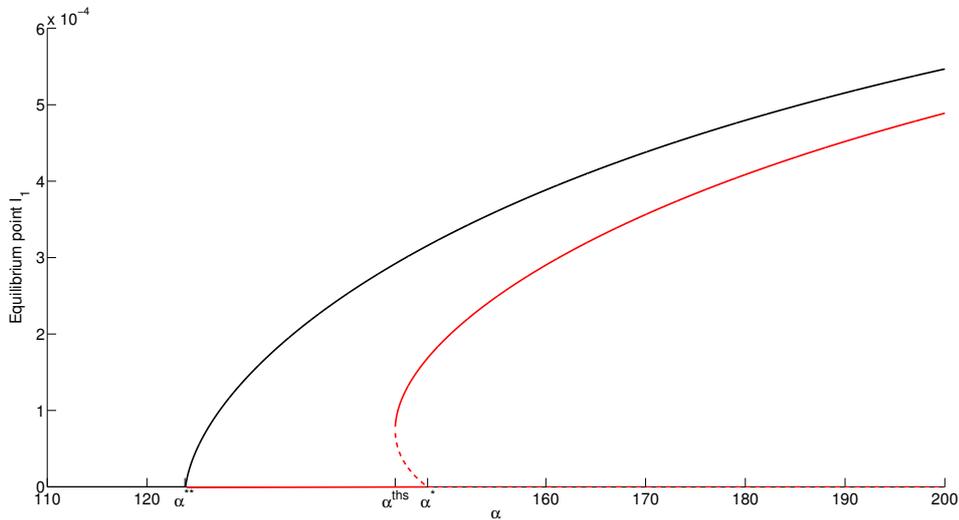


Figura 2 – Bifurcações “forward” (curva preta) e “backward” (curva vermelha), com $f = 8 \times 10^{-3} > f_1$ e $f = 4 \times 10^{-3} < f_1$ respectivamente, com $f_1 = 6,40387 \times 10^{-3}$.

Bifurcação “backward” é menos preocupante se comparada com bifurcação “forward”, como pode ser visto na Figura 2. Isso deve-se ao fato que na bifurcação

“backward” o número de indivíduos infectados é menos do que o número de indivíduos infectados na bifurcação “forward”. Caso a bifurcação “backward” fosse possível, ações para controlá-la seriam mais fáceis do que no caso da bifurcação “forward”. As linhas pontilhadas representam pontos instáveis e as linhas cheias, pontos estáveis. Para valores de $\alpha > \alpha^{**}$, o ponto de equilíbrio livre da doença da bifurcação “forward” é instável e para $\alpha > \alpha^*$, o ponto de equilíbrio livre da doença da bifurcação “backward” é instável. Entretanto, entre α^{ths} e α^* o ponto de equilíbrio na bifurcação “backward” é estável.

Análises numéricas da bifurcação “backward” são feitas com parâmetros não realistas, como em Arino et al. [12], que considera o tempo de proteção induzido pela vacina de 5 anos e o tempo de proteção induzido pelo patógeno de 31 dias, isto é, o tempo de proteção é 60 vezes maior que o tempo e proteção do induzida pelo patógeno.

A ocorrência da bifurcação “backward” não é simples, pois é possível apenas em situações específicas. A vacina considerada deve ter as duas falhas, primária e secundária, além da perda de imunidade induzida pelo patógeno por parte dos recuperados. É necessário haver um fluxo de vacinados para classe de suscetíveis e expostos (ou infectados se o modelo matemático não conter a classe de expostos), pois a bifurcação “backward” pode surgir pela acumulação de indivíduos suscetíveis provenientes da classe de vacinados, isto é, após perder a imunidade induzida pela vacina.

1.5 Conclusão

Modelos matemáticos são poderosas ferramentas que podem nos auxiliar para entender melhor as dinâmicas de fenômenos biológicos e físicos. Quando estes modelos matemáticos descrevem fenômenos biológicos, deve-se ter ainda mais atenção com determinados conclusões matemáticas, pois podem não fazer sentido biológico. Modelos de vacinação são muito importantes, pois podemos simular situações com uma vacina ainda não disponível e propor uma estratégia de vacinação para controlar ou até mesmo erradicar uma epidemia.

O modelo matemático de vacinação apresentado aqui, mostrou que é possível controlar/erradicar uma epidemia mesmo se considerarmos uma vacina com falhas primária e secundária. Determinamos intervalos específicos para cada parâmetro relacionado com a vacinação. Assim, sabemos quais são os valores crítico dos parâmetros e, logo, temos estimativas para taxas de vacinação de recém-nascidos e suscetíveis para que não ocorra bifurcação “backward”, além disso, mostramos que para que a bifurcação “backward” ocorra, o tempo de proteção induzido pela vacina deve ser maior do que o tempo de vida e o tempo de proteção induzida pelo patógeno. Porém isso não é possível já que vacinas são imperfeitas e poderiam induzir um tempo de imunidade no máximo igual ao tempo de imunidade induzido pelo patógeno. Se considerarmos valores reais para os parâmetros, especificamente para f , o decaimento da imunidade induzida pela vacina, podemos garantir

que se $R_v < 1$, é possível erradicar a epidemia da população, pois não há um sub limiar.

Comparando as bifurcações “forward” e “backward”, a Figura 2 mostra que a bifurcação “forward” é mais crítica do que a bifurcação “backward”, pois na bifurcação “forward” o número de indivíduos infectados é maior do que o número de indivíduos infectados da bifurcação “backward”.

Em modelos matemáticos com compartimento de indivíduos vacinados, podemos concluir que a perda de imunidade de indivíduos recuperados implica na perda de imunidade de indivíduos vacinados, pois o tempo de proteção de indivíduos vacinados é no máximo igual ao tempo de imunidade de indivíduos recuperados. Dessa forma, não é coerente considerar um modelo matemático que apresente apenas perda de imunidade de indivíduos recuperados e não de vacinados. Entretanto, podemos considerar a perda de imunidade induzida pela vacina e a não perda de imunidade induzida pelo patógeno. Portanto, não há risco do ponto de vista matemático, isto é, possibilidade de bifurcação “backward” e mesmo que a vacina contenha falhas, pode-se vacinar a população.

1.6 Proporção de vacinados

Nesta seção vamos abordar os efeitos da aplicação de uma vacina com o intuito de determinar uma proporção de vacinados ao invés de aplicar uma taxa de vacinação sobre a população. A taxa de vacinação pode variar de zero a “infinito”, mas a proporção de vacinados, isto é, o quociente vacinados por suscetíveis varia entre zero e um.

Para tal objetivo, vamos inicialmente analisar os comportamentos assintóticos de dois modelos simples sem e com a aplicação da vacina. Vamos considerar que a vacina tenha 100% de eficiência ($q = 1$), que não há perda de imunidade induzida pelo patógeno ($\gamma_s = 0$) e pela vacina ($f = 0$). O modelo (1.17) aborda a dinâmica da doença sem a aplicação de uma vacina e tem como parâmetros a taxa de mortalidade μ , a taxa de incubação γ , a taxa de recuperação σ e a taxa de infecção α . O subíndice zero indica a ausência de vacina.

$$\begin{cases} \dot{\hat{S}}_0 = \mu - \mu\hat{S}_0 - \alpha\hat{S}_0\hat{I}_0 \\ \dot{\hat{E}}_0 = \alpha\hat{S}_0\hat{I}_0 - (\mu + \gamma)\hat{E}_0 \\ \dot{\hat{I}}_0 = \gamma\hat{E}_0 - (\mu + \sigma)\hat{I}_0 \\ \dot{\hat{R}}_0 = \sigma\hat{I}_0 - \mu\hat{R}_0. \end{cases} \quad (1.17)$$

Note que as equações de recuperados pode ser desacoplada do sistema (1.17) e, dessa forma, vamos considerar apenas as populações de suscetíveis, expostos e infectantes.

O ponto de equilíbrio endêmico do sistema (1.17) é dado por:

$$\begin{cases} \bar{S}_0 = \frac{1}{R_0} \\ \bar{E}_0 = \frac{(\mu + \sigma)\mu(R_0 - 1)}{\alpha\gamma} \\ \bar{I}_0 = \frac{\mu(R_0 - 1)}{\alpha} \end{cases} \quad (1.18)$$

Considerando, agora, o mesmo modelo mas com a utilização da vacina, temos:

$$\begin{cases} \dot{\hat{S}} = (1 - p)\mu - \mu\hat{S} - \alpha\hat{S}\hat{I} - \phi\hat{S} \\ \dot{\hat{V}} = p\mu + \phi\hat{S} - \mu\hat{V} \\ \dot{\hat{E}} = \alpha\hat{S}\hat{I} - (\mu + \gamma)\hat{E} \\ \dot{\hat{I}} = \gamma\hat{E} - (\mu + \sigma)\hat{I} \\ \dot{\hat{R}} = \sigma\hat{I} - \mu\hat{R}. \end{cases} \quad (1.19)$$

O ponto de equilíbrio endêmico do sistema (1.19) é dado por

$$\begin{cases} \bar{\hat{S}} = \frac{1}{R_0} \\ \bar{\hat{E}} = \frac{(\mu + \sigma)(\mu + \phi)(R_{\phi p} - 1)}{\alpha\gamma} \\ \bar{\hat{I}} = (\mu + \phi)\frac{(R_{\phi p} - 1)}{\alpha}, \end{cases} \quad (1.20)$$

em que

$$R_{\phi p} = R_0 \frac{\mu(1 - p)}{\mu + \phi}, \quad (1.21)$$

em que $R_{\phi p} = R_0 \Leftrightarrow \phi = p = 0$ e $R_v = R_{\phi p} \Leftrightarrow q = 1, f = 0$ (R_v dado na eq. (2.3)).

Note que o ponto de equilíbrio dos indivíduos suscetíveis é o mesmo nos casos em que não há vacinação (1.18) e quando há vacinação (1.20).

No modelo (1.17) o ponto de equilíbrio endêmico (1.18) é local e assintoticamente estável quando as condições de estabilidade local são satisfeitas, isto é, $R_0 > 1$. Quando $R_0 > 1$, o número médio de infecções secundárias por um indivíduo infectado é superior a um, assim há um cenário de estabelecimento da doença. Supondo $R_0 > 1$, ao decorrer do tempo a população de indivíduos suscetíveis decai pela mortalidade e pela infecção adquirida em contato com os infectantes. Já a população de indivíduos infectantes cresce pela passagem de indivíduos expostos para infectados e decai pela mortalidade. Entretanto, quando a população de indivíduos suscetíveis alcança baixas concentrações a população de indivíduos infectantes começa a decair, pois não existem indivíduos suscetíveis para serem infectados. Na verdade, existem tais indivíduos mas em baixíssimas quantidades e assim as infecções são realizadas em frações de indivíduos suscetíveis.

A quantidade de indivíduos infectados então decai a uma quantidade muito

baixa, enquanto que a população de indivíduos suscetíveis cresce novamente pela natalidade e pela baixa quantidade de infecções. O período entre os picos epidêmicos é chamado de período interepidêmico. Na figura 3 nós utilizamos um período de 25.000 dias, o que equivale a um período aproximado de 68 anos. Os parâmetros têm valores $\mu = 1/(75 \times 365)$ (expectativa média de vida de 75 anos), $\alpha = 1$, $\sigma = 1/7$ (sete dias para recuperação), $\gamma = 1/7$ (sete dias de incubação do patógeno), $R_0 = 6,9$ e uma população inicial como $\hat{S}(0) = 1 - 10^{-10}$, $\hat{E}(0) = 0$, $\hat{I}(0) = 10^{-10}$ e $\hat{R}(0) = 10^{-10}$.

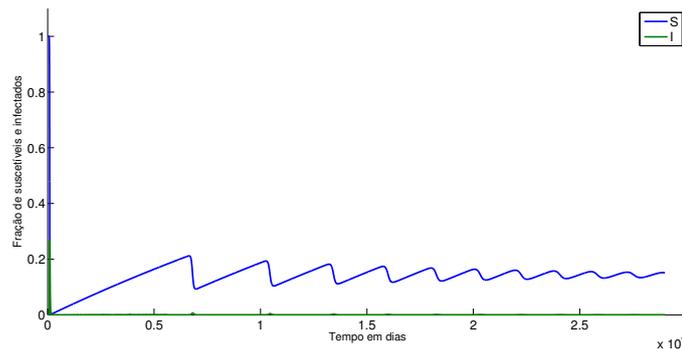


Figura 3 – Comportamento da população de indivíduos suscetíveis e infectados sem aplicação de vacina. Os intervalos de tempo e as amplitudes dos picos decrescem.

O primeiro pico de indivíduos infectados ocorre por volta dos 13 dias, e nesse período há uma baixa quantidade de indivíduos suscetíveis. O segundo pico ocorre em torno de 6.704 dias, que equivale em torno de 18 anos e é menor que o primeiro, pois muitos indivíduos foram infectados no início logo as chances de novas infecções são menores. O terceiro pico ocorre em torno de 10.340 dias que equivale a 28 anos do início, também menor que o anterior, e do pico anterior em torno de 10 anos. O quarto pico ocorre em torno de 13.320 dias, equivalente a 36,5 anos do início e 8 anos do pico anterior. O penúltimo pico ocorre em torno dos 22.150 dias, o equivalente a 60 anos do início e cinco anos depois desse pico ocorre o último, em torno dos 23.970 dias. Os intervalos interepidêmicos e as amplitudes diminuem com o passar do tempo, pois a quantidade de indivíduos suscetíveis decai entre os picos e dessa forma o número de infecções também decai. O maior pico de infectados é o primeiro pico, pois há uma grande quantidade de indivíduos suscetíveis. Entretanto, o pico seguinte é menor, já que a quantidade de suscetíveis é menor. Além disso, o intervalo de tempo dos picos é menor pois há uma quantidade maior de infectantes, comparado com o início. Dessa forma, mesmo que a quantidade de indivíduos infectados seja menor de pico para pico, é uma quantidade suficiente para ocorrer um surto em um período menor, porém com menor intensidade. No tempo infinito, convergência assintótica, a amplitude e o intervalo entre picos será zero, configurando o equilíbrio endêmico. A Figura 4 mostra os picos a partir dos 6.000 dias.

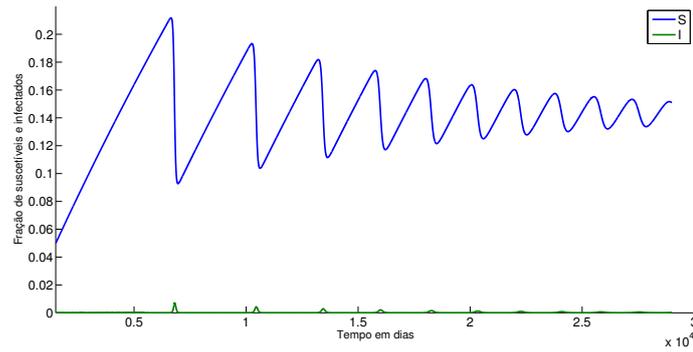


Figura 4 – Comportamento da população de indivíduos suscetíveis e infectados sem aplicação de vacina a partir do segundo pico, por volta dos 6704 dias.

No caso do modelo com vacinação, caso $R_{\phi p} > 1$ ($R_0 > R_{\phi p} > 1$) o ponto de equilíbrio endêmico será local e assintoticamente estável. Dizer que $R_{\phi p} > 1$ é o mesmo que dizer que o número médio de indivíduos infectados gerado por um indivíduo infectado, mesmo com aplicação da vacinação, é superior a um. Isto é, a taxa de vacinação aplicada não é o suficiente para que $R_{\phi p} < 1$ e erradicar a doença. Para que $R_{\phi p} < 1$ a taxa de vacinação deve satisfazer $\phi > \phi_c$. O comportamento é análogo ao caso sem vacinação, com períodos interepidêmicos e amplitudes cada vez menores para os picos de indivíduos suscetíveis e infectados. Entretanto, a população de indivíduos suscetíveis decai pela mortalidade, infecção e vacinação. Logo, os picos dos indivíduos suscetíveis e infectados sem aplicação da vacina são maiores que os picos dos indivíduos suscetíveis e infectados com aplicação de vacina. No tempo infinito, convergência assintótica, a amplitude e o intervalo entre os picos será zero, configurando o equilíbrio endêmico. As populações iniciais para simulação são consideradas as mesmas para o caso em que não há aplicação de vacinas, isto é, no início $\phi = p = 0$. Após início da simulação, aplicamos uma taxa de vacinação de $\phi = 10^{-5}/\text{dia}$ e uma proporção de $p = 0,5$ de recém nascidos é vacinada. O valor de $R_{\phi p} = 2,75$.

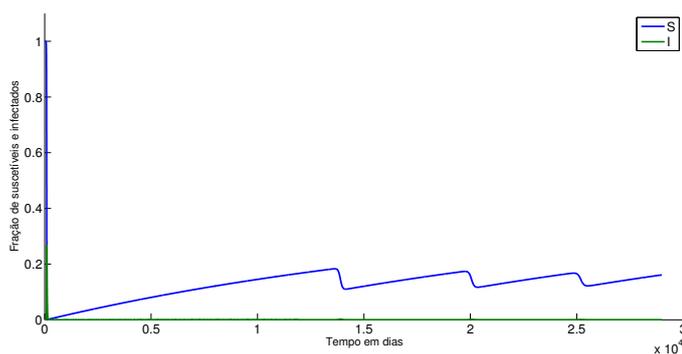


Figura 5 – Comportamento da população de indivíduos suscetíveis e infectados com aplicação de vacina, análogo ao comportamento sem aplicação da vacina, mas com amplitudes menores dos picos de suscetíveis e infectados.

Podemos pensar então que, se uma política de vacinação tem uma estratégia de aplicar uma vacina em uma grande quantidade da população supostamente suscetível por uma taxa ϕ , já que existem as possibilidades de não sabermos quem é suscetível, e dessa taxa não ser maior que a taxa crítica, é possível que “erradicaremos” a doença em um período de tempo mas não de forma definitiva. Logo, a vacina deverá ser aplicada novamente com taxa ϕ e novamente pode ocorrer a não erradicação definitiva da doença.

Note que, mesmo com uma baixa quantidade de indivíduos infectados, os picos epidêmicos vão ocorrer em ambos os casos. Não faz sentido considerar quantidades de frações de indivíduos, mas no modelo determinístico as populações são dadas em quantidades que podem não ser inteiras. Dessa forma, as populações crescem ou decaem por frações de indivíduos.

Não é razoável esperar que uma quantidade muito baixa de indivíduos infectados consiga manter um estado endêmico em uma população. Entretanto, como visto nas Figuras 3 e 5, os modelos (1.17) e (1.19) descrevem um comportamento dinâmico que é possível estabelecer um estado endêmico, mesmo com uma quantidade muito baixa de indivíduos infectados.

A taxa de vacinação é aplicada de forma constante sobre a população de suscetíveis. Logo, frações de indivíduos são removidos pela vacina durante o período de vacinação. É possível saber a taxa crítica de vacinação para erradicar a doença, mas não a quantidade inteira de pessoas que devem ser vacinadas, pois a quantidade de vacinados seria $\int_0^T \phi \hat{S}(t) dt$, correspondendo a aplicação da vacina em um período de 0 até T dias. Além disso não é de simples interpretação a taxa de vacinação, já que o inverso de sua dimensão é tempo, mas não é algo como interpretar a taxa de mortalidade μ (que tem inverso da dimensão tempo). Para melhor entender como a taxa de vacinação é aplicada, vamos compará-la com a proporção de indivíduos vacinados, que é um número que está

entre zero e um e sabemos seu significado.

Chamaremos de Q a proporção referida para não se confundir com a proporção dos recém-nascidos vacinados. Para estudar a proporção de suscetíveis efetivamente vacinada, devemos estudar o efeito da vacinação na distribuição etária dos indivíduos suscetíveis antes da vacinação, representado pelo subíndice zero, $\hat{S}_0(a)$ e após a introdução da vacinação $\hat{S}(a)$, em que a representa a idade do indivíduo. Assim, vamos considerar que a transferência de indivíduos suscetíveis é feita pela infecção natural α_0 , isto é, estamos considerando que não há uma vacina disponível para população.

Após a aquisição de uma vacina, temos os indivíduos suscetíveis $\hat{S}(a)$, que são transferidos pela ação da vacinação (ϕ) e decaem pela mortalidade. Não consideraremos a taxa de infecção em ambas populações pois estamos considerando uma aproximação.

Segue as equações que regem $\hat{S}_0(a)$ e $\hat{S}(a)$:

$$\begin{cases} \frac{d\hat{S}(a)}{da} = -(\phi + \mu)\hat{S}(a), & \hat{S}(0) = (1 - p)\mu \\ \frac{d\hat{S}_0(a)}{da} = -\mu\hat{S}_0(a), & \hat{S}_0(0) = \mu. \end{cases} \quad (1.22)$$

A população inicial para $\hat{S}(a)$ é $(1 - p)\mu$ pois há uma proporção de vacinados recém-nascidos suscetíveis.

A solução do sistema (1.22) é dada por

$$\begin{cases} \hat{S}(a) = \hat{S}(0)e^{-(\phi+\mu)a} \\ \hat{S}_0(a) = \hat{S}_0(0)e^{-\mu a}. \end{cases} \quad (1.23)$$

Assim temos as soluções,

$$\begin{cases} \hat{S}(a) = \hat{S}(0)e^{-(\phi+\mu)a} = (1 - p)\mu e^{-(\mu+\phi)a} \\ \hat{S}_0(a) = \hat{S}_0(0)e^{-(\alpha_0+\mu)a} = \mu e^{-\mu a}. \end{cases} \quad (1.24)$$

Podemos associar a proporção de vacinados suscetíveis Q com a taxa de vacinação ϕ expressa como,

$$Q \approx \frac{\int_{a_1}^{a_2} \hat{S}_0(a) da - \int_{a_1}^{a_2} \hat{S}(a) da}{\int_{a_1}^{a_2} \hat{S}_0(a) da} = 1 - \frac{\int_{a_1}^{a_2} \hat{S}(a) da}{\int_{a_1}^{a_2} \hat{S}_0(a) da} \quad (1.25)$$

em que estamos considerando todos os indivíduos com idades entre a_1 e a_2 . Para avaliar todos indivíduos, tomamos $a_1 = 0$ e $a_2 = L$ em que $L \rightarrow \infty$,

$$\begin{cases} \hat{S} = \lim_{L \rightarrow \infty} \int_0^L (1 - p)\mu e^{-(\mu+\phi)a} da = \frac{\mu(1 - p)}{\mu + \phi} \\ \hat{S}_0 = \lim_{L \rightarrow \infty} \int_0^L \mu e^{-\mu a} da = \frac{\mu}{\mu} = 1. \end{cases} \quad (1.26)$$

Note que as equações (1.26) são as quantidades totais de indivíduos após e antes da vacinação. Temos assim a proporção dada por

$$Q \approx 1 - \frac{\mu(1-p)}{\mu + \phi}. \quad (1.27)$$

Note que, se a taxa de vacinação não for suficiente para erradicar a doença, então ao final da campanha de vacinação teremos $\widehat{S} = \widehat{S}_0$, discutido no início da seção. Para determinar um valor crítico para a taxa de vacinação ϕ , vamos tomar calcular ϕ de $R_{\phi p} = 1$:

$$R_{\phi p} = 1 \Leftrightarrow \phi_c = \mu[R_0(1-p) - 1]. \quad (1.28)$$

Desenvolvendo a equação (1.28), obtemos:

$$\phi_c = \mu R_0[p_c - p], \quad (1.29)$$

em que p_c é dado pela equação (1.30)

$$p_c = 1 - \frac{1}{R_0}. \quad (1.30)$$

Note que $p = p_c \Leftrightarrow \phi_c = 0$. Dessa forma, para valores da proporção de vacinados $p > p_c$ temos $\phi_c < 0$ e para $p_c > p$, $\phi_c > 0$.

Se considerarmos a taxa crítica da vacinação ϕ_c na proporção Q (eq. (1.27)) ou a proporção crítica de vacinados recém nascidos p_c obteremos a proporção crítica de vacinados Q_c ,

$$Q_c \approx 1 - \frac{1}{R_0}. \quad (1.31)$$

Na Figura 6 apresentamos o comportamento da proporção de vacinados em função da taxa de vacinação ϕ com uma proporção de recém nascidos vacinados fixa. Apesar da proporção de vacinados ser uma aproximação, (eq. (1.27)), para melhor visualização consideramos uma igualdade para fazer o seu gráfico.

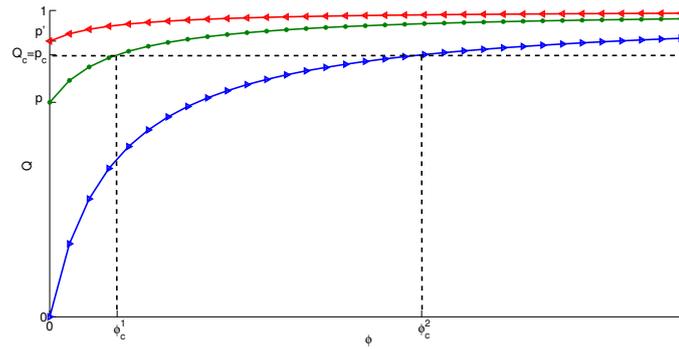


Figura 6 – Comportamento da proporção de vacinados Q (eq. (1.27)) em função da taxa de vacinação ϕ com p fixo. A curva verde representa a proporção de vacinados com uma proporção $p = 0,7$ de recém nascidos vacinados. Já a curva azul, representa a proporção de vacinados apenas com a ação da taxa de vacinação ϕ . Por fim, a curva vermelha representa a proporção de vacinados com proporção $p' > p_c$ de recém nascidos vacinados, neste caso $\phi_c < 0$.

Note que quando $p > p_c \Rightarrow \phi_c < 0$ e, dessa forma, para qualquer valor de $\phi > 0$ teremos que $R_{\phi p} < 1$. Isto é, não é necessário aplicar uma vacina em indivíduos que não sejam recém nascidos. Porém, ao passo que a proporção p de recém nascidos vacinados é menor que a proporção crítica, há uma necessidade de vacinar indivíduos que não sejam recém nascidos com taxa de vacinação $\phi > \phi_c$, para que a doença seja erradicada.

Através da aproximação da proporção de vacinados, poderemos entender melhor como vacinar a população para combater uma epidemia, já que sua interpretação é simples. Poderíamos, então, através da proporção Q de vacinados saber qual seria uma taxa crítica de vacinação.

Imagine que para dada doença, o valor de R_0 aproximado é conhecido. Dessa forma, como $Q_c = p_c = 1 - \left(\frac{1}{R_0}\right)$ bastaria traçar uma reta paralela ao eixo de ϕ até interceptar a curva de $(\phi, Q(\phi))$. Desde ponto de interseção, traçamos uma reta perpendicular ao eixo ϕ para determinar o taxa de vacinação crítica ϕ_c . No próximo capítulo exploraremos mais a proporção de vacinados.

Ou ainda, caso seja requerida uma proporção Q de indivíduos que devem ser vacinados, podemos avaliar para uma dada proporção p de recém nascidos vacinados qual seria a taxa de vacinação ϕ .

Mas a questão, tão importante quanto a clareza da quantidade de indivíduos que devem ser vacinados, é quem deve ser vacinado. De fato, sabemos que tais indivíduos são os suscetíveis. Entretanto, não é de fácil identificação tais indivíduos se a doença considerada é assintomática.

Para que a abordagem da proporção de vacinados fique mais clara e que corresponda melhor à realidade, vamos abordar o problema de vacinação através de métodos

estocásticos que serão desenvolvidos no próximo capítulo. Além disso, vamos analisar o tempo de erradicação de uma doença, que não pode ser determinado pelos modelos determinísticos, pois a estabilidade do ponto trivial é assintótica. Logo, o tempo de erradicação no modelo determinístico é infinito.

Outras informações como o número de vacinas aplicada em indivíduos suscetíveis, o número de vacinas desperdiçadas, isto é, vacinas aplicadas em indivíduos não suscetíveis são contabilizados para entender melhor a dinâmica de um modelo de vacinas.

2 Estudo do tempo de erradicação de doenças e metodologia para campanha de vacinação

Com o objetivo de estabelecer o tempo necessário para erradicar uma doença infecciosa de transmissão direta, que seja assintomática, em função da taxa de vacinação, vamos fazer algumas considerações sobre o modelo do capítulo anterior. Através do tempo de erradicação, poderemos determinar outros importantes fatores em uma campanha de vacinação, como o número de vacinas aplicadas e desperdiçadas.

Considerando o modelo (1.2) e fazendo $q = 1$ (vacina com 100% de eficiência), $p = 0$ (sem vacinação de recém nascidos), $\gamma_s = f = 0$ (sem perdas de imunidade induzida pelo patógeno e a vacina), temos o seguinte modelo,

$$\begin{cases} \dot{S} = \mu N - \mu S - \frac{\alpha SI}{N} - \phi S \\ \dot{E} = \frac{\alpha SI}{N} - \gamma_h E - \mu E \\ \dot{I} = \gamma_h E - \mu I - \gamma_r I \\ \dot{R} = \gamma_r I - \mu R \\ \dot{V} = \phi S - \mu V. \end{cases} \quad (2.1)$$

A dinâmica do modelo (2.1) é similar à do modelo (1.2). Dessa forma, os pontos de equilíbrio são P_0 (livre de doença)

$$P_0 = \left(\frac{\mu}{\mu + \phi}, 0, 0, \frac{\phi}{\mu + \phi}, 0 \right),$$

e P^* (endêmico),

$$P^* = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{(\mu + \phi)(\mu + \gamma_r)}{\alpha \gamma_h} (R_\phi - 1), \frac{(\mu + \phi)}{\alpha} (R_\phi - 1), \frac{\phi}{\mu R_0}, \frac{(\mu + \phi) \gamma_r}{\alpha \mu} (R_\phi - 1) \right), \quad (2.2)$$

são os mesmos do capítulo anterior. R_0 é o número de reprodutibilidade basal, dado por (1.5). O parâmetro R_ϕ , denominado número de produção, é definido por

$$R_\phi = R_0 \frac{\mu}{\mu + \phi}. \quad (2.3)$$

Os resultados de estabilidade local para os pontos de equilíbrio são válidos para o modelo (2.1) (teoremas 1 e 3). Note que a vacinação decresce o valor de R_0 e $R_\phi = R_0$ se, e somente se, $\phi = 0$ (não há vacinação). Dessa forma, a vacinação proporciona uma forma

de controlar e/ou erradicar a doença. Assim como há um limiar para α tal que $R_0 = 1$, podemos estabelecer um importante limiar para ϕ de R_ϕ , tal que $R_\phi = 1$, ϕ_c :

$$\phi_c := \mu(R_0 - 1). \quad (2.4)$$

Note que se $\phi < \phi_c \Rightarrow R_\phi > 1$, e se $\phi > \phi_c \Rightarrow R_\phi < 1$. Dessa forma, sabemos qual a taxa limiar de vacinação para que $R_\phi < 1$. Entretanto, o cálculo de tal taxa é complicado, pois não é algo facilmente interpretado como a taxa de mortalidade, em que seu inverso é a expectativa de vida.

Supomos que $R_0 > 1$ antes de introduzir uma vacina em uma população e assumimos para efeitos práticos que o sistema está em estado estacionário no ponto P^* dado pela equação (2.2), com $\phi = 0$. Estudaremos o comportamento do sistema a partir do ponto P^* e introduziremos uma vacina.

Se a doença é sintomática, podemos identificar em princípio os indivíduos infectantes e expostos, logo saberemos quais são os suscetíveis e poderemos vaciná-los, sendo movidos para o compartimento de indivíduos vacinados V .

Mas se considerarmos a doença assintomática e não pudermos distinguir quais indivíduos são suscetíveis ou não, vacinaremos a uma taxa ϕ todos os indivíduos que não foram vacinados (estamos considerando que há uma caderneta de vacinação dos indivíduos que foram vacinados), sendo suscetíveis ou não. Essa vacinação em indivíduos expostos, infectados e recuperados não causa nenhum efeito no sistema de equações, já que a dinâmica da doença não é afetada. Então, vacinaremos indivíduos expostos, infectados e recuperados e estas vacinas serão desperdiçadas. Teremos, então, dois tipos de indivíduos vacinados, os que foram efetivamente vacinados (indivíduos suscetíveis) e os que foram vacinados sem efeito (indivíduos expostos, infectados e recuperados), portando desperdiçados. Usaremos o modelo dado pelas equações (2.1) para analisar o comportamento da doença e manteremos o compartimento de indivíduos vacinados V apenas para indivíduos efetivamente vacinados. Os demais indivíduos vacinados permanecerão na mesma categoria como antes da vacinação, isto é, eles continuam em E , I ou R após vacinados.

Dessa forma, a evolução da dinâmica das diferentes categorias S , E , I e R são exatamente as mesmas, considerando a doença assintomática ou sintomática, com implicações no desperdício de vacinas. Em particular, a erradicação da doença representada por P_0 ocorrerá quando $\phi > \phi_c$ e o equilíbrio endêmico P^* ocorrerá quando $\phi < \phi_c$.

O que difere é o número de vacinas aplicadas e, conseqüentemente, os gastos na campanha de vacinação. Posteriormente, introduziremos mais variáveis em relação ao gasto de recursos em uma campanha de vacinação.

Modelos determinísticos que usam equações diferenciais podem não ser muito realistas em algumas situações. De fato, nestes modelos os indivíduos (o qual ao contrário da vida real, é um número não inteiro) são transferidos de categorias em pequenos intervalos de tempo Δt em pequenas quantidades (da ordem de Δt), enquanto que na realidade, em tais intervalos de tempo a quantidade pode permanecer constante ou ser transferida em

uma ou mais unidades para mais ou menos, dependendo das variações das transições entre as categorias (além das mortes ou nascimentos), os quais são aleatórias. Este tipo de erro é pouco relevante quando o tamanho da população é grande, mas torna-se muito relevante quando o tamanho da população é pequeno, o que é exatamente o caso em que temos as categorias de expostos, infectantes e recuperados se estas estão próximas da erradicação.

Assim, precisamos considerar uma simulação estocástica que avalia as variações aleatórias das amostras nas transições entre as categorias e que, ao contrário do que ocorre em modelos determinísticos, funciona com variáveis inteiras não negativas para as diferentes categorias.

Este é um estudo particular e importante do tempo de erradicação (tempo necessário para erradicar a doença). Em modelos determinísticos, quando $\phi > \phi_c$, a convergência para o ponto de equilíbrio trivial é assintótica e, conseqüentemente, o tempo de erradicação será infinito. Além disso, o número de indivíduos infectados e expostos convergirá para zero em um tempo infinito. Logo, se considerarmos um tempo finito, a quantidade desse indivíduos sempre será positiva. Poderíamos artificialmente estabelecer um valor limiar, como a soma de indivíduos expostos e infectados ser um e considerar o tempo de erradicação como sendo o tempo requerido para a soma ser alcançada. Mas esse critério seria muito particular e talvez não seja um bom critério para escolha do tempo de erradicação, além de que não seria semelhante ao tempo de erradicação por um modelo mais realista como o modelo estocástico.

Portanto, focaremos nossa atenção no modelo por meio de simulação estocástica, mais realista no qual as transições entre compartimentos ocorrem aleatoriamente, de acordo como uma cadeia de Markov contínua com taxas de transição iguais as do modelo determinístico. Este estudo será feito através de simulações de Monte Carlo usando o algoritmo de Gillespie [66] (descrito entre as páginas 417 e 419) e [62] (descrito na página 2345). Na referência [65] (página 4) há uma versão em que é utilizada uma forma mais simples de calcular o tempo de transição, que descrevemos na próxima seção.

2.1 Aproximação Estocástica

Consideremos agora $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $R(t)$ e $V(t)$ como variáveis aleatórias inteiras não negativas que mudam sobre o tempo contínuo t de uma maneira aleatória. Assim, $P(t) = (S(t), E(t), I(t), R(t), V(t))$ ($t \geq 0$) é um processo estocástico em 5 dimensões. Se conhecemos o exato estado $P(t)$ em um tempo s (tempo presente), não é possível prever o exato estado em um tempo futuro $t > s$, ao contrário do sistema dinâmico determinístico (2.1), no qual é possível prever o estado possível no tempo t (decaimento exponencial). Mas para cada estado, pode ser determinada a correspondente probabilidade de ocorrer. Assumimos que $P(t)$ ($t \geq 0$) é uma cadeia de Markov em tempo contínuo (chamada cadeia pois o espaço de estado é discreto e é chamado Markov pois é

satisfeita a propriedade de Markov). A propriedade de Markov significa que, se o estado presente $P(s)$ é conhecido exatamente, as probabilidades dos possíveis estados ditos acima que podem ocorrer no tempo $t > s$, não dependem do histórico do processo antes do tempo s (isto é, as probabilidades não dependem dos estados $P(u)$ tal que $u < s$). Esta propriedade é equivalente a dos sistemas dinâmicos determinísticos como (2.1), por conta de sua característica determinística.

Assumimos também que a cadeia de Markov $P(t)$ ($t \geq 0$) pode apenas mudar de um estado para outro quando algum indivíduo muda sua categoria (por exemplo, a mudança de indivíduo suscetível para exposto ou de indivíduo infectado para recuperado) ou quando algum indivíduo morre ou nasce. Em um pequeno intervalo de tempo Δt , a probabilidade de um evento particular ocorrer é aproximadamente $\alpha \Delta t$ (com erro de ordem menor do que Δt quando $\Delta t \rightarrow 0$), onde α é a taxa de infecção do modelo determinístico.

Por exemplo, no tempo t , indivíduos infectados são transferidos para classe de recuperados por uma taxa γ_r . Então, $\gamma_r I(t)$ é a transição de indivíduos infectados que são transferidos para classe de recuperados. As taxas de transição do modelo determinístico são as mesmas utilizadas na simulação estocástica, mas há uma diferença. Para o sistema determinístico isso significa que para um pequeno intervalo de tempo $(t, t + \Delta t]$, temos $\gamma_r I(t) \Delta t$ indivíduos (esta quantidade pode ser uma fração de indivíduo) que passam da classe de infectados para recuperados. Na simulação estocástica, considerando o indivíduo infectado $I(t)$, no estado $P = I$, há uma probabilidade de transitar para classe de recuperados, morrer ou permanecer sem alterações. O tempo que leva para que essa transição ocorra é $\tau(P)$. Este tempo é aleatório e provem de uma distribuição exponencial com parâmetro $\lambda(P)$. O parâmetro $\lambda(I)$ é a soma de todas as transições possíveis de um estado para outro, isto é, nascimento, morte, infecção, vacinação e recuperação. Assim, $\lambda(P) = \mu N(t) + \mu S(t) + (\alpha/N)S(t)I(t) + \phi S(t) + \dots + \mu R(t)$. O tempo médio de transição é $1/\lambda(P)$, pois é a média da distribuição exponencial com parâmetro $\lambda(P)$. Quando o indivíduo infectado $I(t)$ transita no tempo $\tau(I)$, a probabilidade de da transição ser para o estado recuperado será $\gamma_r I(t)/\lambda(P)$. Na simulação estocástica que utilizaremos, no intervalo de tempo $(t, t + \tau(P))$ o indivíduo infectado mudará para recuperado com probabilidade $\gamma_r I(t)\lambda(P)$ ou nenhum mudará para recuperado com probabilidade $1 - \gamma_r I(t)\lambda(P)$. Há um caso particular quanto $\Delta t = 1/\lambda(P)$ e, neste caso, $\gamma_r I(t)\Delta t = \gamma_r I(t)/\lambda(P)$, isto é, a transição no modelo determinístico é igual a probabilidade na simulação estocástica.

Não há distinção entre as médias do modelo determinístico e a simulação estocástica, pois na simulação estocástica o número médio de indivíduos que passam de infectados para recuperados é $1 \times (\gamma_r I(t)\Delta t) + 0 \times (1 - \gamma_r I(t)\Delta t) = \gamma_r I(t)\Delta t$, exatamente a mesma como no modelo determinístico. Mas, ao contrário do modelo determinístico, o número de indivíduos que mudam de uma classe para outra é zero ou um, de acordo com a probabilidade. Tal descrição mais realista faz muita diferença quando a classe tem um número pequeno de indivíduos (como classes de expostos e infectados quando estamos

próximos da erradicação).

Ao contrário do caso determinístico, a população total $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t) + V(t)$ pode mudar significativamente sob o tempo, pois a chance de ocorrer nascimento pode ser menor do que a morte.

Nós não poderíamos obter uma solução exata para o sistema determinístico no tempo t . O mesmo acontece para a simulação estocástica, então precisamos usar métodos numéricos. Para o modelo determinístico nós usamos métodos Runge-Kutta para solucionar a equação diferencial (2.1). Para a simulação estocástica, recorreremos as simulações de Monte Carlo (simularemos aqui com 1.000 trajetórias aleatórias), usando o algoritmo de Gillespie.

O algoritmo de Gillespie foi introduzido por Daniel Gillespie para simular reações químicas nas quais existem vários tipos de moléculas que podem mudar aleatoriamente seu tipo (após colisões entre as moléculas, novas moléculas são formadas) de acordo com certas taxas (que podem depender do estado do sistema, isto é, do número de outras moléculas com as quais elas podem interagir). Claro que não há problema se, ao invés de cadeias de Markov de moléculas falarmos de outras cadeias de Markov onde moléculas são trocadas por indivíduos de diferentes classes como suscetíveis, expostos e infectados, por exemplo, nos quais as mudanças do sistema de estado podem ocorrer por unidade para cima ou para baixo nas etapas.

O algoritmo de Gillespie é exato no sentido que ele não tem erros sob a discretização do tempo (ao contrário do método de Runge-Kutta usado em modelos determinísticos) pois ele funciona com as distribuições de probabilidade contínuas dos tempos entre as mudanças do sistema (os quais têm distribuição exponencial). Suponha que ocorra uma mudança em $P(t)$ no instante t , isto é, ocorreu a transição de uma classe para outra, por exemplo um indivíduo infectado se recuperou. Para ocorrer outra mudança, calculamos o tempo τ , que é necessário para que isso ocorra, o qual tem distribuição exponencial com parâmetro $\lambda(P)$.

Portanto, o sistema no estado P mudará após o tempo τ e a poderá ocorrer apenas a transição de uma classe para outra ou um nascimento ou uma morte. Seja $\lambda(P) = \sum_{j=1}^{k(P)} \lambda_j(P)$, onde os $\lambda_j(P)$ são as taxas multiplicadas por uma dada população, indicam as transições de todos eventos (mudanças) possíveis no intervalo de tempo τ . Assim j varia de $1, \dots, k(p)$, onde $k(P)$ é o número total de mudanças possíveis que podem ocorrer quando o sistema está no estado P . Por exemplo, se $j = 3$ se refere ao evento correspondente a transição de suscetíveis para expostos, temos $\lambda_3(P) = \alpha SI/N$.

Calculado τ , o sistema permanecerá no mesmo estado P durante o intervalo de tempo $[t, t + \tau)$, e mudará para um estado diferente no tempo $\tau + t$. Este estado diferente é facilmente obtido se conhecermos quais eram os eventos $j \in \{1, \dots, k(P)\}$ que causaram a mudança no sistema. Então, necessitamos apenas obter o valor de j , de acordo com as

probabilidades $p_j(P)$ de ocorrência dos possíveis eventos diferentes $j = 1, \dots, k(P)$. Isto é fácil, pois as probabilidades são conhecidas: $p_j(P) = \lambda_j(P)/\lambda(P)$.

Resumindo, as etapas do algoritmo são as seguintes:

1. Inicialize o sistema de estado em $P = P(0)$ no tempo zero;
2. Para o dado estado P do sistema, calcule as taxas de transição dos possíveis eventos $\lambda_j(P)$, $j = 1, \dots, k(P)$;
3. Calcule a soma $\lambda(P) = \sum_{j=1}^{k(P)} \lambda_j(P)$;
4. Calcule o tempo τ até a próxima transição: tome τ como o valor aleatório através de uma distribuição exponencial com parâmetro $\lambda(P)$ (média do tempo $=1/\lambda(P)$);
5. Simule qual dos $k(P)$ transições possíveis ocorrerão através da distribuição discreta com probabilidade $p_j(P) = Prob(\text{transição } j) = \frac{\lambda_j(P)}{\lambda(P)}$. Para fazê-lo geramos um número r da distribuição uniforme $[0, 1]$. Se $0 < r \leq p_1(P)$, escolhemos a transição 1; se $p_1(P) < r \leq p_1(P) + p_2(P)$, escolhemos a transição 2; etc.; se $p_1(P) + \dots + p_{k(P)-1}(P) < r \leq 1$, escolhemos a transição $k(P)$. Então, por exemplo, se $p_1(P) = \mu N/\lambda(P)$ (nascimento de indivíduos suscetíveis) e $0 < r \leq p_1(P)$, S será incrementado para $S + 1$; Caso ocorra uma infecção de um indivíduo suscetível, se $p_2(P) = (\alpha SI/N)/\lambda(P)$ e $p_1(P) < r \leq p_1(P) + p_2(P)$, então S será diminuído de um $S = S - 1$ e os indivíduos expostos são acrescidos de um $E = E + 1$.
6. Atualizamos o tempo $t = t + \tau$ e o estado do sistema P ;
7. Iteramos as etapas 2-6 até $t \leq t_{max}$ (t_{max} tempo máximo de simulação) ou quando $I(t) + E(t) = 0$.

No caso determinístico, situações não reais podem ocorrer como, por exemplo, se o equilíbrio livre da doença é assintoticamente estável ($\phi > \phi_c$), nós temos $E(t) + I(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$ e não há possibilidade de um surto ocorrer, mas a erradicação da doença toma um tempo infinito já que, para um tempo finito t , podemos ter o valor de $E(t) + I(t)$ muito abaixo da unidade mas $E(t) + I(t) > 0$. Outra situação é o caso de ter o equilíbrio endêmico estável ($\phi < \phi_c$), então sabemos que $E(t) + I(t)$ convergirá ao equilíbrio endêmico quando $t \rightarrow \infty$, entretanto já que esta aproximação não é monotônica, $E(t) + I(t)$ pode visualmente em um período de tempo ocorrer a erradicação da doença, tal que os valores são menores que a unidade, entretanto para grandes períodos de tempo nota-se a ocorrência de um surto.

Ilustramos três cenários, por meio de simulação com o modelo (2.1), onde assumimos que a população nunca foi vacinada antes com $R_0 > 1$, então o estado inicial é

o equilíbrio endêmico P^* dado pela expressão (2.2) com $\phi = 0$ e deste ponto iniciamos a vacinação. Os parâmetros usados são $\mu = 1/75 \times 365$ por dia ($\mu^{-1} = 75 \times 365$ dias, que corresponde ao tempo médio de expectativa de vida da população brasileira [56]). Seja $R_0 = 7$ (expressão (1.5)) e considere $\gamma_h = 1/7$ por dia ($\gamma_h^{-1} = 7$ dias), $\gamma_r = 1/7$ por dia ($\gamma_r^{-1} = 7$ dias), logo $\alpha = 1$ por dia ($\alpha^{-1} = 1$ dia). A taxa de vacinação crítica é $\phi_c = \mu(R_0 - 1) = 2,19 \times 10^{-4}$ por dia (expressão (2.4)). População total é $N = 100.000$ indivíduos. O ponto P^* correspondente a $\phi = 0$ dá o nosso estado inicial $S(0) = 14.293$, $E(0) = 22$, $I(0) = 22$, $R(0) = 85.663$ e $V(0) = 0$. Os cálculos foram feitos para o intervalo de $T = 10.000$ dias mas as figuras estão mostradas apenas na parte inicial.

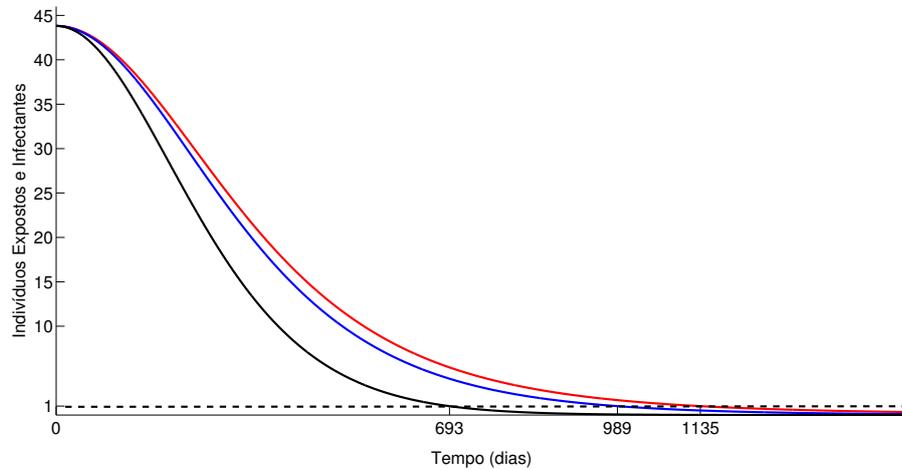


Figura 7 – Solução determinística de $E(t) + I(t)$ para diferentes valores de ϕ . Os valores de ϕ usados são: a) $\phi = 0,9\phi_c$ (curva vermelha); b) $\phi = \phi_c$ (curva azul); c) $\phi = 1,5\phi_c$ (curva preta)

Na Figura 7 utilizamos o método de Runge-Kutta de quarta ordem (pacote ode45 do Matlab versão R2010b) para resolver o sistema (2.1). A Figura 7 mostra três diferentes curvas, correspondentes a três valores distintos de ϕ :

- $\phi = 0,9 \times \phi_c$ (curva vermelha), no caso em que conhecemos a erradicação da doença que não ocorre no modelo determinístico, entretanto neste caso não ocorre; de fato, um surto da doença ocorrerá depois de 9.000 dias e, de uma maneira oscilante, a doença aproximará dos valores do estado de equilíbrio endêmico;
- $\phi = \phi_c$ (curva azul);
- $\phi = 1,5 \times \phi_c$ (curva preta).

Nos três casos determinísticos, se considerarmos, artificialmente, a escolha razoável de que a erradicação de doença ocorre quando $E(t) + I(t)$ torna-se menor que um, teríamos a erradicação da doença nos três casos e tomaríamos o tempo de erradicação

quando $E(t) + I(t) = 1$. O tempo de erradicação seria em torno de $T = 1.135$ dias no caso a), $T = 989$ dias no caso b) e $T = 693$ dias no caso c).

No caso estocástico, é possível ocorrer exatamente $E(t) + I(t) = 0$ (erradicação real da doença), pois consideramos valores inteiros não negativos para nossas variáveis. Na próxima seção mostraremos que este tempo de erradicação ocorre bem antes ou depois com probabilidade um.

Depois de $E(t) + I(t)$ se tornar zero, a doença permanecerá erradicada pois, as taxas de transição das classes dos expostos ($\alpha SI/N$) e classe de infectados ($\gamma_h E$) são nulas. Chamaremos o tempo T para o qual $E(t) + I(t) = 0$ de tempo de erradicação.

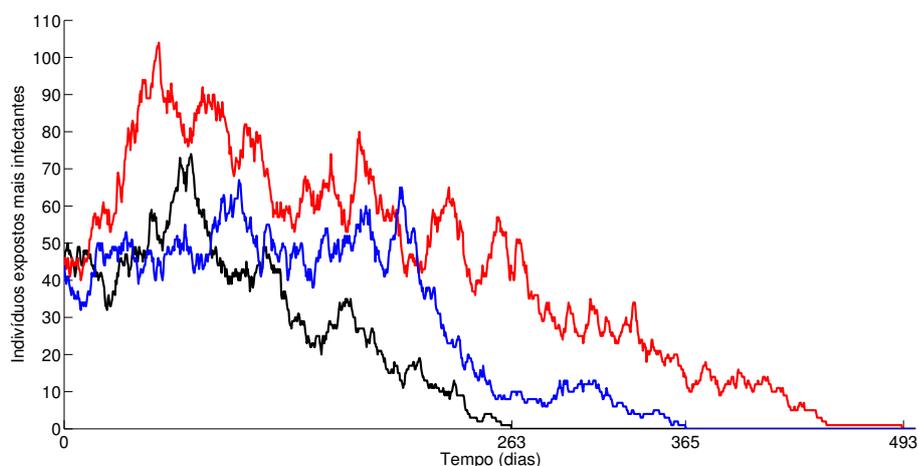


Figura 8 – Uma trajetória aleatória escolhida das 1.000 trajetórias simuladas de $E(t) + I(t)$ para cada um dos diferentes valores de ϕ considerados na figura anterior.

Para a simulação estocástica, temos a Figura 8, que mostra a escolha de uma trajetória aleatória (escolhida de forma aleatória das 1.000 trajetórias que simulamos usando o algoritmo de Gillespie, código desenvolvido pelo autor) para cada um dos três casos a), b) e c) dos valores de ϕ . O estado inicial e os valores dos parâmetros são os mesmos como mencionado acima para o modelo determinístico. Na Figura 8, o tempo de erradicação para as trajetórias aleatórias usadas são $T = 493$ dias no caso a), $T = 365$ dias para o caso b) e $T = 263$ dias para o caso c). A Figura 8 é um exemplo de que a erradicação ocorre em um tempo finito quando consideramos a simulação estocástica. Dessa forma, para cada valor de ϕ considerado na simulação estocástica, nas 1.000 simulações ocorrem a erradicação. Tomaremos médias, medianas, quantis e outras informações estatísticas dos tempos de erradicação para avaliar a relação de ϕ com o tempo de erradicação, que será desenvolvido na próxima seção.

Note que, na simulação estocástica, até mesmo quando a população infectada ou exposta é pequena, flutuações aleatórias podem causar uma grande diferença na dinâmica ao ponto de ocorrer um possível surto temporário. Entretanto, a doença será erradicada. Dessa forma, uma questão relevante é o quão longo é o tempo de erradicação e rápido é.

Assim, a distribuição do tempo de erradicação T , o qual é uma variável aleatória finita, particularmente relevante e, para diferentes taxas de vacinação estudaremos-no usando simulações, bem como outras consequências da vacinação na próxima seção.

Além disso, note que o tempo de erradicação nos três casos considerados, isto é, para os valores das taxas de vacinação $0,9 \times \phi_c$, ϕ_c e $1,5 \times \phi_c$, o tempo de erradicação na simulação estocástica é menor se comparado com o caso determinístico, pois o decaimento é discreto enquanto que no caso determinístico o decaimento é contínuo.

2.2 Avaliação dos efeitos de diferentes taxas de vacinação

No caso sintomático, vacinaremos com uma taxa ϕ de vacinação apenas indivíduos que são suscetíveis S , os quais são imediatamente movidos para classe de vacinados V . No caso assintomático, já que não conseguimos distinguir indivíduos suscetíveis de expostos, infectados e recuperados, vacinaremos com taxa ϕ os indivíduos de todas classes que não foram vacinados. Os indivíduos efetivamente vacinados (indivíduos vacinados da classe S) são movidos imediatamente para a classe de vacinados V , enquanto que os que foram indevidamente vacinados (isto é, E , I e R) permaneceram nas respectivas classes. Assim, a dinâmica das classes S , E , I , R e V é a mesma em ambos casos sintomático e assintomático.

Entretanto, os custos de vacinação podem ser muito diferentes, já que no caso assintomático nós temos vacinas desperdiçadas. Para entender melhor o desperdício de vacinas, vamos detalhar mais os compartimentos dos indivíduos que são indevidamente vacinados ao dividir as classes de expostos, infectados e recuperados em duas classes de vacinados e não vacinados, isto é, $E(t) = E_v(t) + E_{nv}(t)$, $I(t) = I_v(t) + I_{nv}(t)$ e $R(t) = R_v(t) + R_{nv}(t)$. Assim, por exemplo, nós desperdiçamos ao vacinar um indivíduo não vacinado exposto, isto é, um indivíduo na classe E_{nv} , que será imediatamente movido a classe E_v . Similarmente para as vacinas aplicadas aos indivíduos infectados ou recuperados. Dessa forma, podemos contar o desperdício de vacinas.

Dessa forma, no caso determinístico, vamos trabalhar com um modelo expandido, isto é, mais detalhado do que o modelo (2.1). Segue o modelo dado por

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \mu N - \mu S - \alpha S(I_{nv} + I_v) - \phi S \\ \dot{E}_{nv} = \alpha S(I_{nv} + I_v) - \phi E_{nv} - \mu E_{nv} - \gamma_h E_{nv} \\ \dot{E}_v = \phi E_{nv} - \mu E_v - \gamma_h E_v \\ \dot{I}_{nv} = \gamma_h E_{nv} - \mu I_{nv} - \phi I_{nv} - \gamma_r I_{nv} \\ \dot{I}_v = \phi I_{nv} + \gamma_h E_v - \mu I_v - \gamma_r I_v \\ \dot{R}_{nv} = \gamma_r I_{nv} - \mu R_{nv} - \phi R_{nv} \\ \dot{R}_v = \phi R_{nv} + \gamma_r I_v - \mu R_v \\ \dot{V} = \phi S - \mu V. \end{array} \right. \quad (2.5)$$

Note que nós temos os mesmos resultados para estabilidade local (teoremas 1 e 3), já que o sistema dinâmico dos estados de variáveis S , E , I , R e V é o mesmo como o sistema (2.1), mas agora possuímos mais detalhes sobre os compartimentos E , I e R , já que estão divididos em subclasses de indivíduos vacinados e não vacinados. Agora, os pontos no espaço de estado são da forma $P = (S, E_v, E_{nv}, I_v, I_{nv}, R_v, R_{nv}, V)$. O ponto de equilíbrio P_0 e P^* são os mesmos e temos as mesmas propriedades de estabilidades como no sistema (2.1), exceto pelas divisões das classes.

Novamente, nós tomamos um modelo de cadeia de Markov de tempo contínuo de variáveis inteiras não negativas de oito dimensões

$$P(t) = (S(t), E_v(t), E_{nv}(t), I_v(t), I_{nv}(t), R_v(t), R_{nv}(t), V(t)) \quad (t \geq 0) \quad (2.6)$$

com as mesmas taxas de transições de natalidade e mortalidade como no caso determinístico (2.1). A versão expandida do modelo de cadeia de Markov considerada na seção anterior pode ser estudada através das simulações de Monte Carlo usando o algoritmo de Gillespie.

Estudaremos o modelo expandido para o caso assintomático, no qual considera-se o desperdício de vacinas. Entretanto, os resultados podem ser usados para estudar o caso sintomático também, já que as dinâmicas de S , E , I , R e V é a mesma. A diferença está na dinâmica das subclasses. Por exemplo, se no caso assintomático, em um certo tempo t , $E_v(t) = 50$ e $E_{nv}(t) = 100$ com o número total de indivíduos $E(t) = 150$, podemos concluir imediatamente que no caso sintomático ainda teremos exatamente os mesmos $E(t) = 150$, mas eles não serão vacinados (já que no caso não há desperdício de vacina) e então $E_v(t) = 0$ e $E_{nv}(t) = E(t) = 150$. Embora os resultados desta seção estejam concentrados no caso assintomático, os resultados considerando os dados de tempo de erradicação são válidos também para o caso sintomático. De fato, o tempo de erradicação é exatamente o mesmo para ambos os casos já que o efeito de vacinas desperdiçadas não tem efeito no espalhamento da doença e em sua erradicação.

O tempo de erradicação é o tempo T para o qual $E(T) + I(T) = 0$. Ao contrário do sistema determinístico no qual $E(T) + I(T) = 0$ nunca ocorre exatamente, consideramos o processo dinâmico como estocástico. De fato, N é um processo de nascimento e morte com taxas de mortalidade e natalidade iguais, então com probabilidade um a população total N será extinta ($N = 0$) em um tempo finito \bar{T} (geralmente um grande valor) e a doença será erradicada com um tempo bem menor ($T \ll \bar{T}$).

Para estudar a evolução temporal do sistema (2.5) e o tempo de erradicação, usaremos o algoritmo de Gillespie (programa foi desenvolvido pelos autores) com 1.000 simulações de Monte Carlo para cada valor da taxa de vacinação considerada na Tabela 4.

Nas simulações, usamos os mesmos valores da seção 3 para outros parâmetros, nomeados $\mu = 1/75 \times 365$ por dia, $\gamma_r = 1/7$ por dia, $\gamma_h = 1/7$ por dia, $\alpha = 1$ por dia, o qual temos $R_0 = 7$ e $\phi_c = 2,19 \times 10^{-4}$ por dia (valor crítico de vacinação).

Novamente é assumido que as vacinas nunca foram aplicadas na população antes e que iniciamos a aplicação no instante $t = 0$ com taxa de vacinação ϕ . Então,

no caso determinístico, já que $R_0 > 1$, a população deveria estar próxima do equilíbrio endêmico P^* correspondente a $\phi = 0$. Por esta razão, nós optamos por escolher este ponto P^* como ponto inicial e, por simplicidade, nós fizemos isto para o modelo determinístico e a simulação estocástica. Com valores iniciais para as populações tomamos: $S(0) = 14.293$, $E_{nv}(0) = 22$, $E_v(0) = 0$, $I_{nv}(0) = 22$, $I_v(0) = 0$, $R_{nv}(0) = 85.663$, $R_v(0) = 0$ e $V(0) = 0$. A população total foi inicialmente de $N(0) = 100.000$ (no caso determinístico ela permaneceria constante, enquanto que no caso estocástico, ela sofrerá pequenas mudanças no tempo).

O tempo de erradicação para simulação estocástica é obtido quando $E_{nv}(T) + E_v(T) + I_{nv}(T) + I_v(T) = 0$, sendo portanto, uma variável aleatória que varia de simulação para simulação. Com 1.000 simulações, a distribuição empírica dará uma aproximação razoável da distribuição verdadeira de T e os momentos empíricos e quantis obtidos.

Para o tempo de erradicação, calculamos as amostras para média, mediana, quantil 95%, quantil 99%, desvio padrão, tempo de erradicação máximo e mínimo das 1000 simulações de Monte Carlo. Por exemplo, se considerarmos $\phi = \phi_c$, são feitas 1.000 simulações de Monte Carlo e obtemos 1.000 tempos de erradicação. Destes 1.000 tempos de erradicação calculamos a média, a mediana, o desvio padrão, o menor tempo, o maior tempo e os quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação. Estes dados estão na tabela seguinte.

Tabela 4 – Tempos de erradicação para diferentes múltiplos da taxa de vacinação $\phi_c = 2,19 \times 10^{-4}$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo

| ϕ | Média | Desvio padrão | Mediana | Min. | Max. | Q_{95} | Q_{99} |
|-------------|---------|---------------|---------|--------|-----------|-----------|-----------|
| 0 | 983,018 | 698,970 | 811,484 | 77,446 | 3.565,998 | 2.423,772 | 3.417,301 |
| $0,1\phi_c$ | 893,300 | 623,409 | 744,820 | 74,213 | 3.565,998 | 2.139,729 | 3.322,213 |
| $0,3\phi_c$ | 733,230 | 474,589 | 629,953 | 96,399 | 2.877,935 | 1.731,139 | 2.456,612 |
| $0,5\phi_c$ | 634,684 | 322,942 | 600,325 | 49,365 | 2.072,052 | 1.237,454 | 1.650,969 |
| $0,7\phi_c$ | 565,607 | 284,415 | 528,048 | 44,295 | 2.329,556 | 1.090,736 | 1.434,259 |
| $0,9\phi_c$ | 507,338 | 222,173 | 481,597 | 70,799 | 1.428,232 | 896,144 | 1.143,585 |
| ϕ_c | 491,134 | 203,249 | 472,755 | 99,209 | 1.403,797 | 855,186 | 1.038,583 |
| $1,1\phi_c$ | 478,973 | 195,041 | 461,621 | 83,583 | 1.231,003 | 833,272 | 1.006,572 |
| $1,3\phi_c$ | 456,662 | 185,529 | 445,731 | 88,973 | 1.255,463 | 799,760 | 967,273 |
| $1,5\phi_c$ | 429,423 | 164,168 | 419,935 | 81,444 | 1.114,835 | 699,638 | 847,701 |
| $2\phi_c$ | 389,103 | 142,152 | 382,641 | 64,031 | 899,487 | 642,050 | 781,049 |
| $2,3\phi_c$ | 358,770 | 122,867 | 351,464 | 65,694 | 834,424 | 585,773 | 673,727 |
| $2,5\phi_c$ | 349,135 | 120,365 | 342,875 | 74,447 | 957,295 | 556,915 | 655,246 |
| $3\phi_c$ | 327,427 | 108,040 | 321,175 | 73,399 | 754,879 | 503,499 | 611,453 |
| $5\phi_c$ | 270,796 | 80,696 | 265,182 | 76,025 | 574,323 | 409,712 | 466,544 |
| $6\phi_c$ | 253,253 | 69,479 | 252,170 | 62,088 | 579,536 | 373,779 | 439,406 |

| | | | | | | | |
|-------------|---------|--------|---------|--------|---------|---------|---------|
| $7\phi_c$ | 238,056 | 67,424 | 232,600 | 59,355 | 470,474 | 355,650 | 417,549 |
| $8\phi_c$ | 225,499 | 61,154 | 224,387 | 65,710 | 430,692 | 330,314 | 382,866 |
| $9\phi_c$ | 214,112 | 57,266 | 210,786 | 72,831 | 418,364 | 314,345 | 381,514 |
| $10\phi_c$ | 204,440 | 52,295 | 199,986 | 79,569 | 394,146 | 297,999 | 346,993 |
| $50\phi_c$ | 108,876 | 22,027 | 106,114 | 50,625 | 214,325 | 147,893 | 165,960 |
| $100\phi_c$ | 84,036 | 16,444 | 81,756 | 47,265 | 159,110 | 115,483 | 131,304 |
| $150\phi_c$ | 71,971 | 13,725 | 70,821 | 40,931 | 120,156 | 97,255 | 108,012 |
| $200\phi_c$ | 66,009 | 13,354 | 64,294 | 28,177 | 124,873 | 91,639 | 103,610 |
| $300\phi_c$ | 57,674 | 11,579 | 56,333 | 31,648 | 131,254 | 77,836 | 91,177 |

Por conta da pequena diferença entre a quantidade de dias para simulações feitas com $400\phi_c \leq \phi \leq 10.000\phi_c$, apresentaremos as simulações em que o valor máximo de $\phi = 300\phi_c$. Entretanto, os gráficos contém as simulações com os 35 valores de ϕ . Consideramos os múltiplos de ϕ na Tabela 4, pois assim será mais fácil de compreender se a taxa de vacinação é maior ou menor que a taxa crítica ϕ_c (equação (2.4)). Da Tabela 4, podemos ver que ao aumentar a taxa de vacinação ϕ , diminuímos o tempo de erradicação. Isso é esperado, pois vacinaremos mais indivíduos suscetíveis (aplicaremos mais vacinas efetivas) que não serão infectados. Entretanto, nós também aumentamos o número de vacinas desperdiçadas já que mais indivíduos expostos, infectados e recuperados serão vacinados.

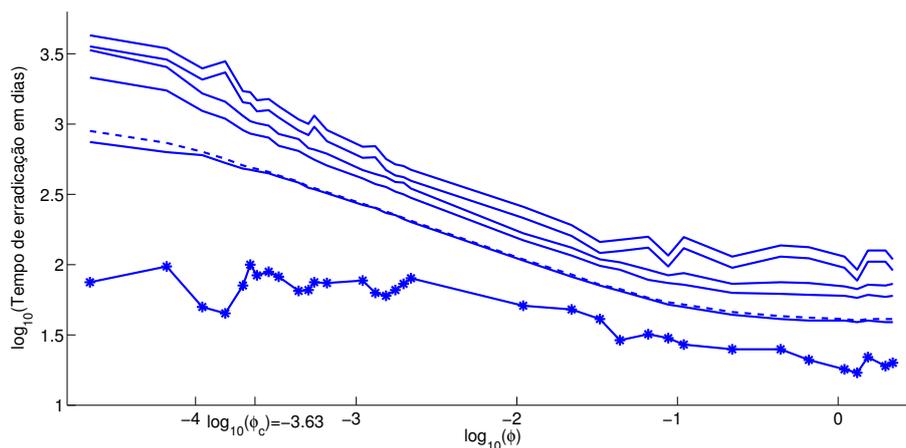


Figura 9 – Tempo de erradicação como função de ϕ : estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1, 2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{mean} , T_{median} and T_{min} . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

Basicamente, a mesma informação na Tabela 4 está descrita na Figura 9, o qual mostra as principais estatísticas do tempo de erradicação como função de ϕ na escala $\log_{10} - \log_{10}$ (melhor visualização), isto é, dados de média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo

do tempo de erradicação e os quantis 95% e 99%. Vamos denotar os tempos de erradicação com a letra T e o subíndice indicará especificamente o dado estatístico. A Figura 9 retrata o tempo mínimo T_{min} , o máximo T_{max} , $1, 2 \times T_{max}$ (pois este valor será usado na próxima seção), a (amostra) média T_{media} , a (amostra) mediana $T_{mediana}$ e os quantis 95% e 99% (amostras ou empíricos) quantis $T_{0,95}$ e $T_{0,99}$. Apenas a curva para T_{min} é marcada com estrelas correspondendo as taxas de vacinação listadas na Tabela 4.

Designar uma estratégia de vacinação é um grande desafio para o sistema de saúde pública, pois são limitados os recursos, vacinas, instalações, profissionais de saúde e o tempo. Iremos, portanto, tomar tais outras variáveis ao invés das variáveis estudadas anteriormente pelo sistema determinístico (2.1) e pela simulação estocástica associado, mas o qual pode ser construído de tais variáveis. Iremos estudar as seguintes variáveis agora:

- $D(t) = E_v(t) + I_v(t) + R_v(t)$, é o número de indivíduos vivos (indivíduos vivos no tempo t) que têm sido vacinados.
- $D_a(t)$ é o número acumulado de vacinas perdidas, isto é, o número de vacinas administradas para indivíduos não deveriam ser vacinados até o tempo t (se estes indivíduos ainda estão vivos no tempo t ou morreram antes do tempo t). É o dinheiro gasto com as vacinas desperdiçadas até o tempo t (vacinas administradas para indivíduos não suscetíveis). Para o modelo determinístico, usamos $D_a(t) = \int_0^t \phi(E(s) + I(s) + R(s))ds$. Para a simulação estocástica, usamos o acumulado $D_a(t)$ que soma unidade por unidade para cada tempo que um indivíduo exposto, infectado ou recuperado que é vacinado.
- $V_a(t)$ é o número acumulado de vacinas úteis administradas até o tempo t , isto é, o número de indivíduos suscetíveis efetivamente vacinados até o tempo t (se estes indivíduos ainda estão vivos no tempo t ou morreram). É o dinheiro gasto em vacinas até o tempo t . Note que $V_a(t)$ difere de $V(t)$, o qual é o número de indivíduos formalmente vacinados e ainda estão vivos no tempo t . Para o modelo determinístico temos $V_a(t) = \int_0^t \phi S(s)ds$. Para a simulação estocástica, usamos o acumulo de $V_a(t)$ que soma unidade por unidade para cada tempo que um indivíduo suscetível é vacinado.

Dessa forma, na simulação estocástica, em cada passo no tempo avaliamos se ocorreu a vacinação de um indivíduos suscetível ou a vacinação de um indivíduo não suscetível. Se ocorreu a vacinação de um indivíduo suscetível no tempo t , então adicionamos um a $V_a(t)$. Caso tenha ocorrido a vacinação de um indivíduo não suscetível no tempo t , adicionamos um a $D_a(t)$.

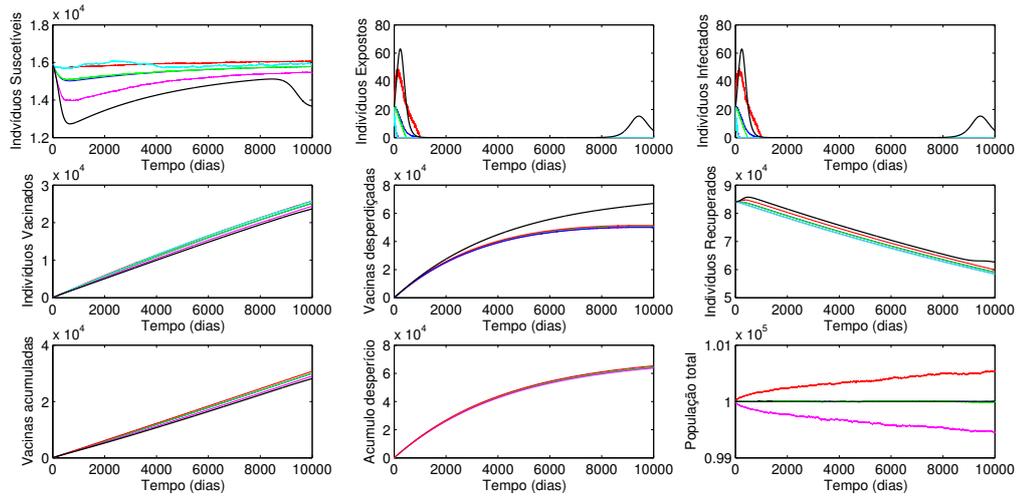


Figura 10 – Trajetórias determinísticas e estocásticas. Da esquerda para direita e de cima para baixo as sub figuras: $S(t)$; $E(t)$, $I(t)$, $V(t)$, $D(t)$, $R(t)$, $V_a(t)$, $D_a(t)$, $N(t)$. As curvas mostradas são: trajetória determinística (preta), uma trajetória aleatória escolhida da simulação estocástica (ciano), a média (azul) e mediana (verde) das 1.000 trajetórias simuladas, os quantis empíricos 2,5% (magenta) e 97,5% (vermelho), os quais são limitados por um intervalo de confiança de aproximadamente 95%.

Na Figura 10, usamos o mesmo conjunto de parâmetros e as condições iniciais utilizadas para fazer as Figuras 7 e 8, em um período de $T = 10.000$ dias (entretanto, nas figuras o tempo é reduzido) e $\phi = 0,9\phi_c$. Em cada subfigura, há uma trajetória determinística (curva preta), uma trajetória aleatória da simulação estocástica (ciano) para mostrar que está no intervalo de 95% de confiança, a média (azul) e mediana (verde) das 1000 trajetórias, bem como o quantil 2,5% (magenta) e quantil 97,5% (vermelho) todos empíricos (os quais delimitam um intervalo de confiança de 95%). Note que na Figura 10, a solução determinística para o número de indivíduos expostos e infectados mostra que este número torna-se muito próximo de zero depois de aproximadamente 1.000 dias (os valores são extremamente pequenos, fato que não podemos garantir apenas olhando para a figura) e aparentemente a doença estaria próxima da erradicação. Entretanto, sendo $\phi < \phi_c$, sabemos que, para o caso determinístico, o sistema convergirá para o equilíbrio P^* correspondente a $\phi = 0,9\phi_c$ e a doença não será erradicada. De fato, podemos ver que há um surto no número de infectados mais expostos em torno de 8.000 dias e, em um tempo futuro, veríamos que tal número se aproxima, de forma oscilatória, do seu valor de equilíbrio endêmico.

Para simulação estocástica, até mesmo se $\phi < \phi_c$, a erradicação ocorrerá, e pode ser que o tempo de erradicação aleatório ocorra, para trajetórias que simulamos, antes do dia 2.000. No dia 10.000, o desperdício de vacinas nos indivíduos vivos, $D(t)$, é em torno de 40.000 vacinas e o desperdício acumulado de vacinas, $D_a(t)$, é em torno de 60.000

vacinas, valores que são maiores do que os número correspondentes de vacinas efetivas $V(t)$ (número de vacinados efetivas em indivíduos vivos) e $V_a(t)$ (número de vacinas efetivas acumuladas).

2.3 Ajuste da distribuição do tempo de erradicação

Nesta seção vamos ajustar distribuições para a distribuição do tempo de erradicação, e dessa forma, estabelecer qual seria a melhor distribuição que representa os tempo de erradicação. Com tal distribuição, poderemos avaliar os quantis de interesse em função de ϕ .

Vamos utilizar o método da estimação do logaritmo da Máxima Verossimilhança [34] para ajustar a melhor distribuição para os 1000 dados que obtemos através das simulações de Monte Carlo. As distribuições que escolhemos como possíveis ajustes são a distribuição Gama, distribuição Lognormal, distribuição Gumbel generalizada com três parâmetros, distribuição Weibull, distribuição Gumbel (conhecida como distribuição de valores extremos) e distribuição Gaussiana inversa.

Antes de enunciar as definições das distribuições que utilizaremos, necessitamos de alguns conceitos.

Definição 1. *Seja Ω o espaço amostral do experimento. Todo subconjunto $A \subset \Omega$ será chamado evento. Ω é o evento certo, \emptyset o evento impossível. Se $w \in \Omega$, o evento $\{w\}$ é dito elementar (ou simples) [68].*

Definição 2. *Um evento A ao qual atribuímos uma probabilidade será chamado evento aleatório [68].*

Definição 3. *Seja \mathcal{A} a classe de eventos aleatórios tal que admite as seguintes propriedades:*

- $\Omega \in \mathcal{A}$ (definimos $P(\Omega) = 1$);
- Se $A \in \mathcal{A}$, então $A^c \in \mathcal{A}$ e $P(A^c) = 1 - P(A)$;
- Se $A \in \mathcal{A}$ e $B \in \mathcal{A}$, então $A \cup B \in \mathcal{A}$;
- Se $A_n \in \mathcal{A}$ para $n = 1, 2, 3, \dots$, então $\bigcup_{n=1}^{\infty} A_n \in \mathcal{A}$.

Então \mathcal{A} é dita uma σ -álgebra de subconjuntos de Ω [68].

Definição 4. *Uma variável aleatória X em um espaço de probabilidade (Ω, \mathcal{A}, P) é uma função real definida no espaço Ω tal que $[X \leq x]$ é evento aleatório para todo $x \in \mathbb{R}$, isto é, $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ é variável aleatória se $[X \leq x] \in \mathcal{A} \forall x \in \mathbb{R}$ [68].*

Definição 5. [68] A função de distribuição da variável aleatória X , representada por F_X ou simplesmente por F , é definida por

$$F_X(x) = P(X \leq x), x \in \mathbb{R}. \quad (2.7)$$

Definição 6. A variável aleatória X é (absolutamente) contínua se existe uma função $f(x) \geq 0$ tal que

$$F_X(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)dt, \forall x \in \mathbb{R}.$$

Dizemos que f é função de densidade de probabilidade de X [68].

Definição 7. Uma função $f(x) \geq 0$ é densidade de alguma variável aleatória se, e somente se,

$$\int_{-\infty}^{\infty} f(t)dt = 1, \quad (2.8)$$

já que neste caso neste caso F definida por

$$F(x) = \int_{-\infty}^x f(t)dt$$

é função de distribuição [68].

Seguem as definições das distribuições consideradas.

Definição 8. A variável aleatória X , assumindo valores positivos, tem uma distribuição gama com parâmetros $\rho > 0$ e $\beta > 0$, se sua f.d.p. for dada por

$$f(x; \rho; \beta) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(\rho)\beta^\rho} x^{\rho-1} \exp(-x/\beta), & x > 0 \\ 0, & x < 0, \end{cases}$$

em que $\Gamma(\rho)$ é a função gama dada por $\Gamma(\rho) = \int_0^{\infty} \exp(-x)x^{\rho-1}dx$, $\rho > 0$ [60].

Definição 9. [60] A v.a. X tem distribuição lognormal, com parâmetros ν e σ^2 , $-\infty < \nu < \infty$, $\sigma^2 > 0$, se $Y = \ln(X)$ tiver distribuição normal com média ν e variância σ^2 . A f.d.p. de X tem a forma

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} \exp(-1/2(\frac{\ln(x) - \nu}{\sigma})^2), & x > 0 \\ 0, & x \leq 0. \end{cases}$$

Definição 10. A v.a. X tem distribuição Gumbel generalizada, ou distribuição de valor extremo generalizada, com parâmetros de localização ν , escala σ e forma K se

$$f(x; K; \nu; \sigma) = \frac{1}{\sigma} \exp\left(-\left(1 + K\frac{(x - \nu)}{\sigma}\right)^{-1/K}\right) \left(\left(1 + K\frac{(x - \nu)}{\sigma}\right)^{-1-1/K}\right),$$

para $1 + K(x - \nu)/\sigma > 0$. O parâmetro $K > 0$ corresponde ao tipo II e para $K < 0$ ao tipo III. Se $K = 0$, temos o tipo I da distribuição.

Definição 11. A v.a. X com parâmetros a e b tem distribuição Weibull se

$$f(x) = \begin{cases} abx^{b-1} \exp(-ax^b), & x \geq 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases}$$

em que a e b são constantes positivas [60].

Definição 12. A v.a. X com parâmetros ν e σ tem distribuição Gumbel se

$$f(x; \nu; \sigma) = \sigma^{-1} \exp\left(\frac{x - \nu}{\sigma}\right) \exp\left(-\exp\left(\frac{x - \nu}{\sigma}\right)\right).$$

Definição 13. A v.a. X com parâmetros $\nu > 0$ e $\lambda > 0$ tem distribuição Gaussiana inversa se,

$$f(x; \nu; \lambda) = \sqrt{\frac{\lambda}{2\pi x^3}} \exp\left(\frac{-\lambda(x - \nu)^2}{2\nu^2 x}\right)$$

[63].

2.3.1 Estimador de Máxima Verossimilhança

Considere as variáveis aleatórias X_1, \dots, X_n provenientes de uma distribuição discreta ou contínua para os quais a função de densidade de probabilidade, definição 7, é $f(x|\sigma)$, onde o parâmetro σ pertence a algum espaço de parâmetros Σ e pode ser um escalar ou um vetor. Assim, para cada vetor $x = (x_1, \dots, x_n)$ na amostra, o valor da *f.d.p.* é denotado por $f_n(x|\sigma)$.

Definição 14. Quando a função de densidade de probabilidade $f_n(x|\sigma)$ das observações em uma amostra aleatória é considerada como uma função de σ para dados valores de x_1, \dots, x_n , é chamada função de verossimilhança. Podemos denotar $f_n(x|\sigma)$ por,

$$f_n(x|\sigma) = \prod_{i=1}^n f(x_i; \sigma).$$

Afim de estimar um valor de σ para que o vetor observado da amostra (x_1, \dots, x_n) seja, de fato, proveniente da distribuição considerada, a função $f_n(x|\sigma)$ deve ter um valor muito alto, ou seja, a probabilidade deve ser a maior possível de (x_1, \dots, x_n) ser uma amostra observada da distribuição considerada.

Definição 15. Para cada possível vetor observado x , seja $\xi(x) \in \Omega$ que denota o valor de $\sigma \in \Omega$, para os quais a função de verossimilhança $f_n(x|\sigma)$ é máxima e seja $\hat{\sigma} = \xi(X)$ o estimador de σ definido dessa forma. O estimador $\hat{\sigma}$ é chamado de estimador de máxima verossimilhança de σ . Conforme $X = x$ é observado, valor $\xi(x)$ é chamado uma estimativa de máxima verossimilhança de σ [34].

Para ajustar os parâmetros de cada distribuição que vamos considerar, utilizamos os pacotes do Matlab R2010b. Assim, para distribuição Gama há o pacote gamfit, para distribuição Lognormal há o pacote lognfit, para distribuição Gumbel generalizada o pacote gevfit, para distribuição Weibull wbfite, para distribuição Gumbel evfit e para distribuição Gaussiana inversa nós calculamos de forma analítica os estimadores. Em todos os pacotes utilizados, obtemos os valores dos parâmetros ajustados e os intervalos de confiança de 95%.

Assim, após ter os parâmetros ajustados, nós utilizamos outros pacotes do Matlab R2010b para calcular a Estimativa da Máxima Verossimilhança. Na definição de função de verossimilhança, definição 14, se aplicarmos o logaritmo, no lugar do produtório teremos um somatório e, assim,

$$L(\sigma) = -\log(f_n(x|\sigma)) = -\sum_{i=1}^n \log(f(x_i; \sigma)). \quad (2.9)$$

O sinal negativo na equação (2.9) é por conta de que as parcelas do somatório são negativas e, assim, multiplicando por -1 teremos uma função positiva. Portanto, minimizar a função (2.9) é o mesmo que maximizar seu oposto.

A distribuição que mais bem se ajusta aos dados é aquela que tem o menor log-verossimilhança. Dessa forma, para os 35 valores de ϕ , os ajustes foram feitos para obter os parâmetros de cada distribuição. Na Tabela 5 estão os valores do logaritmo da máxima verossimilhança para cada distribuição e a distribuição melhor ajustada está destacada. Os valores dos parâmetros ajustados de cada distribuição, assim como os intervalos de confiança, estão nas Tabelas 21-27 disponíveis no Apêndice B.

Os valores do negativo do logaritmo da máxima verossimilhança estão contidos na tabela seguinte. Os valores em negrito indicam os menores valores.

Tabela 5 – Valores do negativo do log-verossimilhança para cada distribuição ajustada.

| Distribuições | | | | | | |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|-------------------|
| ϕ | Gama | Lognormal | Gumbel Gen. | Weibull | Gumbel | Gaussiana inversa |
| 0 | 7.832,0279 | 7.830,1385 | 7.844,6634 | 7851,7226 | 8.402,5934 | 7.836,1115 |
| $0,1\phi_c$ | 7.663,3911 | 7.647,5620 | 7665,6811 | 7.688,1924 | 8.241,1334 | 7.645,0079 |
| $0,3\phi_c$ | 7.414,1176 | 7.408,3600 | 7412,1205 | 7.446,1295 | 7.932,6692 | 7.415,9812 |
| $0,5\phi_c$ | 7.149,6149 | 7.158,7329 | 7152,9468 | 7.179,7204 | 7.567,6411 | 7.165,9805 |
| $0,7\phi_c$ | 6.916,3105 | 6.948,0643 | 6920,0182 | 6.925,7255 | 7.248,9396 | 6.959,3546 |
| $0,9\phi_c$ | 6.785,7387 | 6.805,1707 | 6791,8467 | 6.801,0473 | 7.034,6327 | 6.808,7633 |
| ϕ_c | 6.715,5698 | 6.740,5297 | 6717,9790 | 6.729,5792 | 6962,8239 | 6.749,4483 |
| $1,1\phi_c$ | 6.656,4454 | 6.694,5928 | 6.650,8472 | 6.649,8714 | 6.823,3326 | 6.705,1059 |
| $1,3\phi_c$ | 6.573,6112 | 6.599,4349 | 6573,9449 | 6.585,9254 | 6.796,3010 | 6.607,6275 |
| $1,5\phi_c$ | 6.530,0149 | 6.561,9271 | 6.526,8688 | 6.532,2783 | 6.719,4561 | 6.569,1975 |
| $2\phi_c$ | 6.333,3679 | 6.356,0619 | 6.333,0959 | 6.344,6776 | 6.524,3604 | 6.360,4681 |
| $2,3\phi_c$ | 6.208,2776 | 6.234,4061 | 6.202,8511 | 6.213,7452 | 6.357,0293 | 6.239,8722 |
| $2,5\phi_c$ | 6.192,0721 | 6.217,2538 | 6.190,1679 | 6.207,7713 | 6.402,2150 | 6.223,7086 |
| $3\phi_c$ | 6.045,1894 | 6.069,1111 | 6.038,4314 | 6.046,4895 | 6.165,1875 | 6.072,5790 |
| $5\phi_c$ | 5.794,2762 | 5.811,6804 | 5.792,3747 | 5.808,6121 | 5.944,3594 | 5.813,7284 |
| $6\phi_c$ | 5.652,7223 | 5.672,6627 | 5.648,6851 | 5.671,8439 | 5.803,2922 | 5.677,4493 |
| $7\phi_c$ | 5.568,6737 | 5.581,1021 | 5.566,8242 | 5.590,1777 | 5.707,7339 | 5.582,0436 |
| $8\phi_c$ | 5.530,9181 | 5.548,9692 | 5.526,8963 | 5.546,1348 | 5.665,5541 | 5.551,7799 |
| $9\phi_c$ | 5.401,2862 | 5.413,2325 | 5.402,1564 | 5.435,1392 | 5.575,6797 | 5.415,1952 |
| $10\phi_c$ | 5.353,2862 | 5364,3457 | 5.352,0101 | 5.387,9859 | 5.516,4554 | 5.366,7348 |
| $50\phi_c$ | 4.492,9199 | 4.494,8146 | 4.494,8833 | 4.557,1267 | 4.693,6334 | 4.495,4598 |
| $100\phi_c$ | 4.170,6724 | 4.166,2126 | 4.166,5787 | 4.259,9707 | 4.392,3109 | 4.166,6312 |
| $150\phi_c$ | 4.000,6071 | 3.997,8154 | 3.998,1612 | 4.078,0735 | 4.197,6464 | 3.997,8544 |
| $200\phi_c$ | 3.956,6966 | 3.947,9663 | 3.944,3604 | 4.049,1994 | 4.181,6524 | 3.947,8286 |
| $300\phi_c$ | 3.831,7104 | 3.815,1505 | 3.801,3487 | 3.958,8587 | 4.133,9153 | 3.815,2979 |

Seguem alguns exemplos dos ajustes para cada distribuição considerada.

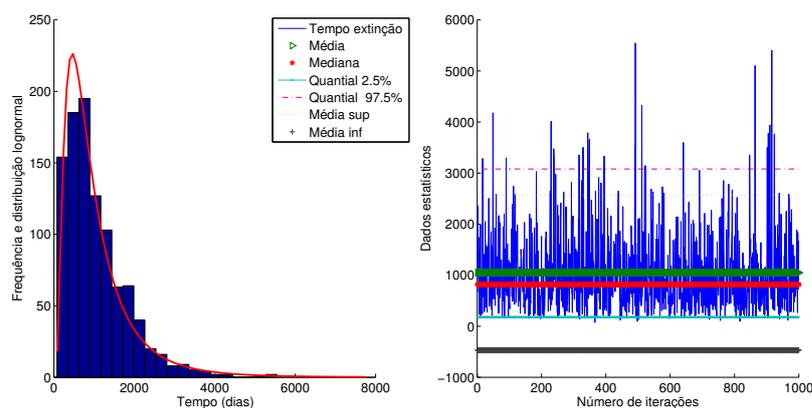


Figura 11 – Ajuste da distribuição lognormal com $\nu = 6,087$ e $\sigma = 0,4445$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 0$.

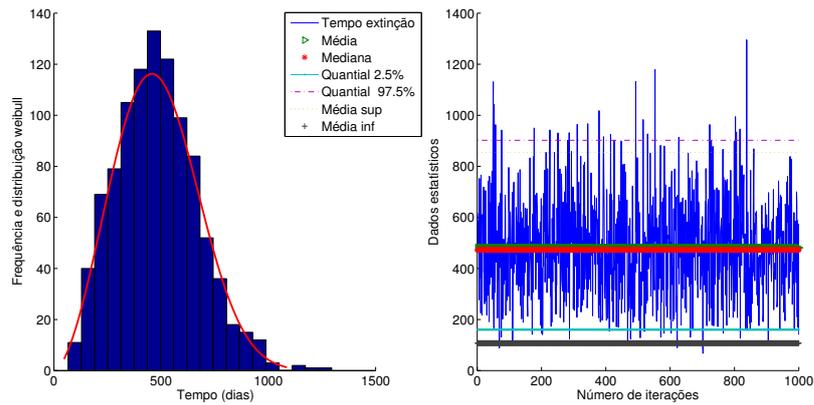


Figura 12 – Ajuste da distribuição Weibull com $a = 541,08$ e $b = 2,7095$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 1,1 \times \phi_c$.

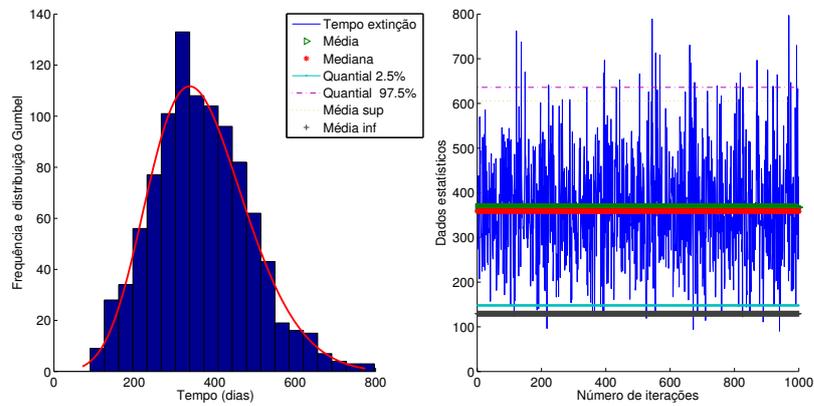


Figura 13 – Ajuste da distribuição Gumbel com $K = -0,1608$, $\sigma_g = 112,05$ e $\nu_g = 318,32$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 2,3 \times \phi_c$.

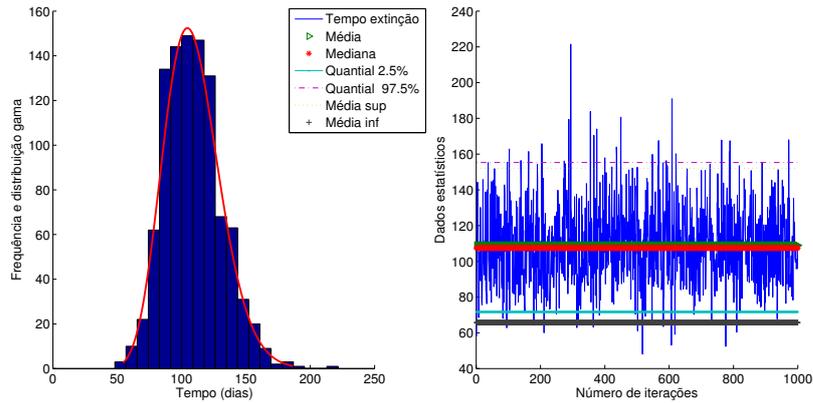


Figura 14 – Ajuste da distribuição gama com $\rho = 24,678$ e $\beta = 4,4135$ nas 1.000 simulações para todos os gráficos com $\phi = 50 \times \phi_c$.

A distribuição Gumbel generalizada apresenta o maior valor para o logaritmo da máxima verossimilhança, Tabela 5, logo é a que mais bem se ajusta ao dados, sendo 22 vezes a melhor distribuição. Entretanto, é uma distribuição mais complexa que as demais, já que conta com três parâmetros. A segunda distribuição mais bem ajustada é a distribuição Gama, com 7 vezes a melhor ajustada, mais simples com dois parâmetros. As distribuições Gama, Lognormal, Weibull, Gumbel e Gaussiana inversa têm dois parâmetros e a distribuição Gumbel generalizada tem três parâmetros. Dessa forma, é interessante utilizar a distribuição mais simples para representar os dados dos tempo de extinção.

Para comparar as distribuições que têm diferença no número de parâmetros, vamos utilizar o critério AIC, Akaike Information Criterion [35], método que admite a existência de um modelo real conhecido que descreve os dados. Esse critério é utilizado para avaliar a qualidade de um dado modelo em relação a outros e o critério AIC que apresentar o menor valor é considerado o mais apropriado.

A fórmula para o cálculo do critério é a seguinte:

$$AIC = 2k - 2\ln(L), \quad (2.10)$$

em que k é o número de parâmetros da distribuição considerada e L é o máximo valor da função de verossimilhança.

Dessa forma, avaliamos todos os modelos considerados: Gama, Lognormal, Gumbel generalizada, Weibull, Gumbel e Gaussiana inversa.

Tabela 6 – Comparação dos valores do critério AIC para seis distribuições consideradas.

| Critério AIC para distribuições | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|----------------|
| ϕ | Gama | Lognormal | Gumbel gen. | Weibull | Gumbel | Gaussiana inv. |
| 0 | 15.512,18 | 15.512,78 | 15.540,75 | 15.549,52 | 16.460,92 | 15.525,73 |
| $0, 1\phi_c$ | 15.276,62 | 15.272,10 | 15.293,27 | 15.324,39 | 16.317,92 | 15.284,28 |
| $0, 3\phi_c$ | 14.751,83 | 14.722,03 | 14.739,91 | 14.826,19 | 15.784,29 | 14.725,19 |
| $0, 5\phi_c$ | 14.226,06 | 14.281,76 | 14.238,46 | 14.255,98 | 14.875,74 | 14.313,16 |
| $0, 7\phi_c$ | 13.935,11 | 13.972,77 | 13.937,09 | 13.993,60 | 14.754,78 | 14.005,35 |
| $0, 9\phi_c$ | 13.553,59 | 13.608,92 | 13.560,27 | 13.573,53 | 14.019,50 | 13.627,89 |
| ϕ_c | 13.397,11 | 13.448,07 | 13.404,33 | 13.412,99 | 13.823,17 | 13.457,99 |
| $1, 1\phi_c$ | 13.324,59 | 13.377,91 | 13.328,41 | 13.334,74 | 13.688,81 | 13.389,69 |
| $1, 3\phi_c$ | 13.209,49 | 13.256,47 | 13.215,81 | 13.235,04 | 13.656,98 | 13.266,61 |
| $1, 5\phi_c$ | 13.029,69 | 13.110,82 | 13.013,48 | 13.014,44 | 13.347,74 | 13.135,02 |
| $2\phi_c$ | 12.720,70 | 12.779,81 | 12.714,50 | 12.731,46 | 13.070,02 | 12.796,75 |
| $2, 3\phi_c$ | 12.449,56 | 12.511,46 | 12.435,87 | 12.451,50 | 12.738,61 | 12.527,95 |
| $2, 5\phi_c$ | 12.411,06 | 12.473,48 | 12.404,16 | 12.411,09 | 12.756,91 | 12.486,55 |
| $3\phi_c$ | 12.211,70 | 12.281,69 | 12.192,77 | 12.202,12 | 12.485,23 | 12.300,33 |
| $5\phi_c$ | 11.618,00 | 11.663,99 | 11.607,05 | 11.626,37 | 11.864,57 | 11.671,41 |
| $6\phi_c$ | 11.303,40 | 11.336,12 | 11.303,60 | 11.349,79 | 11.637,18 | 11.342,93 |
| $7\phi_c$ | 11.250,07 | 11.289,42 | 11.242,94 | 11.280,65 | 11.533,33 | 11.297,63 |
| $8\phi_c$ | 11.059,33 | 11.095,00 | 11.052,81 | 11.087,31 | 11.319,94 | 11.100,32 |
| $9\phi_c$ | 10.905,37 | 10.931,26 | 10.905,50 | 10.974,55 | 11.259,64 | 10.937,26 |
| $10\phi_c$ | 10.720,94 | 10.736,68 | 10.722,89 | 10.792,04 | 11.047,66 | 10.738,02 |
| $50\phi_c$ | 8.978,72 | 8.975,59 | 8.977,64 | 9.119,34 | 9.378,12 | 8.975,83 |
| $100\phi_c$ | 8.369,60 | 8.352,01 | 8.347,18 | 8.562,92 | 8.835,71 | 8.351,82 |
| $150\phi_c$ | 8.035,13 | 8.029,01 | 8.028,81 | 8.169,75 | 8.375,29 | 8.028,03 |
| $200\phi_c$ | 7.955,95 | 7.941,95 | 7.940,68 | 8.138,33 | 8.413,67 | 7.942,46 |
| $300\phi_c$ | 7.640,91 | 7.614,78 | 7.609,38 | 7.912,20 | 8.352,98 | 7.616,30 |

A distribuição que melhor se ajusta aos dados, já que aparece mais vezes com o número menor pelo critério AIC, é a distribuição Gumbel generalizada. Isso era esperado, já que quanto mais parâmetros tem a distribuição melhor pode ser a aproximação da distribuição real. Desconsiderando a distribuição Gumbel generalizada, a distribuição Gama é a que aparece mais vezes com o menor valor via critério AIC, segundo a Tabela 6. A diferença nos valores do critério AIC para distribuição Gama e Gumbel generalizada é pequena, como pode ser visto na Tabela 6.

Além disso, note que para valores da taxa de vacinação entre $0, 1\phi_c = 2, 19 \times 10^{-5}$ até $100\phi_c = 2, 19 \times 10^{-3}$, os valores do negativo dos logaritmos da máxima verossimilhança, Tabela 5, para distribuições Gumbel generalizada e Gama não são muito distantes. Portanto, consideraremos a distribuição Gama como a distribuição dos tempos de erradicação a distribuição representativa.

2.3.2 Ajuste dos parâmetros da distribuição escolhida

A distribuição Gama, Definição 8, será a distribuição que representará a distribuição dos tempo de extinção, lembrando que ela é descrita por:

$$f(x; \rho; \beta) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(\rho)\beta^\rho} x^{\rho-1} \exp(-x/\beta), & x > 0 \\ 0, & x < 0, \end{cases}$$

em que $f(x; \rho; \beta)$ é a função de densidade de probabilidade com parâmetros $\rho > 0$ e $\beta > 0$.

Dada a distribuição ajustada, podemos avaliar os quantis, médias e medianas do tempo de extinção. Dessa forma, as funções ajustadas $F_{0,95}(\phi)$ (equação (2.20)) e $F_{0,99}(\phi)$ (equação (2.21)) podem ser substituídas pela aproximação da distribuição. Mais ainda, o ajuste dos parâmetros ρ e β da distribuição Gama permite-nos uma nova aproximação para o cálculo de médias, medianas e quantis.

Na Tabela 21 (Apêndice B) estão contidos os valores dos parâmetros ρ e β , em função dos valores de ϕ , que foram obtidos ao ajustar a distribuição Gama para cada valor de ϕ .

A Figura seguinte apresenta o comportamento dos parâmetros ρ e β em função de ϕ .

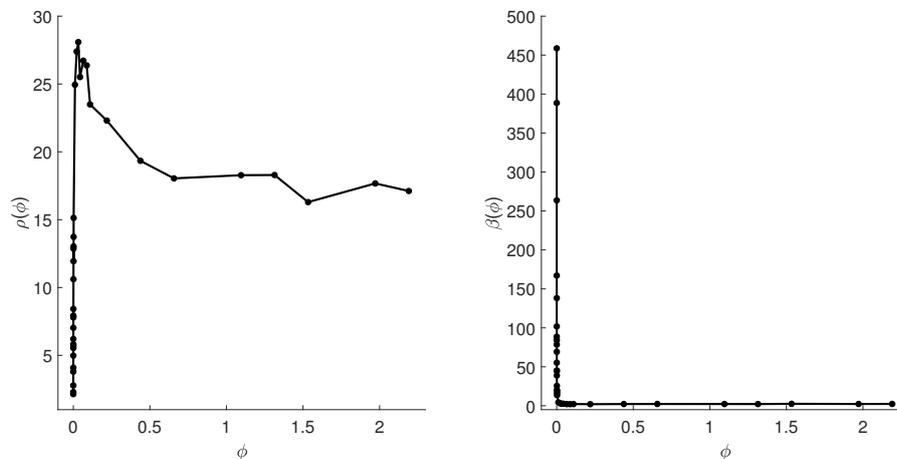


Figura 15 – Comportamento de $\rho(\phi)$ (figura da esquerda) e de $\beta(\phi)$ (figura da direita).

Para cada valor de ϕ temos os valores de ρ e β . Entretanto, temos apenas 35 valores de ϕ . É de grande interesse ajustar as curvas de ρ e β como funções de ϕ para um intervalo contínuo, pois assim seríamos capazes de, de forma aproximada, determinar os valores de ρ e β para qualquer valor de ϕ .

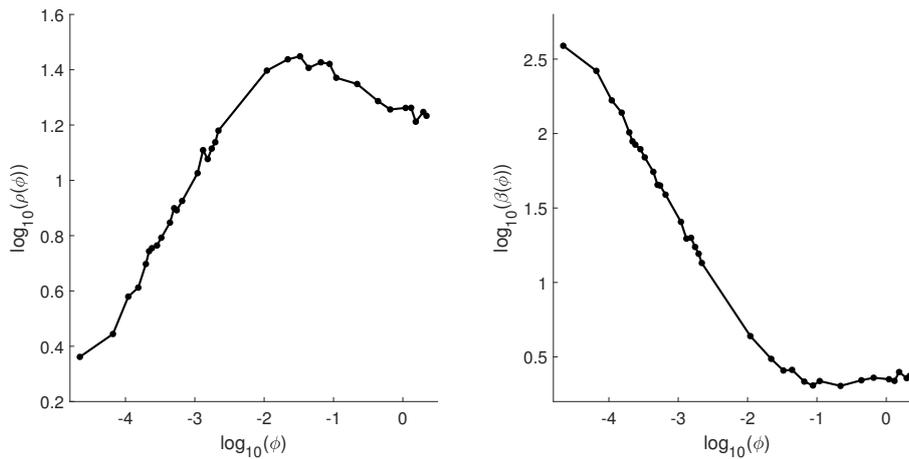


Figura 16 – Comportamento de $\rho(\phi)$ (figura da esquerda) e de $\beta(\phi)$ (figura da direita) na escala $\log_{10} - \log_{10}$ para melhor visualização.

Entretanto, nota-se que o comportamento do parâmetro ρ tem um crescimento rápido para pequenos valores de ϕ e para outros valores, $\phi > 0,032$, um crescimento muito baixo, quase estacionário. Dessa forma, vamos fazer uma mudança de variáveis para ρ e β com o objetivo de obter uma curva mais suave. As mudanças são as seguintes:

$$\nu(\phi) = \rho(\phi) \times \beta(\phi) \quad \text{e} \quad \sigma(\phi) = \sqrt{\rho(\phi)} \times \beta(\phi), \quad (2.11)$$

logo,

$$\rho(\phi) = \frac{\nu^2(\phi)}{\sigma^2(\phi)} \quad \text{e} \quad \beta(\phi) = \frac{\sigma^2(\phi)}{\nu(\phi)}. \quad (2.12)$$

Dessa forma, a distribuição Gama será dada por,

$$f(x; \nu; \sigma) = \frac{(\frac{\nu}{\sigma^2})^{\nu^2/\sigma^2}}{\Gamma(\nu^2/\sigma^2)} x^{(\nu^2/\sigma^2)-1} \exp(-x\nu/\sigma^2). \quad (2.13)$$

Com a mudança de variáveis por $\nu(\phi)$ e $\sigma(\phi)$ (equações (2.11)), o comportamento dos parâmetros novos é próximo de funções do tipo $q(\phi)/p(\phi)$, isto é, mais fácil de ajustar como pode ser visto na Figura 17.

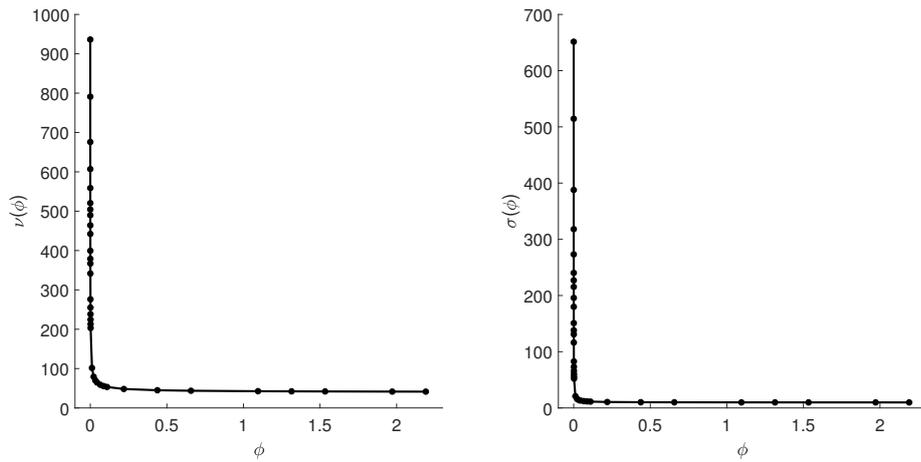


Figura 17 – Comportamento dos parâmetros ν e σ (equação (2.11)) da distribuição reparametrizada gama (2.13).

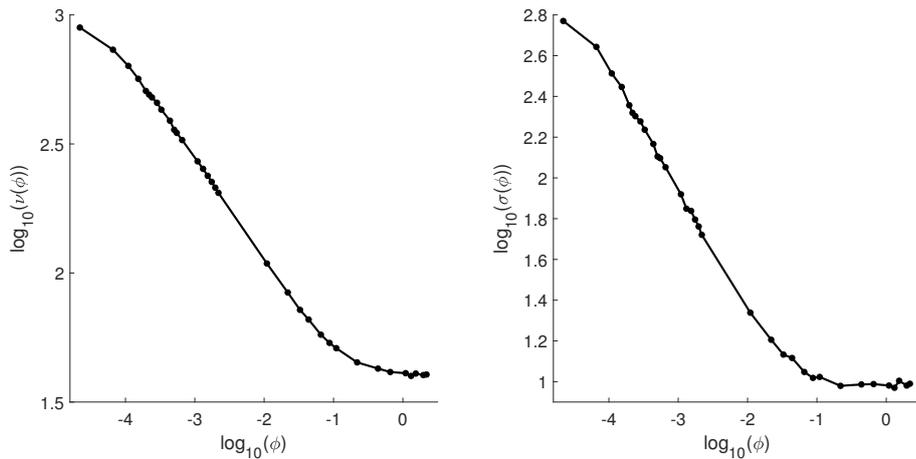


Figura 18 – Comportamento dos parâmetros ν e σ na escala $\log_{10} - \log_{10}$ para melhor visualização (equação (2.11)) da distribuição reparametrizada gama (2.13).

Nota-se que o comportamento dos parâmetros $\nu(\phi)$ e $\sigma(\phi)$, Figura 17, são semelhantes com o comportamento dos quantis 95% e 99% na Figura 9. As funções ν e σ (equações (2.11)), representadas na Figura 17, podem ser ajustadas por funções do tipo

$$\frac{a}{c + \phi^b} + K. \tag{2.14}$$

O parâmetro K é determinado de forma especial. Ele será ajustado com uma simulação em que “ $\phi = \infty$ ”, pois as funções ν e σ têm um comportamento assintótico quanto $\phi \rightarrow \infty$.

Sejam então as aproximações para ν e σ respectivamente,

$$\nu(\phi) \approx \frac{a}{c + \phi^b} + K_1 \quad \text{e} \quad \sigma(\phi) \approx \frac{p}{r + \phi^q} + K_2, \quad (2.15)$$

deveremos determinar as constantes a, b, c, p, r e q .

Tal ajuste nos servirá de ponto inicial para realizar um ajuste conjunto do negativo do logaritmo da função da máxima verossimilhança, isto é, teremos 35.000 simulações já que são 1.000 simulações para cada taxa de vacinação ϕ e 35 valores de ϕ então usaremos todos estes dados para ajustar os parâmetros de uma vez.

Para o ajuste dos parâmetros a, b, c, p, r e q obtemos: $a = 2,245$, $b = 0,713$, $c = 0,002311$, $p = 0,08191$, $q = 0,9823$ e $r = 0,000121$, que foram obtidos através do método de Levenberg-Marquardt e os parâmetros assintóticos $K_1 = 39,75$ e $K_2 = 9,796$ (através das simulações com “ $\phi = \infty$ ”).

Para o ajuste simultâneo, minimizaremos a função conjunta do negativo do logaritmo da máxima verossimilhança:

$$\begin{aligned} L(a, b, c, p, r, q) &= - \sum_{k=1}^{35} \sum_{i=1}^{1000} \ln f(X_{ki}; \nu(\phi_k), \sigma(\phi_k)) = \\ &= 1000 \sum_{k=1}^{35} \left\{ \frac{\nu(\phi_k)^2}{\sigma(\phi_k)^2} \ln \frac{\sigma(\phi_k)^2}{\nu(\phi_k)} + \ln \left(\Gamma \left(\frac{\nu(\phi_k)^2}{\sigma(\phi_k)^2} \right) \right) + \left(1 - \frac{\nu(\phi_k)^2}{\sigma(\phi_k)^2} \right) \overline{W}_k + \frac{\nu(\phi_k)}{\sigma(\phi_k)^2} \overline{X}_k \right\}, \end{aligned} \quad (2.16)$$

em que $\overline{X}_k = \frac{1}{1.000} \sum_{i=1}^{1.000} X_{ki}$ é a média dos 1.000 tempos de erradicação para ϕ_k e $\overline{W}_k = \frac{1}{1.000} \sum_{i=1}^{1.000} \ln(X_{ki})$ média dos logaritmos dos 1.000 tempos de erradicação para ϕ_k .

Para minimizar o funcional (2.16) utilizaremos o pacote `fmincon` do Matlab R2010a, que determinar o mínimo para funções escalares de várias variáveis com restrições lineares, para dado ponto inicial. Dessa forma os passos são os seguintes:

- Ajustaremos as constantes a, b, c, p, r e q através do método utilizado para ajustar as aproximações dos quantis 95% e 99%;
- Com o ajuste teremos os pontos iniciais a_0, b_0, c_0, p_0, r_0 e q_0 para iniciar o pacote `fmincon`;
- Obteremos os novos coeficientes a^*, b^*, c^*, p^*, r^* e q^* e os novos ajustes ν^* e σ^* ;
- Por fim, obteremos os ajustes de ρ^* e β^* ,

$$\rho^*(\phi) = \nu^*(\phi)^2 / \sigma^*(\phi)^2$$

e

$$\beta^*(\phi) = \sigma^*(\phi)^2 / \nu^*(\phi)^2.$$

O pacote `fmincon` nos oferece além dos valores de mínimo que serão os parâmetros a^* , b^* , c^* , p^* , r^* e q^* , informações como a matriz Hessiana, o gradiente da função, a quantidade de iterações entre outras. Assim, com a matriz Hessiana, poderemos determinar os intervalos de confiança para cada constante ajustada.

Na tabela seguinte estão contidos os valores dos parâmetros das equações (2.15) ajustados simultaneamente, assim como os intervalos de confiança de 95%.

Tabela 7 – Valores das constantes ajustadas das funções (2.15) como ponto inicial para ajuste simultâneo.

| Parâmetro | Intervalo de confiança de 95% | | |
|-----------|-------------------------------|---------|---------|
| a | 3,005 | 3,04 | 3,083 |
| b | 0,681 | 0,683 | 0,684 |
| c | 0,003 | 0,0034 | 0,0035 |
| p | 0,21 | 0,24 | 0,363 |
| q | 0,847 | 0,86 | 0,87 |
| r | 0,00034 | 0,00037 | 0,00039 |

Temos os ajustes de ν^* e σ^* , provenientes da minimização do funcional (2.16). Consequentemente, obtemos os ajustes ρ^* e β^* , ajustes ótimos por meio dos parâmetros a^* , b^* , c^* , p^* , r^* e q^* . Dado que $\rho^*(\phi) = \frac{\nu^*(\phi)^2}{\sigma^*(\phi)^2}$ e $\beta^*(\phi) = \frac{\sigma^*(\phi)^2}{\nu^*(\phi)^2}$,

$$\rho^*(\phi) = \left(\frac{3,04}{3,4 \times 10^{-3} + \phi^{0,68}} + 39,75 \right)^2 \left(\frac{3,7 \times 10^{-4} + \phi^{0,86}}{0,24 + 9,796(3,7 \times 10^{-4} + \phi^{0,86})} \right)^2 \quad (2.17)$$

e

$$\beta^*(\phi) = \left(\frac{0,24}{3,7 \times 10^{-4} + \phi^{0,86}} + 9,796 \right)^2 \left(\frac{3,4 \times 10^{-3} + \phi^{0,68}}{3,04 + 39,75(3,4 \times 10^{-3} + \phi^{0,68})} \right)^2. \quad (2.18)$$

A figura seguinte mostra os parâmetros ρ e β e seus respectivos ajustes ρ^* e β^* .

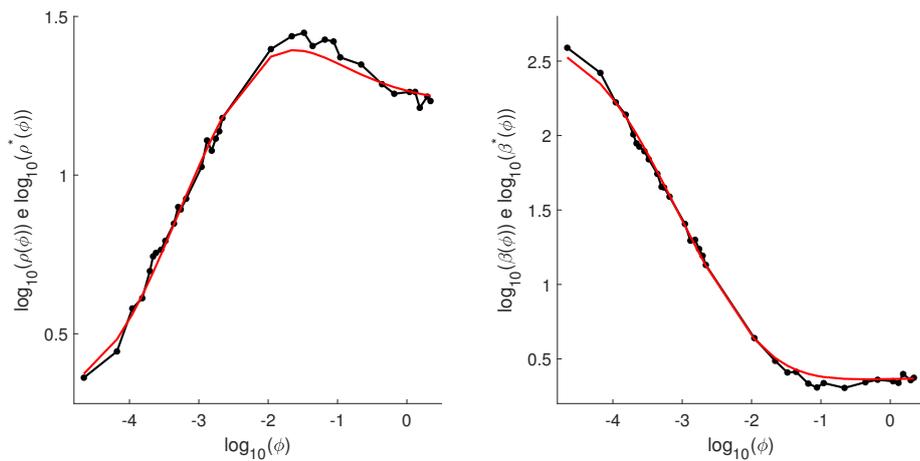


Figura 19 – Os parâmetros da distribuição Gama ρ e β (curvas pretas com estrelas) e os respectivos ajustes ρ^* e β^* (curvas vermelhas contínuas).

Note que o parâmetro ρ^* (equação (2.17)), proveniente do ajuste conjunto, se aproxima razoavelmente bem de ρ para valores da taxa de vacinação entre 0 e $100\phi_c = 2,19 \times 10^{-3}$. Já o ajuste de β dado por β^* (equação (2.18)) se ajustou muito bem em todos valores da taxa de vacinação.

Não tomaremos valores muito grandes da taxa de vacinação como $3.000 \times \phi_c$, pois consideraremos custos e uma taxa de vacinação muito grande elevará os custos com a campanha de vacinação.

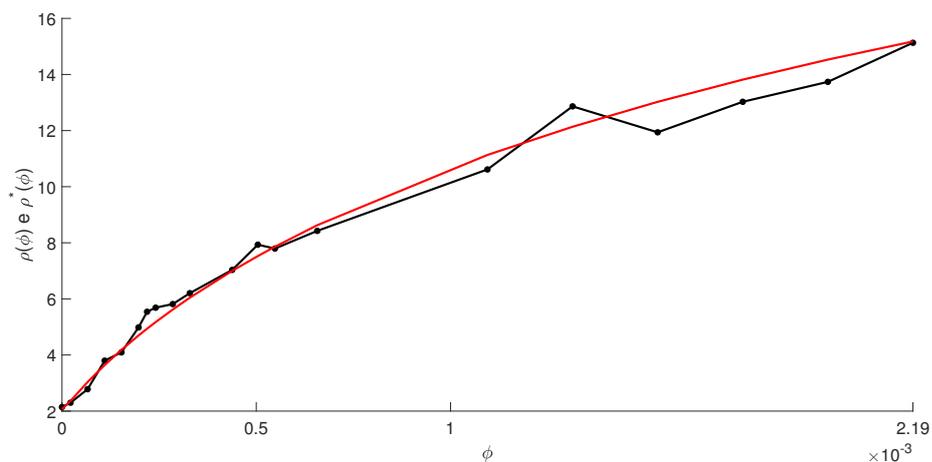


Figura 20 – Parâmetro ρ (curva preta com estrelas) e o ajuste ótimo ρ^* (curva contínua vermelha) para taxa de vacinação no intervalo de 0 a $100\phi_c$.

O ajuste de ρ^* se aproxima razoavelmente de ρ , como pode ser visto na figura 20.

Com os ajustes ρ^* e β^* podemos calcular a distribuição Gama para qualquer valor da taxa de vacinação ϕ , dada pela equação (2.13). Logo é possível determinar os quantis dos tempos de erradicação por meio da distribuição Gama ajustada. Para efeitos comparativos, no apêndice estão os quantis dos tempos de erradicação para da distribuição Gama dos 35 valores da taxa de vacinação. Os valores da distribuição dos tempos de erradicação por meio da distribuição Gama com os parâmetros ρ^* e β^* estão na Tabela 28, no Apêndice B.

Para efeito de comparação, vamos tomar o quantil 99% empírico dos tempos de erradicação, representado por $T_{0,99}$ e o ajuste do quantil empírico 99% dado pela distribuição Gama com os parâmetros ρ^* e β^* .

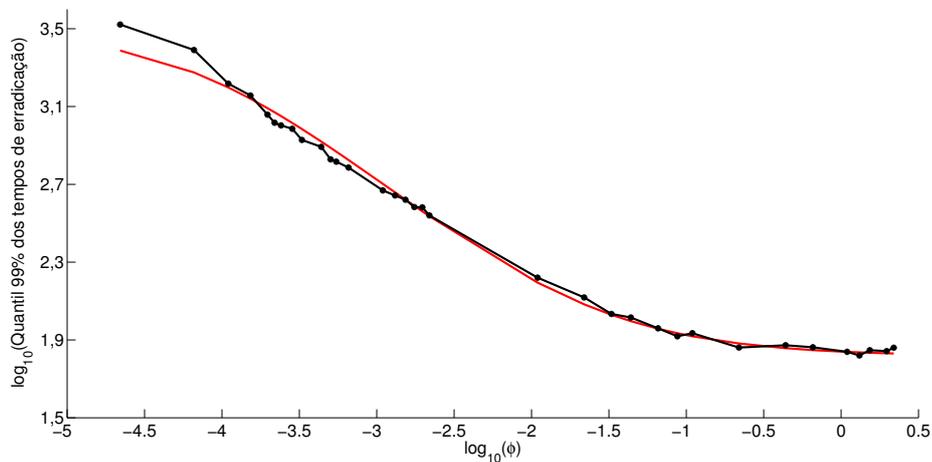


Figura 21 – Comparação entre o quantil empírico 99% $T_{0,99}$ (curva preta com estrelas) e quantil 99% pelo ajuste da distribuição Gama (curva vermelha lisa).

Na figura 21 temos duas curvas, a curva preta com marcadores estrelas é a curva do quantil empírico para os 35 valores de ϕ . Já a curva vermelha lisa é o ajuste do quantil 99% da distribuição Gama.

Através do ajuste de dos parâmetros da distribuição Gama em função da taxa de vacinação ϕ , podemos avaliar o quantil 99% dos tempos de erradicação para qualquer $\phi \geq 0$. Dessa forma, não seria necessário fazer novas simulações para diferentes valores de ϕ do que já possuímos.

2.3.3 Aplicação

Das 1.000 trajetórias da simulação estocástica para um dado valor de ϕ , podemos obter as distribuições empíricas dos tempos de erradicação $T(\phi)$ baseado nas 1.000 amostras

para cada valor de ϕ , o qual é uma aproximação para a distribuição verdadeira. Os quantis desta distribuição são de grande importância, pois indicam com certa probabilidade qual seria o tempo em que ocorreria a erradicação da doença. Eles não podem ser obtidos analiticamente, mas podem ser obtidos aproximadamente por quantis empíricos das 1.000 amostras, como o quantil empírico 95% ($T_{0,95}(\phi)$) e o quantil empírico 99% ($T_{0,99}(\phi)$) mostrado na Tabela 4 e na figura 9. Por exemplo, se uma taxa de vacinação ϕ é aplicada, segue que a probabilidade que a doença seja erradicada antes do tempo $T_{0,95}(\phi)$ (em dias) ($T_{0,99}(\phi)$) é aproximadamente 95% (99%). Outros dados como a média, mediana e os quantis 2,5% e 97,5% da distribuição dos tempos de erradicação também foram calculados e estão contidos na Tabela 29, no Apêndice B, bem como também os intervalos de confiança de 95% (Tabelas 30, 31 e 32).

É conveniente usar outras aproximações para os quantis 95% e 99% baseado nas expressões para estes quantis como funções de ϕ . Nós determinamos aproximações razoáveis, através dos nossos dados, dadas por funções da forma:

$$F(\phi) = \frac{a}{c + \phi^b} + K, \quad (2.19)$$

em que os coeficientes da função (2.19) devem ser determinados por um método numérico. O coeficiente K será dado por uma simulação especial, na qual consideraremos $\phi = \infty$. As dimensões dos coeficientes da função (2.19) são: $[a]$ = adimensional, $[b]$ = adimensional, $[c] = T^{-1}$ e $[K] = T$. Dessa forma, para cada taxa de vacinação ϕ , $F(\phi)$ associa um tempo T de erradicação da doença. As funções obtidas para os quantis 95% e 99% são respectivamente dados por:

$$F_{0,95}(\phi) = \frac{2,56}{\phi^{0,7879} + 1,192 \times 10^{-3}} + 58,4878 \quad (2.20)$$

e

$$F_{0,99}(\phi) = \frac{2,308}{\phi^{1,099} + 7,687 \times 10^{-4}} + 71,5959. \quad (2.21)$$

As funções (2.20) e (2.21) foram ajustadas para os quantis empíricos usando o pacote cftool do Matlab R2010a. O pacote cftool do Matlab utiliza o método de Levenberg-Marquardt [61]. Os coeficientes estão contidos em um intervalo de confiança de 95%. Para aproximação $F_{0,95}(\phi)$:

$$\begin{aligned} a &\in (2,437; 2,683) \\ b &\in (0,748; 0,7599) \\ c &\in (1,136 \times 10^{-3}; 1,248 \times 10^{-3}). \end{aligned} \quad (2.22)$$

Para aproximação $F_{0,99}(\phi)$:

$$\begin{aligned} a &\in (2,181; 2,436) \\ b &\in (0,7811; 0,7946) \\ c &\in (7,687 \times 10^{-4}; 8,101 \times 10^{-4}). \end{aligned} \quad (2.23)$$

Para cálculo dos intervalos de confiança da constante K , utilizaremos o método Maritz-Jarret [42]. Para o coeficiente K da função (2.20) temos $58,262 < K < 58,714$ e para função (2.21) temos $71,149 < K < 72,043$.

O ponto inicial para o método aproximar a função é gerado pelo próprio pacote, mas há uma opção de escolha. Dado que os quantis 95% e 99% indicam uma probabilidade de sucesso da erradicação de 95% e 99% respectivamente, não apresentaremos os ajuste para mediana dos tempo de erradicação, pois não desejaríamos que em 50% das simulações não obteríamos a erradicação da doença. O objetivo é sempre erradicar a doença ou reduzir o máximo possível os efeitos da doença na população.

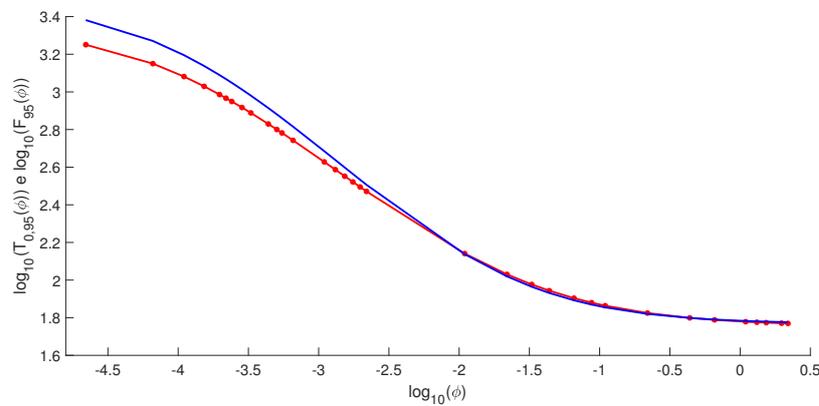


Figura 22 – Aproximação para o quantil 95% do tempo de erradicação como função de ϕ : quantil empírico $T_{0,95}(\phi)$ (curva vermelha) e $F_{0,95}(\phi)$ dado por (2.20) (curva azul). A escala usada foi $\log_{10} - \log_{10}$.

A figura 22 mostra, na escala $\log_{10} - \log_{10}$ (para melhor visualização), as duas aproximações para o quantil 95% do tempo de erradicação: o quantil empírico $T_{0,95}(t)$ (vermelho) e $F_{0,95}(\phi)$ dado pela equação (2.20) (azul).

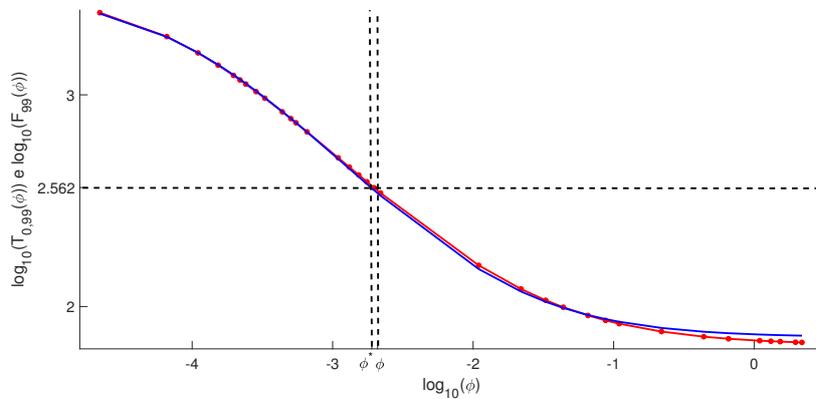


Figura 23 – Aproximação para o quantil 99% do tempo de erradicação como função de ϕ : quantil empírico $T_{0,99}(\phi)$ (curva azul) e $F_{0,99}(\phi)$ dado por (2.21). A escala usada foi $\log_{10} - \log_{10}$.

A figura 23 é similar, mas descreve a aproximação do quantil 99%; apesar de ser $F_{0,99}(\phi)$ uma boa aproximação para pequenos valores de ϕ , não é razoável para valores intermediários de ϕ . Esta figura também será usada na aplicação seguinte.

Aplicação: Suponha que as autoridades do sistema público de saúde desejam erradicar a doença em 365 dias e que a taxa de vacinação seja requerida alcançar 99% de probabilidade de sucesso.

Nós podemos usar uma aproximação do tempo de erradicação do quantil 99% verdadeiro, através da função $F_{0,99}$. Para determinar o valor de ϕ tal que $F_{0,99}(\phi) = 365$, basta inverter a função $F_{0,99}(\phi)$, dado que essa função é contínua e bijetiva em toda reta real não negativa. O valor de ϕ será dada por:

$$\phi^* = \left(\frac{2,308}{D - 71,5959} - 7,687 \times 10^{-4} \right) \frac{10.000}{7.879}, \quad (2.24)$$

em que D é a quantidade de dias que se deseja obter o sucesso da campanha. Para o caso da aplicação, $D = 365$ e $\log_{10}(365) = 2,562$, o valor de $\phi^* = 1,9 \times 10^{-3}$ por dia. O valor mais próximo de $T_{0,99}$ é igual a $2,09 \times 10^{-3}$ por dia, que corresponde ao valor de $\log_{10}(0,00209) = -2,680$. Com a taxa aproximada de ϕ , espera-se obter a erradicação da doença ao final de 365 dias com probabilidade de 99% de sucesso.

Uma vantagem em se ter uma aproximação como a função $F_{0,99}$ é conseguir determinar um valor aproximado de ϕ para qualquer tempo desejado. Isso não ocorre com a distribuição empírica dos tempos simulados, pois temos somente 35 valores para a taxa de vacinação simulados.

2.4 Políticas de vacinação

Nesta seção, baseado na simulação estocástica SEIRV, introduziremos as questões das políticas de vacinação pretendidas para erradicar a doença. Assumimos que as políticas de vacinação consistirão da escolha de uma campanha de vacinação caracterizada por dois itens: a taxa de vacinação ϕ e a duração de tempo da campanha, o qual denotaremos por θ .

Dada uma campanha de vacinação, vários critérios de avaliação podem ser usados, como:

- Duração da campanha θ : Esta é uma parte da campanha, mas combinado com a probabilidade de sucesso, é também um importante critério de avaliação por si mesmo, já que quanto mais rápido eliminarmos a doença melhor.

- Probabilidade de sucesso: Por este sucesso queremos dizer que, no fim da duração da campanha, a doença ter sido erradicada.
- Número de vacinas administradas: No caso sintomático, isto é $V_a(\theta)$. No caso assintomático, isto é $V_a(\theta) + D_a(\theta)$. Os custos são relativos às vacinas e à estrutura utilizada para realizar a campanha de vacinação. Pode-se adaptar nossa metodologia para custos de estrutura.

Consideraremos uma simples estrutura de custo tomada pelos custos da infraestrutura (incluindo custos fixos pessoais) e por vacinas administradas (incluindo os custos de vacina em si e os custos pessoais atribuídos a cada vacina, por exemplo quando os profissionais de saúde são contratados temporariamente na proporção do número de vacinas a serem administradas ou são pagos por um preço fixado por vacina administrada). Seja C_d o custo da estrutura diária ao longo da campanha e C_v o custo por vacina administrada. Então, o custo total é, respectivamente, para o caso sintomático e o caso assintomático:

$$Ct_1 = C_d \times \theta + C_v \times V_a(\theta) \quad (2.25)$$

e

$$Ct_2 = C_d \times \theta + C_v \times (V_a(\theta) + D_a(\theta)). \quad (2.26)$$

Note que podemos fazer uma comparação simples entre os dois casos já que os colocaremos juntos na mesma figura. As funções (2.25) e (2.26) representam o custo total dependente do tempo de campanha (erradicação) e o número de vacinas. Observe que o tempo de erradicação em função da taxa de vacinação diminui, já que estamos vacinando mais pessoas, como mostrado na Figura 9, enquanto que o número de vacinas aplicadas aumenta com a taxa de vacinação, como mostrado na Figura 24.

Estes critérios de avaliação, os quais são em momentos conflitantes, ajudarão o gestor a determinar a escolha da campanha de vacinação a ser tomada dentre diferentes situações.

Nesta seção, consideraremos, para uma proposta ilustrativa, algumas diferentes estratégias e avaliações de critérios para simulação estocástica SEIRV através das simulações de Monte Carlo (nós tomamos 1.000 simulações para cada situação diferente) usando as mesmas condições iniciais e os valores dos parâmetros que nós usamos na seção anterior.

Ao invés de escolher a taxa de vacinação ϕ e a duração da campanha θ independentemente, faremos uma combinação que resultará em uma probabilidade de sucesso. Assumimos, por exemplo, que o objetivo é cumprir o critério de avaliação de sucesso de probabilidade de 99%, isto é, a decisão do gestor de aceitar que apenas 1% de risco que, ao final da campanha de vacinação, a erradicação da doença não seja alcançada. Então, para uma dada taxa de vacinação ϕ para a decisão do gestor aplicar a campanha,

a duração da campanha será do quantil 99% do tempo de erradicação para ϕ . Dado que o gestor não conhece o valor deste quantil, ele pode realizar as simulações de Monte Carlo como fizemos na seção anterior para determinar o quantil empírico de 99% ($T_{0,99}(\phi)$) do tempo de erradicação para ϕ , o qual é uma aproximação para o quantil verdadeiro. Então, a decisão do gestor agora depende apenas da escolha de um dos dois parâmetros (de acordo aos critérios os restrições):

- Podemos escolher a taxa de vacinação ϕ , no qual a duração da campanha deve ser $\theta = T_{0,99}(\phi)$.
- Podemos escolher a duração da campanha θ (como na aplicação dada na seção 2.3.1, onde a decisão do gestor escolhe $\theta = 365$ dias), no caso no qual a taxa de vacinação deveria ser o valor para o qual $T_{0,99}(\phi)$ igual a θ (na aplicação da seção 2.3.3, o valor é $\phi = 2,09 \times 10^{-3}$ por dia).

Em ambos casos, o gestor garante a probabilidade de sucesso na erradicação da doença ao final da campanha será aproximadamente 99%.

Outras escolhas são possíveis como, por exemplo, escolher uma probabilidade de 95% de sucesso, no qual o caso da duração da campanha deveria ser $\theta = T_{0,95}(\phi)$, ou uma probabilidade de sucesso de apenas 50%, no qual a duração da campanha deveria ser $\theta = T_{mediana}(\phi)$. Escolhas como $\theta = T_{max}(\phi)$ (tempo máximo de erradicação em 1000 simulações) ou $\theta = 1,2 \times T_{max}(\phi)$ resultará em uma probabilidade de sucesso quase alcançar 100%. Uma escolha como $\theta = T_{min}(\phi)$ terá uma probabilidade de sucesso da ordem de 10^{-300} , virtualmente alcançando 0%, certamente uma escolha ruim.

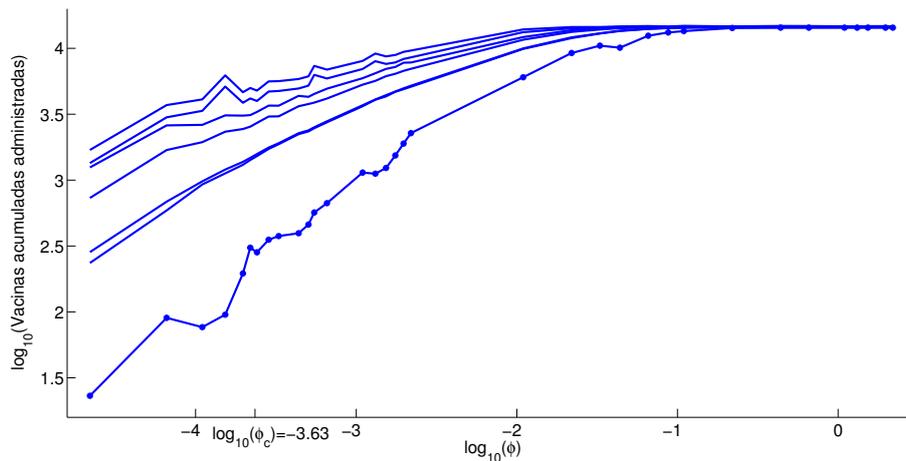


Figura 24 – Caso assintomático: comportamento, como função de ϕ , dos valores esperados (aproximadamente pela média de 1000 simulações) do número de vacinas acumuladas $V_a(\theta) + D_a(\theta)$ administrada durante a duração da campanha θ . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. De cima para baixo, as curvas correspondem as seguintes durações de campanhas θ : $1, 2 \times T_{max}(\phi), T_{max}(\phi), T_{0,99}(\phi), T_{0,95}(\phi), T_{media}(\phi), T_{mediana}(\phi)$ e $T_{min}(\phi)$.

Para ilustrar a influência da duração, nós podemos olhar a Figura 24, o qual usamos a escala $\log_{10} - \log_{10}$ para melhor visualização. A figura mostra, para o caso assintomático, o valor esperado (aproximadamente pela média de 1000 simulações) de $V_a(\theta) + D_a(\theta)$, o qual é o número de vacinas acumuladas durante a campanha de vacinação. Ela mostra este número de vacinas acumuladas como função de ϕ para diferentes escolhas do tempo de duração da campanha. Estas escolhas para θ usadas na figura, são, de cima para baixo, $1, 2 \times T_{max}(\phi), T_{max}(\phi), T_{0,99}(\phi), T_{0,95}(\phi), T_{media}(\phi), T_{mediana}(\phi)$ e $T_{min}(\phi)$.

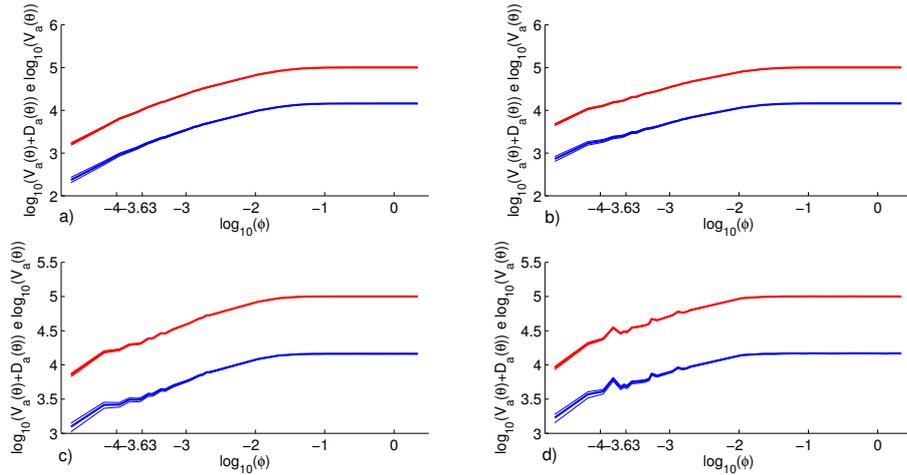


Figura 25 – Número de vacinas acumuladas administradas durante a duração da campanha θ como uma função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta)$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta) + D_a(\theta)$, curvas vermelhas). As curvas espessas correspondem aos valores esperados (esperados pela média das 1000 simulações) e as linhas finas em torno são os intervalos de 95% de confiança. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. Diferentes durações de campanhas θ são mostradas nas 4 Sub-figuras: a) $T_{mediana}(\phi)$; b) $T_{0.95}(\phi)$; c) $T_{0.99}(\phi)$; d) $1.2 \times T_{max}(\phi)$.

A Figura 25, também na escala $\log_{10} - \log_{10}$, mostra o número acumulado de vacinas administradas no período da campanha θ no caso sintomático ($V_a(\theta)$, curvas azuis) e no caso assintomático ($V_a(\theta) + D_a(\theta)$, curvas vermelhas) como uma função de ϕ para as seguintes escolhas: sub-figura a) $\theta = T_{mediana}(\phi)$ (aproximadamente 50% de probabilidade de sucesso); sub-figura b) $\theta = T_{0.95}(\phi)$ (aproximadamente 95% probabilidade de sucesso); sub-figura c) $\theta = T_{0.99}(\phi)$ (99% de probabilidade de sucesso). sub-figura d) $\theta = 1, 2 \times T_{max}(\phi)$ (praticamente 100% de probabilidade de sucesso). As espessuras das curvas correspondem aos valores esperados (aproximadamente pela média do valor de 1000 simulações) da quantidade retratada e são acompanhadas por duas linhas finas acima e abaixo correspondendo aos intervalos aproximados de confiança de 95% (obtida das 1000 simulações). Isto significa a grande maioria (95%) dos 1000 valores simulados estão dentro dos limites de confiança. As curvas assintomáticas e sintomáticas diferem substancialmente, refletindo um grande desperdício de vacinas no caso assintomático.

Agora, atentamos ao custo total da campanha de vacinação dada pelas expressões (2.25) e (2.26) para os casos sintomático e assintomático, respectivamente. Tendo em conta que outras escolhas são possíveis e podem ser implementadas em uma forma similar, escolheremos para ilustração com probabilidade de 99% de sucesso, isto é, para dado ϕ , nós escolhemos uma campanha de duração $\theta = T_{0.99}(\phi)$.

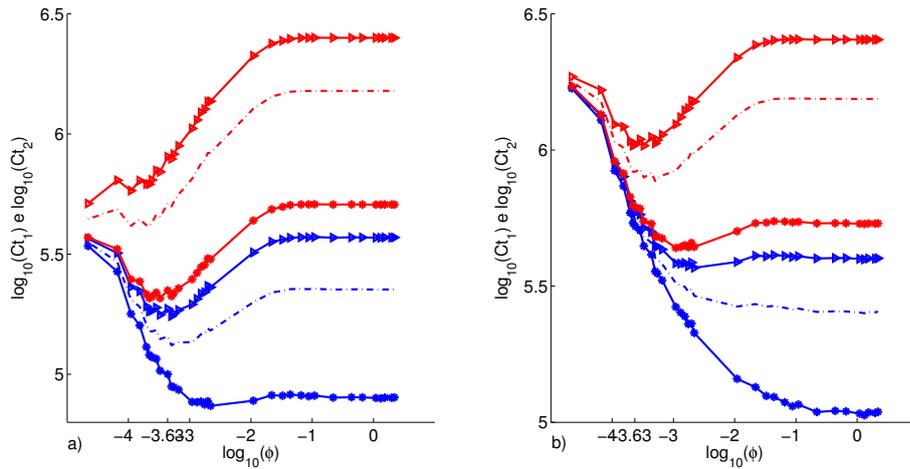


Figura 26 – Custo total esperado da campanha de vacinação como função de ϕ na escala $\log_{10} - \log_{10}$ para a campanha de duração de $\theta = T_{0,99}(\phi)$ (probabilidade de sucesso de aproximadamente 99%). O custo da infraestrutura é $C_d = 100$ unidades monetárias por dia na sub-figura a) e $C_d = 500$ unidades monetárias por dia na sub-figura b). Os custos por vacina (em unidades monetários por vacina) são $C_\phi = 25$ (curvas com triângulos), $C_v = 15$ (curvas pontilhadas) e $C_v = 5$ (curvas com estrelas). Curvas azuis mostram o custo total Ct_1 do caso sintomático e curvas vermelhas mostram o custo total Ct_2 para o caso assintomático.

A Figura 26 está em escala $\log_{10} - \log_{10}$, mostra os valores esperados para estes custos (com os valores esperados estimados pelo valor médio das 1.000 trajetórias simuladas), como uma função da taxa de vacinação ϕ . Como adotamos a escala $\log_{10} - \log_{10}$ para melhor visualização, o melhor valor de ϕ é $0, 1 \times \phi_c$, pois $\log_{10}(0)$ não está definido. A sub-figura do lado esquerdo a) considera uma infraestrutura diária de custo de $C_d = 100$ unidades monetárias e as sub-figuras do lado direito b) considera $C_d = 500$ unidades monetárias por dia. As curvas com triângulos correspondem ao custo per capita por vacina de $C_v = 25$ unidades monetárias por vacina, curvas pontilhadas correspondem a $C_v = 15$ unidades monetárias por vacina e as curvas com estrelas correspondem a $C_v = 5$ unidades monetárias por vacina. Estes triângulos e estrelas indicam que os pontos que foram na verdade calculados por simulação, os quais correspondem aos valores de ϕ listados na Tabela 4. Curvas azuis correspondem aos valores esperados a Ct_1 (custo total no caso sintomático, expressão (2.25)) e as curvas vermelhas aos valores esperados de Ct_2 (custo total no caso assintomático, expressão (2.26)).

Apesar dos critérios listados, outros além dos custos poderiam ser considerados como a quantia disponível de recursos financeiros. Vamos nos concentrar nossa atenção no custo total esperado.

Nota-se que, para os mesmos custos C_d e C_v , o montante dos gastos são muito baixos no caso sintomático quando comparados com o caso assintomático, devido a existência de um desperdício considerável no caso assintomático.

A Figura 26 mostra que, em alguns casos, há um valor de ϕ que minimiza o custo total de uma campanha de vacinação de duração $\theta = T_{0,99}(\phi)$ (o qual a probabilidade de sucesso é de aproximadamente 99%). Tal valor de ϕ pode ser considerado como um minimizador, quando existir, para a função custo.

A tabela seguinte apresenta todos os dados e custos para a campanha de vacinação com tempo quantil 99%.

Tabela 8 – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para o tempo $T_{0,99}(\phi)$.

| | Ct_1 (caso sintomático) | | | Ct_2 (caso assintomático) | | |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-------------|
| $C_d = 100$ u.m. (subfigura a)) | | | | | | |
| C_v em u.m. | 5 | 15 | 25 | 5 | 15 | 25 |
| ϕ^* /dia | $10\phi_c$ | $2,3\phi_c$ | $1,5\phi_c$ | $1,5\phi_c$ | - | - |
| Custo em u.m. | 440.000 | 770.000 | 1.000.000 | 210.000 | - | - |
| $C_d = 500$ u.m. (subfigura b)) | | | | | | |
| ϕ^* /dia | $6 \times 10^3 \phi_c$ | $6 \times 10^3 \phi_c$ | $10\phi_c$ | $5\phi_c$ | $2,3\phi_c$ | $1,5\phi_c$ |
| Custo em u.m. | 110.000 | 250.000 | 370.000 | 74.000 | 130.000 | 130.000 |

Dado o sucesso de probabilidade (99% no caso ilustrado na Figura 26), a vacina pode ser caracterizada por ϕ apenas, pois do valor de ϕ obtemos a duração da campanha $\theta = T_{0,99}(\phi)$ (o quantil empírico 99% do tempo de erradicação) e também a quantidade de vacinas.

Portanto, quando ϕ cresce, o tempo de erradicação decresce (veja a Figura 9). Sendo assim, a duração do tempo de campanha θ e o número de vacinas administradas ($V_a(\theta)$ ou $V_a(\theta) + D_a(\theta)$, dependendo se a doença é sintomática ou assintomática) aumentam a média de vacinas administradas, como pode ser visto nas Figuras 24 e 25.

Então, aumentar a taxa de vacinação ϕ tem efeitos conflitantes em duas componentes do custo total. A componente de infraestrutura ($C_d \times \theta$), o qual é proporcional a duração de campanha, é como uma função decrescente de ϕ , portanto, se aumentamos o valor de C_d , a curva que descreve o custo da campanha de vacinação como uma função de ϕ se moverá para baixo quanto menor o valor de ϕ for. A componente de administração de vacinas ($C_v \times V_a(\theta)$ ou $C_v \times (V_a(\theta) + D_a(\theta))$), é como uma função de ϕ crescente. Portanto se aumentarmos o valor de C_v o curva do custo da campanha de vacinação será também movida para cima, para quanto maior o valor de ϕ for.

Podemos concluir que, ao menos localmente, quanto maior for o valor de C_d , maior será o valor de ϕ que minimiza o custo total. Além disso, maior será o menor valor do custo total. Além disso, ao menos localmente, quanto maior for o valor C_v , menor será o valor de ϕ que minimiza o custo total e o maior será o valor do custo total. Estes fatos podem ser vistos na Figura 26.

Um caso em particular é quando nós temos uma combinação de valor baixo para C_d e valor alto para C_v . Neste caso, o custo de vacinas torna-se muito alto comparado aos custos de infraestrutura que seu comportamento domina o custo, de modo que o custo

total crescerá com ϕ ao ponto de não haver um valor de $\phi > 0$ que dê o mínimo local. Neste caso, o mínimo valor do custo total será alcançado sem vacinação ($\phi = 0$) e isso poderia ser uma consideração a ser tomada em uma decisão. Ainda teríamos 99% de probabilidade de sucesso, mas o tempo de erradicação da doença poderia ser muito grande.

O outro caso em que o mínimo local do custo total pode não existir é quando temos um valor alto para C_d e um valor baixo para C_v , no qual o custo da infraestrutura é muito alto que domina o comportamento do custo total, que decresce com ϕ . Neste caso, um valor infinito de ϕ poderia ser ótimo. Entretanto isso não é possível e assim tomaríamos o maior valor de ϕ possível.

Para mais valores intermediários de C_d e C_v , nós podemos ter um minimizador positivo finito ϕ . Além disso, em relação ao valor mínimo do custo total, temos que quanto maior é o valor de C_d ou o valor de C_v , maior será o custo total. Entretanto, não é imediato a relação com valor da taxa de vacinação ϕ que minimiza o custo total. Ao menos localmente, para valor alto de C_d , o valor de ϕ que minimiza o custo também será alto. Mas, para altos valores de C_v , os valores de ϕ que minimizam o custo serão baixos. Isto é verdade independente da doença ser sintomática ou assintomática (no qual há desperdício de vacinas).

2.5 Conclusão

Usando as bases do modelo determinístico SEIRV com a taxa de mortalidade igual a taxa de natalidade, realizamos simulações estocásticas nas quais as transições entre os compartimentos ocorrem aleatoriamente de acordo com uma cadeia de Markov contínua com taxas de transições iguais as do modelo determinístico. Recorremos às simulações de Monte Carlo e ao algoritmo de Gillespie para estudar a evolução dos diferentes compartimentos e outras questões relevantes.

Consideramos o caso de uma doença assintomática, no qual são desperdiçadas vacinas em indivíduos expostos, infectados e recuperados, pois não é possível distingui-los dos indivíduos suscetíveis. Usando uma versão mais detalhada do modelo determinístico, determinamos de forma precisa o número de vacinas aplicadas em indivíduos suscetíveis (vacinas efetivamente aplicadas) e o número de vacinas desperdiçadas.

Atenção foi dada para o tempo de erradicação em função da taxa de vacinação, uma questão que pode apenas ser propriamente manipulada por modelos estocásticos. De fato, no modelo determinístico as variáveis de estado (o número de indivíduos em diferentes compartimentos) são quantidades fracionárias. Além disso, quando estão próximas do ponto de equilíbrio livre da doença, as variáveis de estado são aproximações ruins. Também, a erradicação da doença deveria ocorrer (necessariamente de uma forma assintomática), em um tempo de erradicação infinito. Entretanto, a simulação estocástica tem variáveis inteiras e o tempo de erradicação é alcançado em tempo finito.

O tempo de erradicação $T(\phi)$ como uma função de ϕ foi obtido das 1.000 trajetórias simuladas para cada ϕ , resultando em uma distribuição empírica para cada ϕ , o qual usamos para obter o máximo e um mínimo das distribuições empíricas e para estimar momentos (média, desvio padrão) e quantis relevantes da distribuição $T(\phi)$.

Destas relações, para uma dada taxa de vacinação ϕ , podemos escolher campanhas de vacinação com diferentes durações θ , nomeadas dos quantis empíricos de $T(\phi)$ da distribuição e outros quantis (como o máximo da distribuição empírica), de acordo a probabilidade desejada de sucesso na erradicação da doença até o fim da campanha. Por exemplo, escolhendo θ igual ao quantil empírico 99%, $T_{0,99}(\phi)$, do tempo de erradicação $T(\phi)$, obtemos uma probabilidade de 99%. Dado o desejo que a probabilidade de sucesso seja de 99% e dado um ponto final para a erradicação da doença, esta relação pode ser usada de outra forma para determinar a taxa de vacinação mínima para erradicar a doença antes do ponto final com chance de sucesso de 99%.

Outro resultado é a determinação do número de vacinas aplicadas em uma comunidade (vacinas aplicadas efetivamente e, no caso das doenças assintomáticas, também o desperdício de vacinas aplicadas). O número de vacinas aplicadas e a duração da campanha de vacinação. Se estabelecemos para alcançar uma dada probabilidade de sucesso, como 99%, a duração da campanha deveria ser $\theta = T_{0,99}(\phi)$. Definindo um custo total simples baseado no custo da infraestrutura por dia (C_d) da duração da campanha e o custo por vacina administrada (C_v), o custo total dependerá da taxa de vacinação. Os custos foram determinados para os casos sintomático e assintomático para diferentes valores de ϕ e são altos no caso assintomático por conta do custo do desperdício de vacinas.

Portanto, o conhecimento da distribuição do tempo de erradicação como uma função da taxa de vacinação é muito importante para as autoridades de saúde pública. Ele nos permite determinar a probabilidade de sucesso na erradicação da doença para uma dada taxa de vacinação e a duração do tempo de campanha, como também todos os custos associados. Nós abordamos questões relativas à campanha em vista da probabilidade desejada do sucesso e estudamos os efeitos da campanha nas variáveis de interesse. Questões de otimização como escolha adequada da taxa de vacinação para alcançar a erradicação da doença antes de algum ponto final ao minimizar o custo esperado, foram abordadas.

Autoridades públicas, quando designam políticas de vacinação, devem tomar estes aspectos em consideração, bem como possíveis restrições no orçamento e viabilidade dos profissionais de saúde pública.

3 Estudo do tempo de erradicação para doenças sintomáticas/assintomáticas e campanhas de vacinação

3.1 O modelo SEIADVR

Neste capítulo, abordaremos o caso em que há uma diferenciação entre indivíduos assintomáticos e sintomáticos. Por meio dessa diferenciação, os indivíduos sintomáticos não são vacinados e os assintomáticos são vacinados e podem infectar indivíduos suscetíveis. O parâmetro $0 \leq \kappa \leq 1$ (adimensional) estabelece a quantidade de indivíduos infectantes $((1 - \kappa)I)$ que será dividida entre as classes assintomática e sintomática (κI). Os indivíduos infectantes são transferidos para classes de assintomáticos e sintomáticos com taxa δ , logo $(1 - \kappa)\delta I$ são transferidos para classe de indivíduos assintomáticos (A) e $\kappa\delta I$ são transferidos para classe de indivíduos sintomáticos (D). Indivíduos assintomáticos e sintomáticos são transferidos para classe de recuperados por uma taxa ϵ . Dessa forma, o período no qual um indivíduo infectante leva para ser transferido para classe de recuperados é de $\delta^{-1} + \epsilon^{-1}$ dias. No modelo (2.1) este tempo é de γ_r^{-1} dias e, para que o tempo de recuperação seja o mesmo, tomaremos $\gamma_r^{-1} = \delta^{-1} + \epsilon^{-1}$. Considerando $\delta^{-1} = 0,3\gamma_r^{-1}$, $\epsilon^{-1} = 0,7\gamma_r^{-1}$ e $\gamma_r^{-1} = 7$ dias (Tabela 1), então $\delta^{-1} = 2,1$ dias e $\epsilon^{-1} = 4,9$ dias. Portanto, um indivíduo infectante permanece na sua respectiva classe 2,1 dias até ir para classe de indivíduos sintomáticos ou assintomáticos. Os indivíduos sintomáticos e assintomáticos tornam-se recuperados depois de 4,9 dias. Se $\kappa = 0$, então a doença é considerada assintomática e todos indivíduos infectantes são transferidos para classe assintomática A depois de δ^{-1} dias. Se $\kappa = 1$, então a doença é considerada sintomática e todos indivíduos infectantes são transferidos para classe de indivíduos sintomáticos (D) depois de δ^{-1} dias. As demais taxas e seus respectivos valores, mortalidade e natalidade μ , taxa de vacinação ϕ , taxa de transição dos indivíduos expostos não vacinados ou vacinados para indivíduos infectantes γ_h e taxa de transmissão total α , são as mesmas do modelo (2.1).

O seguinte modelo será estudado analiticamente e é chamado de modelo SEIADVR, isto é, modelo de indivíduos suscetíveis, expostos, infectados, assintomáticos,

sintomáticos (doentes), vacinados e recuperados. Segue o modelo,

$$\begin{cases} \dot{S} = \mu N - \mu S - \frac{\alpha}{N} S(I + A) - \phi S \\ \dot{E} = \frac{\alpha}{N} S(I + A) - \mu E - \gamma_h E \\ \dot{I} = \gamma_h E - \mu I - \delta I \\ \dot{V} = \phi S - \mu V \\ \dot{A} = (1 - \kappa)\delta I - \mu A - \epsilon A \\ \dot{D} = \kappa\delta I - \mu D - \epsilon D \\ \dot{R} = \epsilon A + \epsilon D - \mu R. \end{cases} \quad (3.1)$$

Região de interesse biológico é dada por $\Omega_2 = \{(S, E, I, V, A, D, R) \in \mathbb{R}^7 : S, E, I, V, A, D, R \geq 0, S + E + I + V + A + D + R = N\}$ é positivamente invariante para o sistema de equações (3.1), isto é, todas trajetórias que se iniciam em Ω_2 permanecem em Ω_2 [43].

3.2 Pontos de equilíbrio

Nesta seção apresentaremos os pontos de equilíbrio para o modelo (3.1), que possui dois pontos de equilíbrio.

O ponto de equilíbrio trivial, livre de doença, é dado por $P_0 = (\bar{S}, 0, 0, \bar{V}, 0, 0, 0)$

$$P_0 = \left(\frac{\mu N}{\mu + \phi}, 0, 0, \frac{\phi N}{\mu + \phi}, 0, 0, 0 \right). \quad (3.2)$$

O ponto de equilíbrio endêmico é dado por $P^* = (\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{V}, \bar{A}, \bar{D}, \bar{R})$, em que

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{S} = \frac{(\mu + \delta)(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_h)}{\alpha\delta(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)} \\ \bar{E} = \frac{(\mu + \delta)}{\gamma_h} \frac{(\mu + \phi)(\mu + \epsilon)}{\alpha(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)} (R_\phi^\kappa - 1) \\ \bar{I} = \frac{(\mu + \phi)(\mu + \epsilon)}{\alpha(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)} (R_\phi^\kappa - 1) \\ \bar{V} = \frac{\phi(\mu + \delta)(\mu + \gamma_h)(\mu + \epsilon)}{\mu\alpha\delta(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)} \\ \bar{A} = \frac{(1 - p)\delta(\mu + \phi)}{\alpha(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)} (R_\phi^\kappa - 1) \\ \bar{D} = \frac{p\delta(\mu + \phi)}{\alpha(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)} (R_\phi^\kappa - 1) \\ \bar{R} = \frac{\epsilon\delta(\mu + \phi)}{\mu\alpha(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)} (R_\phi^\kappa - 1), \end{array} \right. \quad (3.3)$$

em que R_ϕ^κ é dado por,

$$R_\phi^\kappa = \frac{\mu}{\mu + \phi} R_0^\kappa, \quad (3.4)$$

e R_0 , número de reprodução basal, dado por

$$R_0^\kappa = \frac{N\alpha\gamma_h(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)}{(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma_h)(\mu + \delta)}. \quad (3.5)$$

No caso em que $\kappa = 1$, todos os indivíduos infectados apresentam sintomas após um período δ^{-1} e considerando que não são vacinados recém nascidos, segue que o número de reprodução R_0^1 , equação (3.5), é igual a R_0 , equação (1.5), número de reprodução do capítulo anterior em que consideramos apenas indivíduos assintomáticos. Essa igualdade se deve pelo fato de que não há diferença para dinâmica da infecção se o indivíduo é sintomático ou assintomático, mas há diferença na campanha de vacinação, por conta do número de vacinas aplicadas.

O número de reprodutibilidade basal com $\kappa = 0$ é dado por:

$$R_0^0 = \frac{N\alpha\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \delta)} \frac{(\mu + \epsilon + \delta)}{(\mu + \epsilon)} > R_0,$$

consequentemente, $R_\phi^\kappa \geq R_\phi$.

O valor da taxa de vacinação crítica, ϕ_c^κ , é obtida ao resolver a equação $R_\phi^\kappa = 1$,

$$\phi_c := \mu(R_0^\kappa - 1) = \mu \left(\frac{N\alpha\gamma_h(\mu + \epsilon + (1 - \kappa)\delta)}{(\mu + \epsilon)(\mu + \gamma_h)(\mu + \delta)} - 1 \right). \quad (3.6)$$

Note que R_0^κ decresce quando κ cresce. Logo, $R_0^\kappa \geq R_0$ e para $\kappa_1 < \kappa_2$ o que implica $\phi_c^{\kappa_1} > \phi_c^{\kappa_2}$. Assim, para $\kappa = 0$ temos o maior valor crítico da taxa de vacinação, ϕ_c^0 , e para $\kappa = 1$ temos o maior valor, ϕ_c^1 . Lembramos que em $R_\phi^\kappa = 1$ se, e somente se, $\phi = \phi_c^\kappa$.

Se a doença é assintomática, é necessário um esforço maior de vacinação, pois não são conhecidos os indivíduos suscetíveis e não suscetíveis. Caso contrário, se uma doença é sintomática podemos identificar os indivíduos portadores do patógeno e não vaciná-los.

3.2.1 Análise de estabilidade local do modelo analítico

A análise de estabilidade local é feita pelo Jacobiano do sistema (3.1), dado por

$$J = \begin{pmatrix} -(A+I)\alpha - \mu - \phi & 0 & -\alpha S & -\alpha S & 0 & 0 & 0 \\ (A+I)\alpha & -\mu - \gamma_h & \alpha S & \alpha S & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_h & -\delta - \mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (1-\kappa)\delta & -\epsilon - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \kappa\delta & 0 & -\epsilon - \mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \epsilon & \epsilon & -\mu & 0 \\ \phi & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

A análise de estabilidade local será feita como nos capítulos anteriores, isto é, por meio da análise das raízes da equação característica.

A equação característica correspondente ao ponto P_0 é dada por $\Psi_0(x) = 0$, em que o polinômio $\Psi_0(x)$ é

$$\Psi_0(x) = (x + \mu)^2(x + \epsilon + \mu)(x + \mu + \phi)(x^3 + Ax^2 + Bx + C), \quad (3.8)$$

Em que os coeficientes do polinômio (3.8) são dados por:

$$\begin{aligned} A &= \delta + \epsilon + 3\mu + \gamma_h \\ B &= (\mu + \delta)(\mu + \gamma_h)(1 - R_0^1) + \mu(2\mu + \gamma_h + \delta + 2\epsilon) + \gamma_h\epsilon + \delta\epsilon \\ C &= (\mu + \epsilon)(\mu + \delta)(\mu + \gamma_h)(1 - R_\phi^\kappa) \end{aligned}$$

em que R_0^1 é determinado quando $\kappa = 1$:

$$R_0^1 = \frac{N\alpha\mu\gamma_h}{(\mu + \delta)(\mu + \gamma_h)}. \quad (3.9)$$

Neste caso, temos que $R_0 > R_0^1$ (com R_0 dado por 3.5)) já que $\gamma_r^{-1} > \delta^{-1}$. Segue que,

$$R_0^1 < R_0 < R_0^0.$$

De fato, se κ é um valor pequeno então há uma possibilidade maior de infecção nos suscetíveis, pois indivíduos infectantes I e assintomáticos A podem infectar. Quanto mais assintomática for a doença, mais difícil será controlá-la.

Os resultados para estabilidade local dos pontos de equilíbrio P_0 (equação (3.2)) e P^* (equação (3.3)) são análogos aos do capítulo anterior.

Teorema 7. *O ponto de equilíbrio P_0 é local e assintoticamente estável se $R_\phi^\kappa < 1$ e instável caso contrário.*

Quando $R_\phi^\kappa < 1$ o ponto de equilíbrio P^* não existe, pois suas componentes são negativas.

Teorema 8. *O ponto de equilíbrio P^* é local e assintoticamente estável e P_0 é instável se $R_\phi^\kappa > 1$.*

As demonstrações dos teoremas 7 e 8 são análogas às demonstrações dos teoremas 1 e 3.

3.3 Modelo computacional

Assim como no modelo do capítulo anterior, que discriminamos indivíduos vacinados e não vacinados, apresentaremos o modelo SEIADVR em versão computacional (queremos dizer com “versão computacional” que analisaremos o modelo apenas através das simulações computacionais), com as classes de vacinados e não vacinados discriminados. Temos as classes de indivíduos assintomáticos vacinados e não vacinados (A_v e A_{nv} respectivamente), sintomáticos vacinados e não vacinados (D_v e D_{nv} respectivamente) que não têm capacidade de infectar, indivíduos infectados vacinados e não vacinados (I_v e I_{nv} respectivamente), expostos vacinados e não vacinados (E_v e E_{nv} respectivamente) e os recuperados em três classes: recuperados vacinados, recuperados não vacinados e recuperados não vacinados sintomáticos (R_v , R_{nv} e R_{nvd} respectivamente).

A dinâmica do modelo segue a seguinte forma. Todos os indivíduos estão sob uma taxa de mortalidade μ . Indivíduos suscetíveis (S) tem uma taxa de natalidade μ , declinam por uma taxa de taxa de vacinação ϕ e pela taxa de infecção per-capita α (força de infecção é $\alpha(I_v + I_{nv} + A_v + A_{nv})$ e a incidência é $\alpha S(I_v + I_{nv} + A_v + A_{nv})$). Indivíduos expostos não vacinados (E_{nv}) crescem pela transferência de $\alpha S(I_v + I_{nv} + A_v + A_{nv})$ e decaem pela taxa de vacinação e pela transferência para classe de infectados não vacinados pela taxa γ_h . Os indivíduos expostos vacinados (E_v) crescem pela transferência dos vacinados ϕE_{nv} e decaem pela transferência para classe de infectados vacinados (I_v) pela taxa γ_h .

Uma parcela de indivíduos infectados assintomáticos não vacinados, $(1 - \kappa)I_{nv}$, é transferida com taxa δ para classe de indivíduos assintomáticos não vacinados (A_{nv}).

Logo, após o período δ^{-1} dias, $(1 - \kappa)\delta I_{nv}$ indivíduos infectados não vacinados são caracterizados como assintomáticos não vacinados. Após o mesmo período dias, a parcela κI_{nv} é transferida para classe de sintomáticos não vacinados (D_{nv}). Os indivíduos assintomáticos não vacinados (A_{nv}) declinam por uma taxa ϕ de vacinação e são transferidos para classe de indivíduos sintomáticos não vacinados (D_{nv}), isto é, após ϵ^{-1} dias. Já os indivíduos sintomáticos não vacinados (D_{nv}) declinam por uma taxa de transferência ϵ para classe de indivíduos recuperados não vacinados sintomáticos (R_{nvd}).

A classe de indivíduos recuperados não vacinados sintomáticos (R_{nvd}) cresce pela transferência de indivíduos sintomáticos não vacinados (D_{nv}), após recuperarem-se. A classe dos indivíduos recuperados não vacinados sintomáticos (R_{nvd}) é diferente da classe dos indivíduos recuperados não vacinados (R_{nv}), pois a primeira é a classe dos indivíduos que são sintomáticos e se recuperaram após $\epsilon^{-1} + \delta^{-1}$ dias, logo não serão vacinados. Mas a segunda classe é composta por indivíduos assintomáticos que, mesmo recuperados após $\epsilon^{-1} + \delta^{-1}$ dias, serão vacinados.

Indivíduos assintomáticos vacinados (A_v) crescem pela transferência de indivíduos infectados vacinados ($(1 - \kappa)\delta I_v$) e pela vacinação de indivíduos assintomáticos vacinados (ϕA_{nv}). Declinam por uma taxa ϵ pela transferência para classes de indivíduos recuperados vacinados (R_v). Os indivíduos sintomáticos vacinados (D_v) crescem pela transferência de indivíduos infectados vacinados ($\kappa\delta I_v$) e declinam para classe dos recuperados vacinados (R_v) pela taxa ϵ .

Os indivíduos recuperados não vacinados (R_{nv}) declinam pela taxa vacinação ϕ e crescem pela transferência dos assintomáticos não vacinados (ϵA_{nv}). Por fim, os indivíduos recuperados vacinados (R_v) crescem pela transferência dos recuperados não vacinados (ϕR_{nv}) e recuperação dos assintomáticos vacinados (ϵA_v) e sintomáticos vacinados (ϵD_v).

Vale ressaltar que para o caso em que $\kappa = 0$ o modelo SEIADVR não é exatamente o modelo SEIVR, pois levamos em conta que indivíduos assintomáticos tem a capacidade de infectar. Naturalmente, os tempos de erradicação serão diferentes, pois os eventos são aleatórios. O modelo considerado está descrito pelo sistema de equações

diferenciais ordinárias:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \mu N - \mu S - \frac{\alpha}{N} S(I_{nv} + I_v + A_{nv} + A_v) - \phi S \\ \dot{E}_{nv} = \frac{\alpha}{N} S(I_{nv} + I_v + A_{nv} + A_v) - \phi E_{nv} - \mu E_{nv} - \gamma_h E_{nv} \\ \dot{E}_v = \phi E_{nv} - \mu E_v - \gamma_h E_v \\ \dot{I}_{nv} = \gamma_h E_{nv} - \mu I_{nv} - \phi I_{nv} - \delta I_{nv} \\ \dot{I}_v = \phi I_{nv} + \gamma_h E_v - \mu I_v - \delta I_v \\ \dot{V} = \phi S - \mu V \\ \dot{A}_{nv} = (1 - \kappa)\delta I_{nv} - \mu A_{nv} - \phi A_{nv} - \epsilon A_{nv} \\ \dot{A}_v = (1 - \kappa)\delta I_v - \mu A_v + \phi A_{nv} - \epsilon A_v \\ \dot{D}_{nv} = \kappa\delta I_{nv} - \mu D_{nv} - \epsilon D_{nv} \\ \dot{D}_v = \kappa\delta I_v - \mu D_v - \epsilon D_v \\ \dot{R}_{nvd} = \epsilon D_{nv} - \mu R_{nvd} \\ \dot{R}_{nv} = \epsilon A_{nv} - \mu R_{nv} - \phi R_{nv} \\ \dot{R}_v = \phi R_{nv} + \epsilon A_v + \epsilon D_v - \mu R_v. \end{array} \right. \quad (3.10)$$

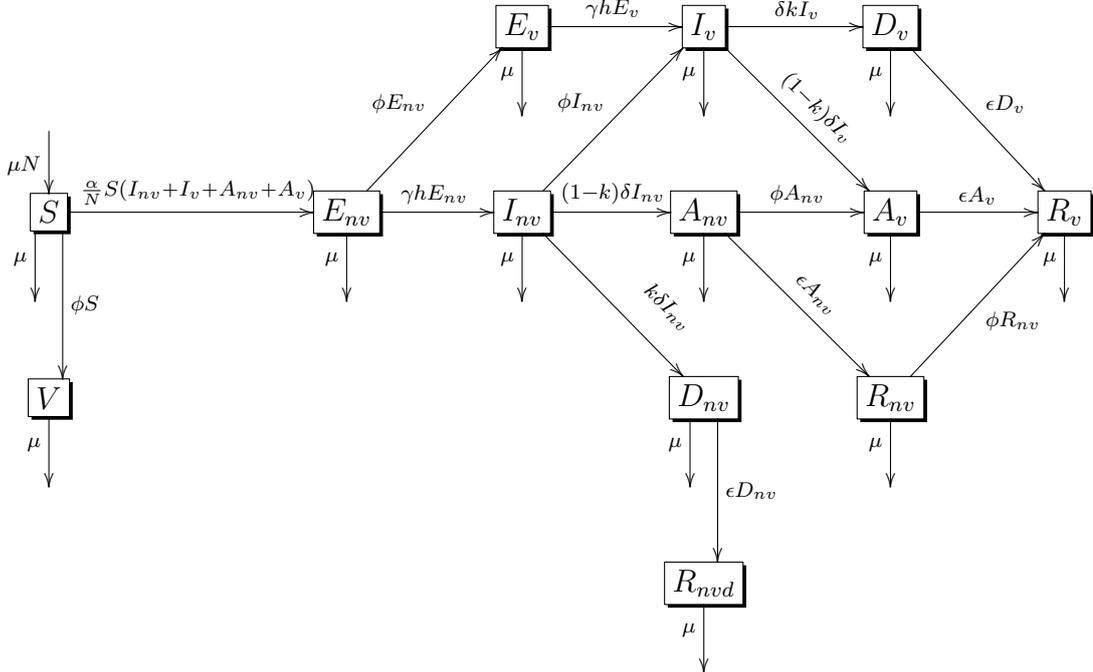


Figura 27 – Diagrama de blocos do sistema de equações diferenciais (3.10).

A forma como procederemos para fazer as simulações estocásticas para o modelo SEIADVR é a mesma como realizada no capítulo anterior. Por meio das 1.000 simulações de Monte Carlo e o algoritmo de Gillespie. Mas, agora, deveremos fixar um valor para κ entre 0 e 1. Vamos tomar os seguintes valores para κ : 0, 0,2, 0,5, 0,7 e 1.

Vamos determinar os tempos de erradicação para cada valor de κ e de ϕ , bem

como uma aproximação para a distribuição dos tempos de erradicação. Além disso, vamos estudar o desperdício de vacinas e as consequências disso em uma campanha de vacinação.

3.4 Avaliação dos efeitos de diferentes taxas de vacinação ϕ e do parâmetro κ nos tempos de erradicação

Os valores dos parâmetros são os mesmos utilizados no capítulo anterior: taxa de mortalidade $\mu = 1/75 \times 356$ (expectativa de vida de 75 anos), taxa de infecção per-capita $\alpha = 1$, taxa de transferência da classe de expostos para infectantes $\gamma_h = 1/7$ ($\gamma_h^{-1} = 7$ dias de incubação do patógeno), taxa de transferência da classe de infectantes para assintomáticos ou sintomáticos $\delta = 0,4762$ ($\delta^{-1} = 2,1$ dias), taxa de recuperação $\epsilon = 0,2041$ ($\epsilon^{-1} = 4,9$ dias), além disso $\gamma_r^{-1} = \epsilon^{-1} + \delta^{-1}$. O número de reprodutibilidade basal varia com os valores de κ e ϕ . Na Tabela 9 estão contidos os valores de ϕ_c^κ (eq. (3.6)), R_ϕ^κ (eq. (3.4)) e R_0^κ (eq. (3.5)) para cada κ .

Tabela 9 – Valores de ϕ_c^κ , R_0^κ e das populações iniciais para simulações para os valores de κ 0, 0,2, 0,5, 0,7 e 1.

| κ | ϕ_c^κ | R_0^κ | $S(0)$ | $E(0)$ | $I(0)$ | $R(0)$ | $A(0)$ | $D(0)$ |
|----------|-----------------------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 0 | $2,19 \times 10^{-4}$ | 6,99 | 14.292 | 22 | 16 | 85.663 | 7 | 0 |
| 0,2 | $2,04 \times 10^{-4}$ | 6,577 | 15.204 | 22 | 16 | 84.751 | 6 | 1 |
| 0,5 | $1,8 \times 10^{-4}$ | 5,947 | 16.814 | 22 | 15 | 83.142 | 4 | 3 |
| 0,7 | $1,65 \times 10^{-4}$ | 5,527 | 18.091 | 21 | 15 | 81.866 | 2 | 4 |
| 1 | $1,42 \times 10^{-4}$ | 4,897 | 20.417 | 21 | 15 | 79.542 | 0 | 6 |

As populações iniciais estão contidas na Tabela 9, exceto $V(0)$ que é nula no instante inicial e $N = 100.000$ indivíduos é a população total. Como no ponto inicial para simular o sistema dinâmico não há aplicação de vacina, $\phi = 0$, segue que as populações de indivíduos vacinados é nula. Dessa forma $E(t) = E_{nv}(t) + E_v(t) = E_{nv}(t)$, $I(t) = I_{nv}(t) + I_v(t) = I_{nv}(t)$, $A(t) = A_{nv}(t) + A_v(t) = A_{nv}(t)$, $D(t) = D_{nv}(t) + D_v(t) = D_{nv}(t)$. Para $R(t) = R_{nv}(t) + R_v(t) + R_{nvd}(t) = R_{nv}(t) + R_{nvd}(t)$ e para os valores crescente de κ temos $R_{nv}(0) = 85.663$ e $R_{nvd}(0) = 0$, $R_{nv}(0) = 67.801$ e $R_{nvd}(0) = 16.950$, $R_{nv}(0) = 41.571$ e $R_{nvd}(0) = 41.571$, $R_{nv}(0) = 24.560$ e $R_{nvd}(0) = 57.306$, por fim $R_{nv}(0) = 0$ e $R_{nvd}(0) = 79.542$.

3.4.1 Avaliação dos tempos de erradicação

Nesta subseção vamos destacar as simulações realizadas com os 64 valores de ϕ , encontrados em todas tabelas no Apêndice C, e os cinco valores de κ na forma de gráficos. Lembrando que das 1.000 simulações de Monte Carlo para cada valor de ϕ e κ , determinamos T_{max} como tempo máximo de erradicação dentre as 1.000 simulações, $T_{0,99}$,

$T_{0,95}$ e $T_{0,025}$ são os quantis 99%, 95% e 2,5% dos tempos de erradicação, T_{med} é a média dos tempos de erradicação, $T_{mediana}$ é a mediana dos tempos de erradicação e T_{min} é o mínimo dos tempos de erradicação.

Seguem as figuras para cada simulação e valor de κ .

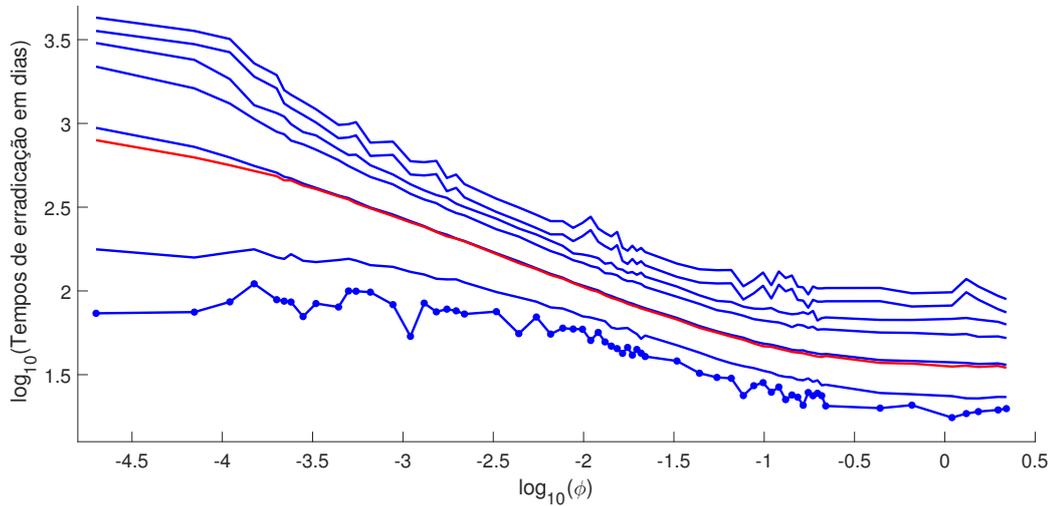


Figura 28 – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

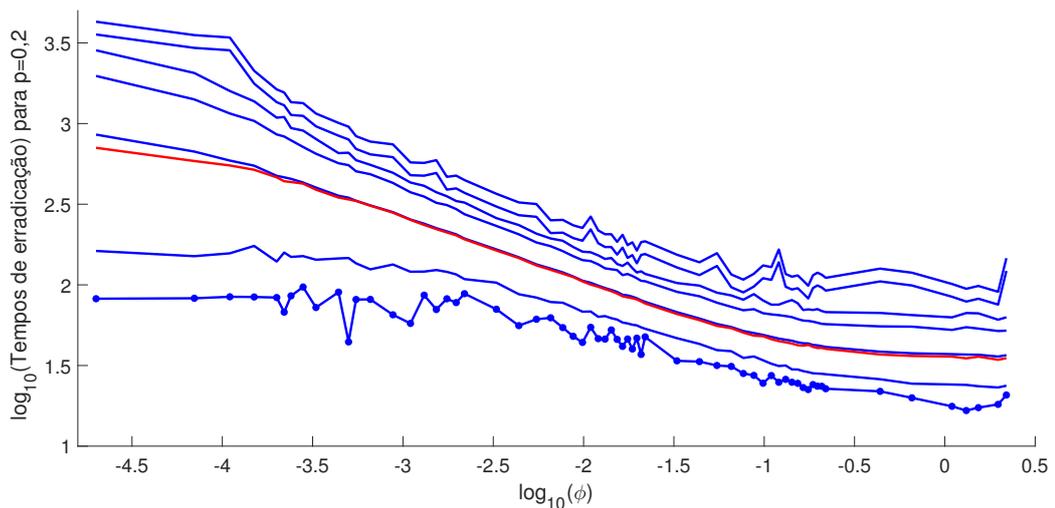


Figura 29 – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0,2$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

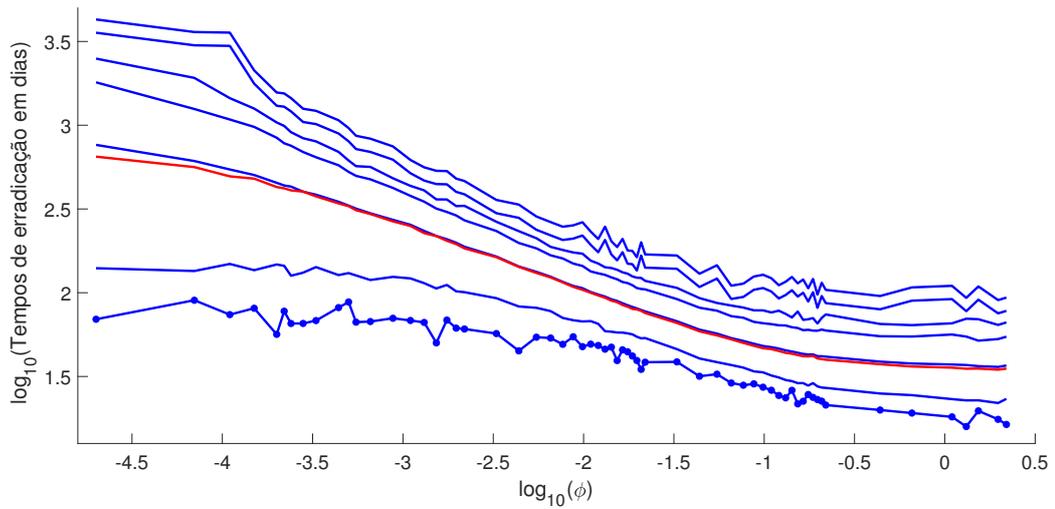


Figura 30 – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0,5$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

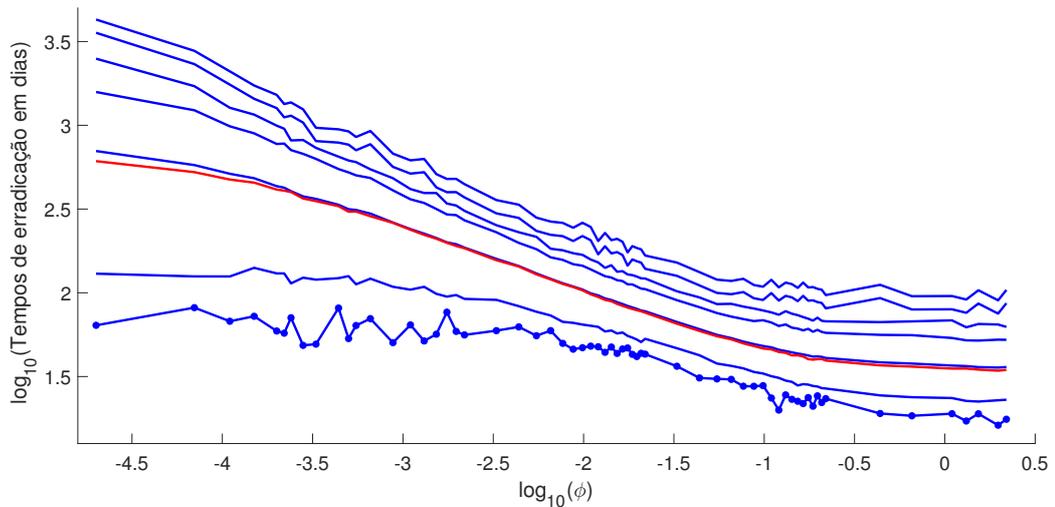


Figura 31 – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 0,7$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

De forma geral, os comportamentos das curvas simuladas são semelhantes para cada valor de κ . Têm um decaimento para valores maiores da taxa de vacinação como visto no capítulo anterior.

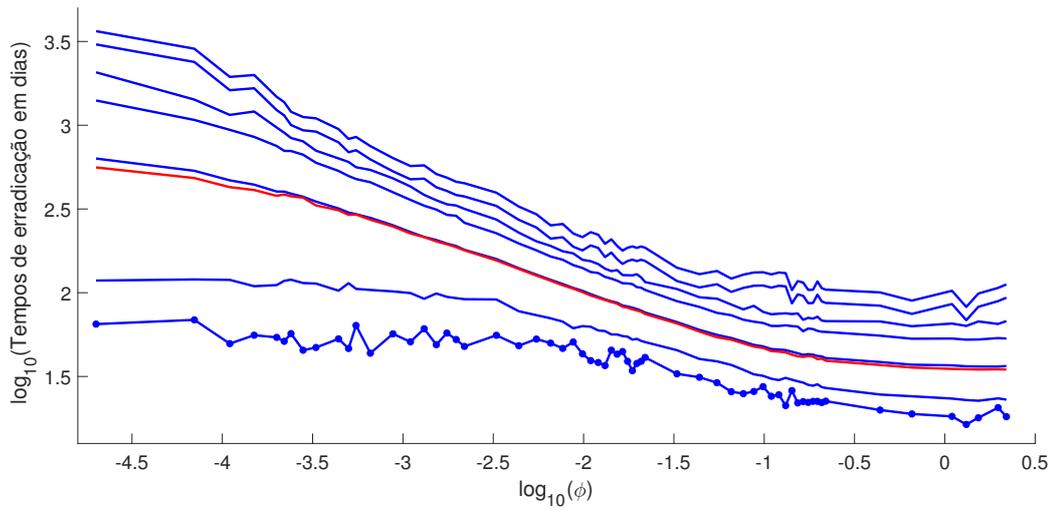


Figura 32 – Tempo de erradicação como função de ϕ com $\kappa = 1$: estatística para 1000 simulações de Monte Carlo para cada ϕ . De cima para baixo: $1.2 \times T_{max}$, T_{max} , $T_{0,99}$, $T_{0,95}$, T_{med} , $T_{mediana}$ (curva vermelha), T_{min} e $T_{0,025}$. A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

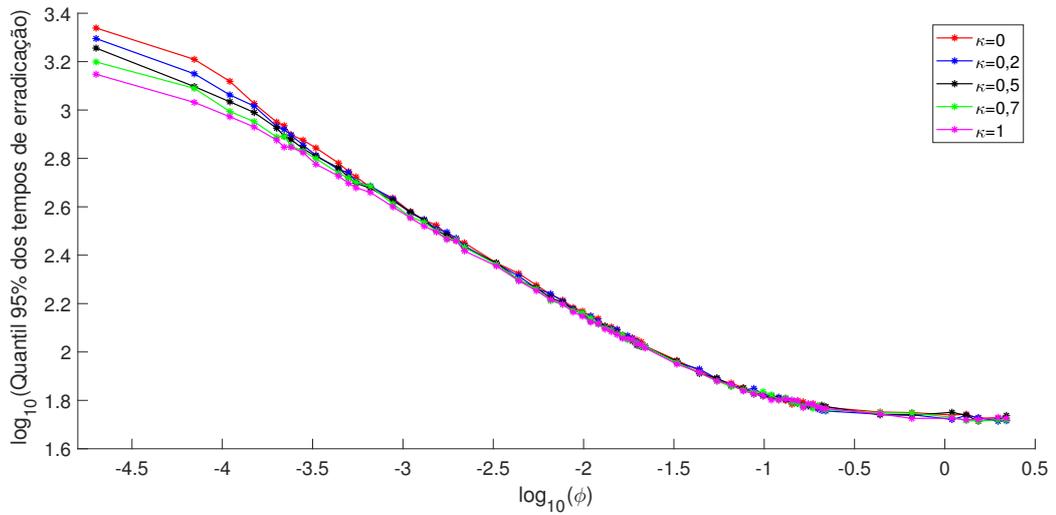


Figura 33 – Quantis 95% empíricos para cada valor de κ em função da taxa de vacinação ϕ . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

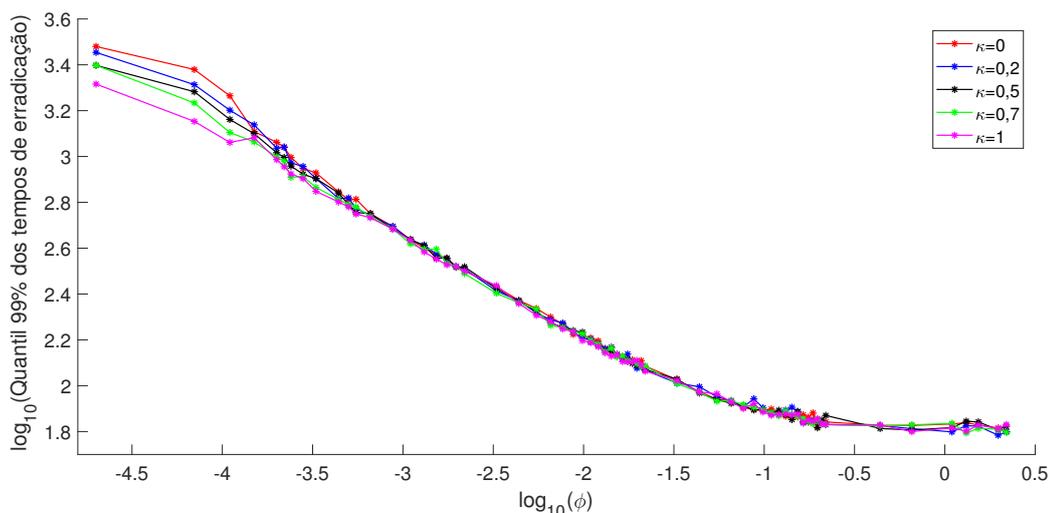


Figura 34 – Quantis 99% empíricos para cada valor de κ em função da taxa de vacinação ϕ . A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

Nota-se nas Figuras 33 e 34 uma semelhança quanto aos comportamentos dos quantis para cada κ , assim como nas Figuras 28, 29, 30, 31 e 32. Vamos destacar os quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação para comparação por conta da importância desses quantis na campanha de vacinação.

Existe uma diferença mais acentuada entre os valores do quantil 95% (99%) para os valores pequenos da taxa de vacinação ϕ (valores entre 0 e $1,1 \times 10^{-4}$) conforme os valores de κ aumentam. A Figura 35 mostra a diferença entre o maior e o menor valor do quantil 99% para cada valor de ϕ . A maior diferença entre os quantis é quando $\phi = 0$ de 1278 dias. Para o valor de $\phi = 1,1 \times 10^{-4}$ a diferença é de 687 dias e para valores de ϕ maiores que este, as diferenças são menores que 200 dias. Já no caso do quantil 95%, Figura 36, a diferença é menor. Para o valor de $\phi = 0$ a diferença é de 779 dias e para valores de ϕ maiores que $1,5 \times 10^{-4}$ a diferença é menor que 200 dias.

Há uma certa ordenação até o valor $\phi = 5 \times 10^{-4}$, em que a ordenação do maior para o menor é para valores crescentes de κ . Para valores maiores que $\phi = 5 \times 10^{-4}$ não há uma ordem definida.

De fato, o caso que $\kappa = 0$ é o pior possível, pois considera que todo indivíduo portador do patógeno é assintomático. Dessa forma não só os indivíduos infectados podem infectar suscetíveis como indivíduos assintomáticos também podem. Por conta disso, as classes de indivíduos expostos, infectados e assintomáticos são “alimentadas” com mais indivíduos (provenientes da infecção de indivíduos suscetíveis) o que acarreta em um tempo maior para extinção da doença.

Para valores de κ maiores que zero os tempos decaem. Considerando $\kappa = 1$ e valores pequenos de ϕ , os tempos são os menores, pois os indivíduos portadores do patógeno são sintomáticos e, por conta disso, não há interação com indivíduos suscetíveis.

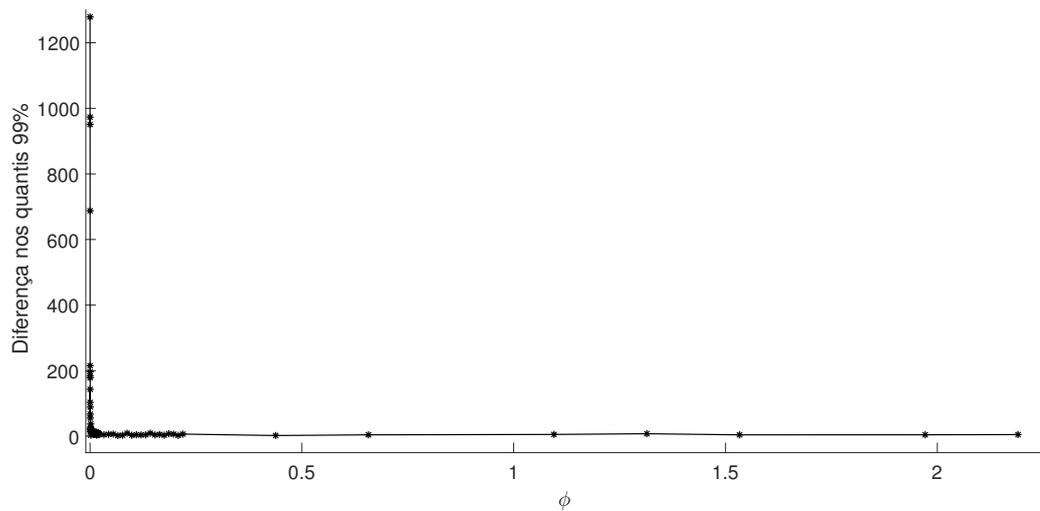


Figura 35 – Diferença entre os quantis 99% dos tempos de erradicação.

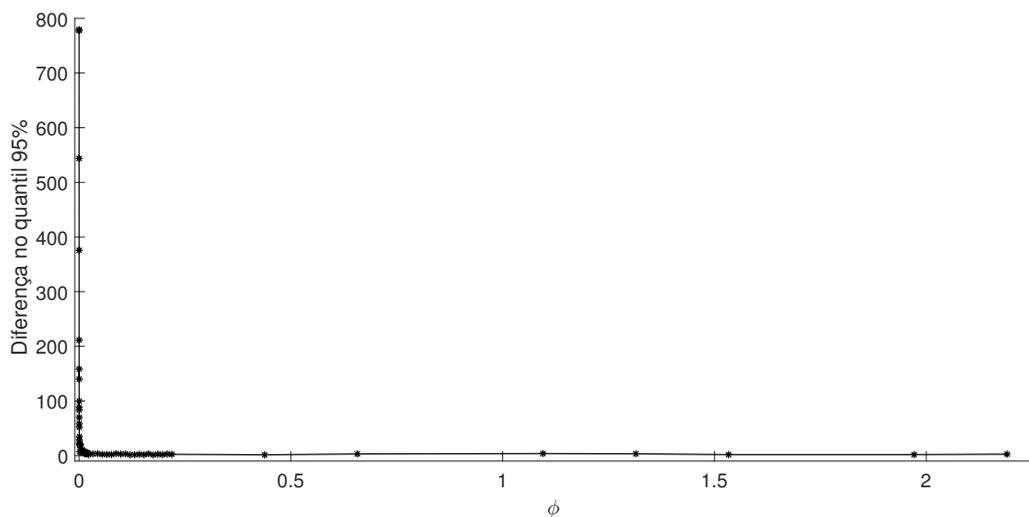


Figura 36 – Diferença entre os quantis 95% dos tempos de erradicação.

Entretanto, indivíduos infectados ainda podem infectar indivíduos suscetíveis. Então as classes de indivíduos expostos e infectados têm uma quantidade menor de indivíduos, logo o tempo de erradicação da doença é menor.

Estas pequenas diferenças (menores que 200 dias) entre os quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação para valores da taxa de vacinação $\phi = 2 \times 10^{-4}$ /dia, indicam que o parâmetro κ tem pouca influência no tempo de erradicação.

Escolhemos 18 valores de ϕ entre 0 e 2, 19 para analisar o feito de fixar a taxa de vacinação ϕ e variar o parâmetro κ . Para cada ϕ fixo teremos 5 valores de tempo, referentes aos quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação aos cinco valores de κ . Vamos analisar o comportamento dos quantis em função de κ .

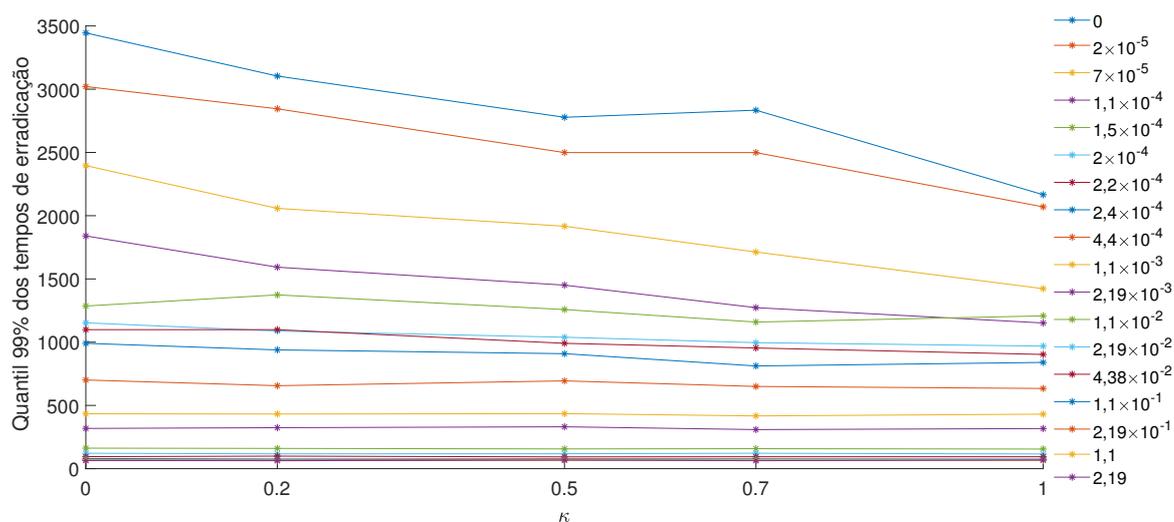


Figura 37 – Variação dos quantis 99% dos tempos de erradicação em função dos valores de κ .

Por meio da Figura 37, nota-se que ocorre uma variação do quantil 99% ao variar κ para valores pequenos de ϕ . Até o valor de $\phi = 2,19 \times 10^{-5}$ (curva vermelha escura mais grossa) ocorrem variações mais contundentes. Podemos destacar para o caso em que $\phi = 0$, $\phi = 2 \times 10^{-5}$ e $\phi = 1,5 \times 10^{-4}$. Considerando $\phi = 0$, para $\kappa = 0$ temos 3.444 dias e 2.165 dias para $\kappa = 1$, uma variação de 1.279 dias; considerando $\phi = 2,19 \times 10^{-5}$, $\kappa = 0$ temos 3.020 dias e para $\kappa = 1$ temos 2.069 dias, uma variação de 951 dias; considerando $\phi = 1,5 \times 10^{-4}$, $\kappa = 0$ temos 1.285 dias e para $\kappa = 1$ 1.207 dias, uma variação de 78 dias. A diferença entre as curvas para cada tende a cair para valores maiores de ϕ . Para ϕ entre $1,1 \times 10^{-3}$ e $2,19$ de ϕ , as curvas discretas são bem próximas de curvas constantes e se concentram em um intervalo de 67 a 435 dias. A influência do parâmetro κ é menor para valores grandes de ϕ .

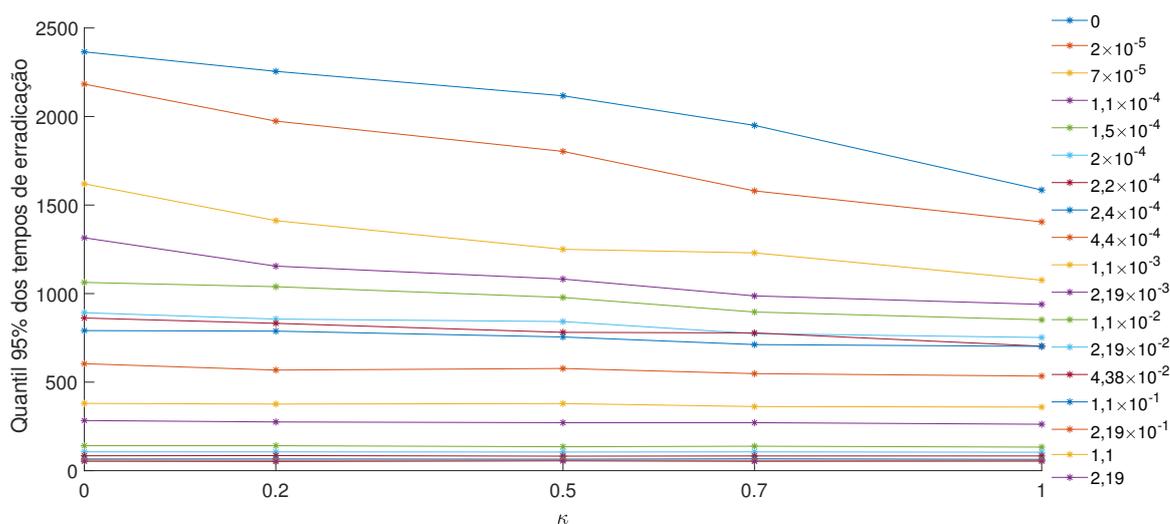


Figura 38 – Variação dos tempos de erradicação do quantil 95% em função dos valores de κ .

O mesmo ocorre para o quantil 95% dos tempos de erradicação quando variamos o valor de κ , como pode ser visto na Figura 38. Isto é, os valores dos tempos do quantil 95% sofrem pequenas variações ao variar os valores de κ para grandes valores de ϕ entre $1,1 \times 10^{-3}$ e 2,19.

3.4.2 Ajuste da distribuição dos tempos de erradicação

Como feito no capítulo anterior, ajustaremos as distribuições Gama, Lognormal, Gumbel generalizada com três parâmetros, Weibull e Gumbel (Extremo valor) com os dados provenientes das simulações estocásticas. O objetivo é, novamente, determinar a distribuição mais simples que possa representar a forma como os tempos de erradicação se comportam para diferentes valores da taxa de vacinação ϕ e de κ . Os valores de ϕ , ao contrário do capítulo anterior, foram variados de forma livre, isto é, não tomamos valores múltiplos de ϕ_c^k . Além disso, apresentaremos os ajustes e aproximações para os casos em que $\kappa = 0$, $\kappa = 0,5$ e $\kappa = 1$. Os demais valores são apresentados em gráficos.

Os valores dos negativos do logaritmo da Máxima Verossimilhança das distribuições consideradas, como descrito no capítulo anterior, estão nas Tabelas 33, 34, 35, 36 e 37, no Apêndice C. Por conta da simplicidade da distribuição, vamos escolher a distribuição Gama com parâmetros ρ e β para descrever a distribuição dos tempos de erradicação, apesar da distribuição Gumbel generalizada ser a distribuição que melhor se ajusta aos dados. A justificativa de escolher a distribuição Gama é a mesma do capítulo anterior, por sua simplicidade.

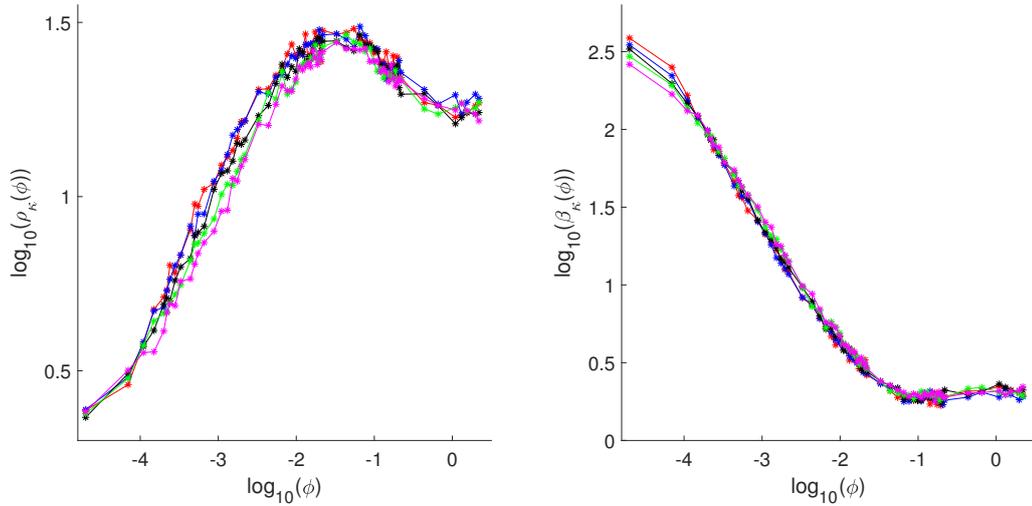


Figura 39 – Comportamento dos parâmetros ρ_κ e β_κ em função de ϕ da distribuição Gama para cada valor de κ : $\kappa = 0$ (curva vermelha), $\kappa = 0,2$ (curva azul), $\kappa = 0,5$ (curva preta), $\kappa = 0,7$ (curva verde) e $\kappa = 1$ (curva magenta).

Os comportamentos dos parâmetros ρ_κ e β_κ , Figura 39, da distribuição Gama, para os novos dados e novo modelo e considerando o quantil 99% dos tempos de erradicação, são semelhantes aos comportamentos do modelo do capítulo anterior (Figura 16). Assim como feito no capítulo anterior, vamos fazer a mudança de variáveis para ρ_κ e β_κ como:

$$\rho_\kappa(\phi) = \frac{\nu_\kappa^2(\phi)}{\sigma_\kappa^2(\phi)} \quad \text{e} \quad \beta_\kappa(\phi) = \frac{\sigma_\kappa^2(\phi)}{\nu_\kappa(\phi)}, \quad (3.11)$$

os novos parâmetros são dados por $\nu(\phi)$ e $\sigma(\phi)$:

$$\nu_\kappa(\phi) = \frac{a}{c + \phi^b} + K_1 \quad \text{e} \quad \sigma_\kappa(\phi) = \frac{t}{q + \phi^r} + K_2. \quad (3.12)$$

A Figura 40 seguinte mostra o comportamento de ν_0 e σ_0 , caso particular de $\kappa = 0$. Os demais casos são feitos de forma análoga e serão apresentados apenas nos gráficos.

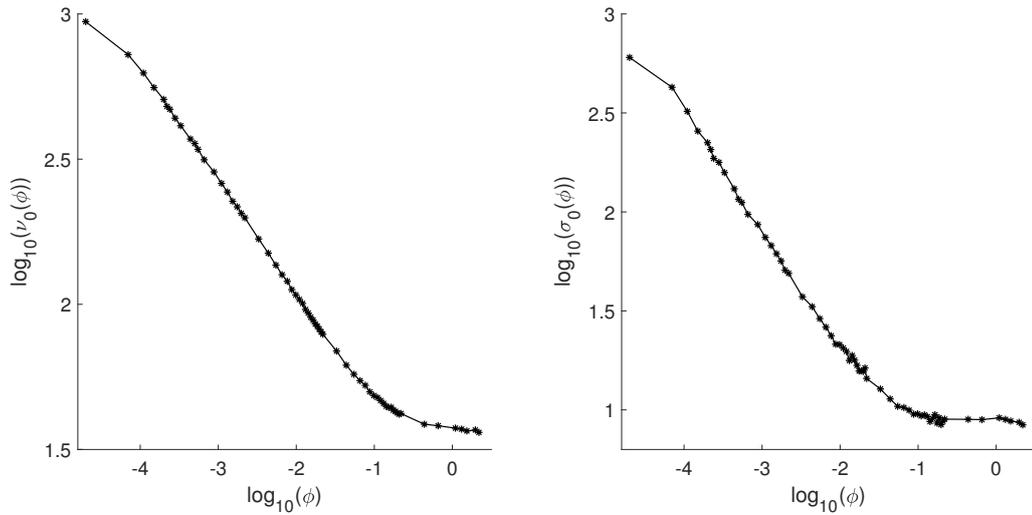


Figura 40 – Comportamento dos parâmetros ν_0 e σ_0 em função de ϕ da distribuição Gama para $\kappa = 0$.

Novamente vamos utilizar o ajuste conjunto para determinar os ajustes de $\rho(\phi)$ e $\beta(\phi)$ através de minimizaremos a função conjunta do negativo do logaritmo da máxima verossimilhança para 64 valores de ϕ :

$$\begin{aligned}
 L(a, b, c, t, r, q) &= - \sum_{k=1}^{64} \sum_{i=1}^{1000} \ln f(X_{ki}; \nu_{\kappa}(\phi_k), \sigma_{\kappa}(\phi_k)) = \\
 &= 1000 \sum_{k=1}^{35} \left\{ \frac{\nu_0(\phi_k)^2}{\sigma_0(\phi_k)^2} \ln \frac{\sigma_0(\phi_k)^2}{\nu_0(\phi_k)} + \ln \left(\Gamma \left(\frac{\nu_0(\phi_k^2)}{\sigma_0(\phi_k)^2} \right) \right) + \left(1 - \frac{\nu_0(\phi_k)^2}{\sigma_0(\phi_k)^2} \right) \overline{W}_k + \frac{\nu_0(\phi_k)}{\sigma_0(\phi_k)^2} \overline{X}_k \right\}, \tag{3.13}
 \end{aligned}$$

em que $\overline{X}_k = \frac{1}{1000} \sum_{i=1}^{1000} X_{ki}$ é a média dos 1000 tempos de erradicação para ϕ_k e $\overline{W}_k = \frac{1}{1000} \sum_{i=1}^{1000} \ln(X_{ki})$ média dos logaritmos dos 1000 tempos de erradicação para ϕ_k .

O funcional (3.13) será minimizado por meio do pacote do Matlab R2010b `fmincon`. Os parâmetros que determinam o mínimo do funcional são os ajustes ótimos para ν_0 e σ_0 . Os parâmetros ajustados estão contidos na tabela seguinte:

Tabela 10 – Parâmetros ótimos a, b, c, t, r e q do ajuste simultâneo com $\kappa = 0$.

| Parâmetro | Valor ótimo | Intervalo de confiança de 95% | |
|-----------|-------------|-------------------------------|--------|
| a | 1,5418 | 1,5749 | 1,6079 |
| b | 0,8076 | 0,8127 | 0,8177 |
| c | 0,0025 | 0,0025 | 0,0026 |
| t | 0,1701 | 0,1805 | 0,1910 |
| r | -0,0095 | 0,8975 | 0,8975 |
| q | -0,0095 | 0,0004 | 0,8975 |

Temos os ajustes de ν_0^* e σ_0^* , com a estrela para indicar que são os ajustes provenientes da minimização do funcional (3.13). Os ajustes ρ_0^* e β_0^* são dados abaixo

$$\rho_0^*(\phi) = \left(\frac{1,575}{0,0025 + \phi^{0,8127}} + 41,8551 \right)^2 \left(\frac{0,0004 + \phi^{0,8975}}{0,1805 + 9,7919(0,0004 + \phi^{0,8975})} \right)^2 \quad (3.14)$$

e

$$\beta_0^*(\phi) = \left(\frac{0,1805}{0,0004 + \phi^{0,8975}} + 9,7919 \right)^2 \left(\frac{0,0025 + \phi^{0,8127}}{1,575 + 41,8551(2,8840 + \phi^{2,5760})} \right)^2. \quad (3.15)$$

A Figura 41 mostra o ajuste do quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_0^*(\phi)$ e $\beta_0^*(\phi)$ e o quantil 99% empírico dos tempos de erradicação para $\kappa = 0$.

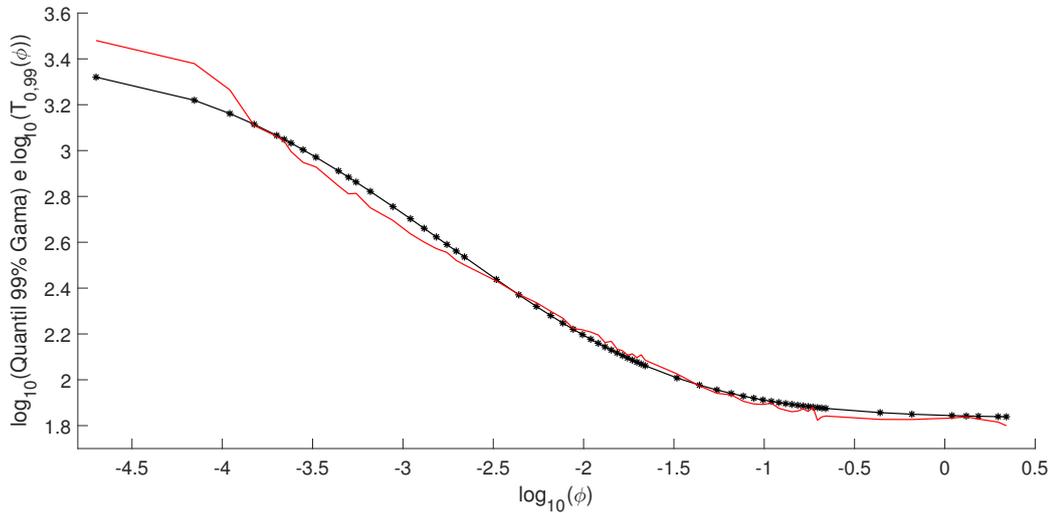


Figura 41 – Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_0^*(\phi)$ e $\beta_0^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0$.

Os resultados dos ajustes para os valores de $\kappa = 0$, $\kappa = 0,5$ e $\kappa = 1$ são apresentados por meio das Figuras 41, 43 e 44 respectivamente e das Tabelas 10, 11 e 12 respectivamente. Para os demais valores $\kappa = 0,2$ e $\kappa = 0,7$, apresentaremos apenas os resultados dos ajustes pelas Figuras 42 e 44 respectivamente. Apresentaremos as tabelas com os intervalos de confiança de 95% dos parâmetros das funções ν_κ e σ_κ e ajustes ρ_κ^* e β_κ^* .

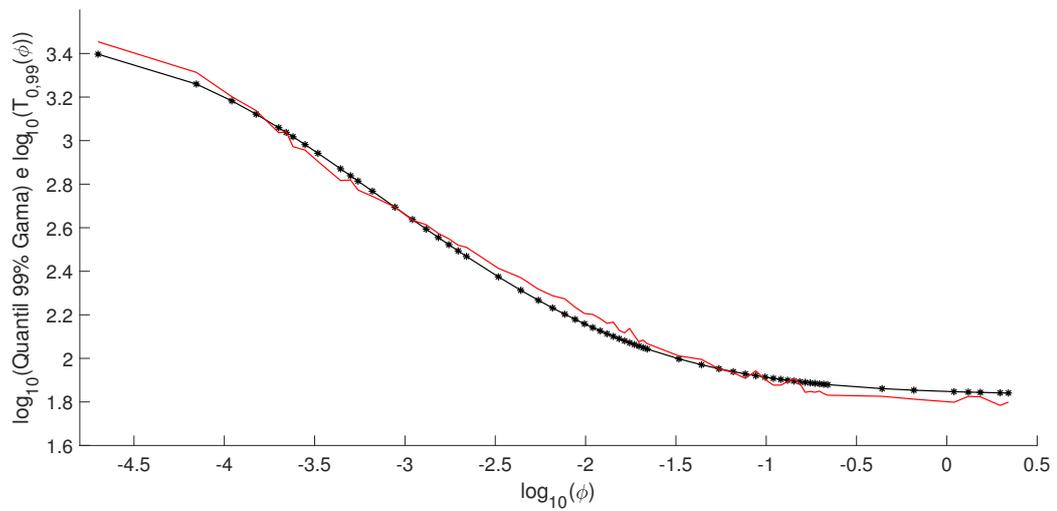


Figura 42 – Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,2}^*(\phi)$ e $\beta_{0,2}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0,2$.

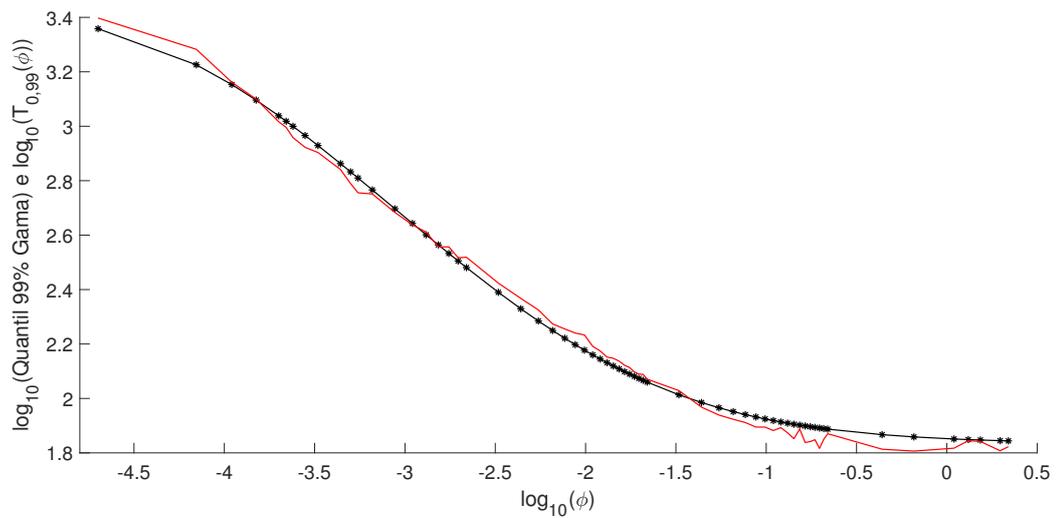


Figura 43 – Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,5}^*(\phi)$ e $\beta_{0,5}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0,5$.

Os parâmetros ajustados, para $\kappa = 0,5$, estão contidos na Tabela 11

Tabela 11 – Parâmetros ótimos a, b, c, t, q e r do ajuste simultâneo com $\kappa = 0,5$.

| Parâmetro | Valor ótimo | Intervalo de confiança de 95% | |
|-----------|-------------|-------------------------------|--------|
| a | 0,9240 | 2,8840 | 4,8440 |
| b | -1,2935 | 0,6665 | 2,6265 |
| c | -1,9566 | 0,0034 | 1,9634 |
| t | -1,8020 | 0,1580 | 2,1180 |
| q | -1,9597 | 0,8898 | 2,8498 |
| r | -1,9597 | 0,0003 | 2,8498 |

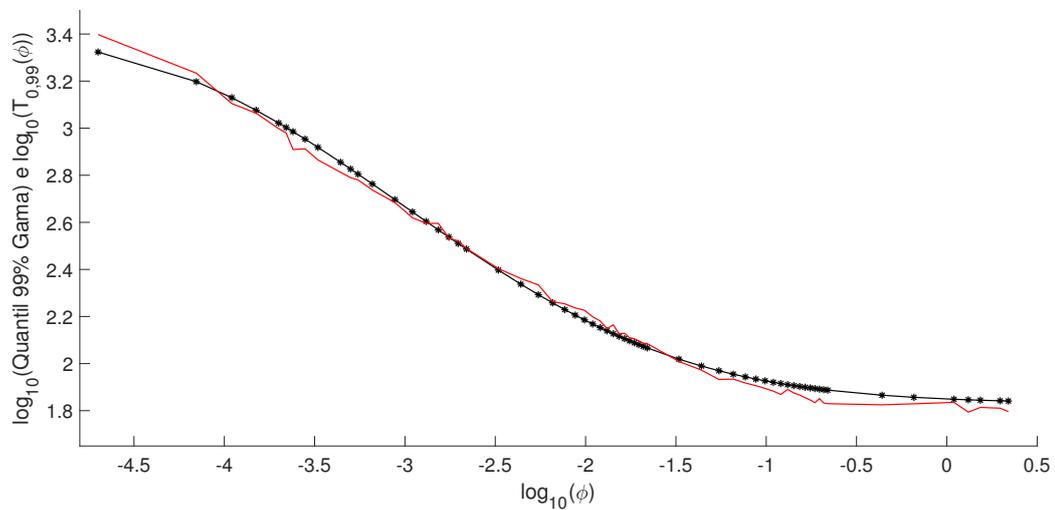


Figura 44 – Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,7}^*(\phi)$ e $\beta_{0,7}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 0,7$.

Os parâmetros ajustados, para $\kappa = 1$, estão contidos na Tabela 12

Tabela 12 – Parâmetros ótimos a, b, c, t, q e r do ajuste simultâneo com $\kappa = 1$.

| Parâmetro | Valor ótimo | Intervalo de confiança de 95% | |
|-----------|-------------|-------------------------------|--------|
| a | 0,6010 | 2,5610 | 4,5210 |
| b | -1,2751 | 0,6849 | 2,6449 |
| c | -1,9560 | 0,0040 | 1,9640 |
| t | -1,7627 | 0,1973 | 2,1573 |
| q | -1,9596 | 0,8715 | 2,8315 |
| r | -1,9596 | 0,0004 | 2,8315 |

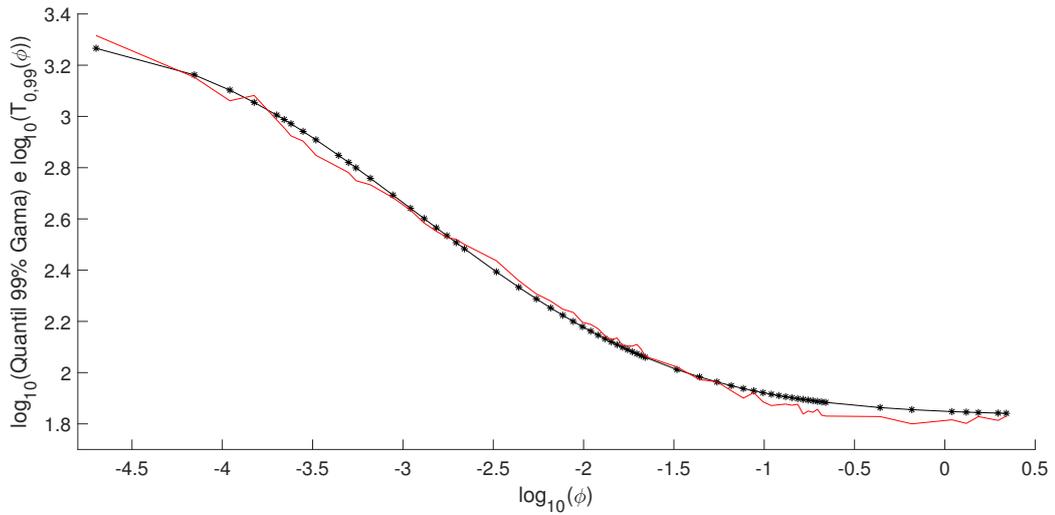


Figura 45 – Comparação do quantil 99% empírico, nomeado de $T_{0,99}(\phi)$, (curva preta com estrelas) e quantil 99% da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{0,2}^*(\phi)$ e $\beta_{0,2}^*(\phi)$ (curva vermelha) com $\kappa = 1$.

Outra forma de descrever os quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação é através do ajustes de curvas. Neste caso, utilizamos os quantis ajustados da distribuição Gama, isto é, vamos considerar os dados dos quantis 99% dos tempos de erradicação provenientes da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{\kappa}^*(\phi)$ e $\beta_{\kappa}^*(\phi)$. O objetivo deste ajuste, que é diferente do capítulo anterior, é determinar uma expressão para os quantis da distribuição Gama com parâmetros $\rho_{\kappa}^*(\phi)$ e $\beta_{\kappa}^*(\phi)$. A forma da função, para todos os valores de κ , é:

$$F_{\theta}^{\kappa}(\phi) = \frac{a}{c + \phi^b} + K,$$

em que θ é referente ao quantil específico, no nosso caso será o quantil 99% dos tempos de erradicação. Para cada valor de κ e considerando θ os tempos referentes ao quantil 99% já ajustados, isto é, vamos tomar as curvas ajustadas das Figuras 41, 43 e 45 como os tempos a serem ajustados em função de ϕ . De forma geral, faremos um ajuste do ajuste. O método utilizado é o método de Levenberg-Marquardt através do pacote cftool do Matlab 2010a. Para os três valores de κ consideramos, 0, 0,5 e 1, temos os seguintes ajustes: para $\kappa = 0$,

$$F_{0,99}^0(\phi) = \frac{2,091}{8,8892 \times 10^{-4} + \phi^{0,809}} + 73,5554, \quad (3.16)$$

em que os intervalos de 95% de confiança para os parâmetros a , b e c são respectivamente ((2,001; 2,182), (0,8034; 0,8146) e (0,000852; 0,0009264). Já para o ajuste com $\kappa = 0,5$ temos,

$$F_{0,99}^{0,5}(\phi) = \frac{1,766}{6,4 \times 10^{-4} + \phi^{0,821}} + 73,7549 \quad (3.17)$$

em que os intervalos de 95% de confiança para os parâmetros a , b e c são respectivamente $(1,67; 1,855)$, $(0,7958; 0,8083)$ e $(0,0006084; 0,0006715)$. Por fim, para $\kappa = 1$ temos,

$$F_{0,99}^1(\phi) = \frac{1,943}{9,251 \times 10^{-4} + \phi^{0,7962}} + 73,9975 \quad (3.18)$$

em que os intervalos de 95% de confiança para os parâmetros a , b e c são respectivamente $(1,869; 2,017)$, $(0,7913; 0,801)$ e $(0,0008912; 0,0009591)$.

A vantagem dos ajustes das funções (3.16), (3.17) e (3.18) é ter uma forma simples de avaliar o tempo de erradicação referente ao quantil 99%. Além disso, para um dado tempo requerido para erradicação da doença, podemos inverter a função $F_{0,99}^1(\phi)$, por exemplo, para determinar o valor de ϕ . As Figuras 46, 47 e 48 mostram a comparação de cada ajuste com o quantil 99% empírico.

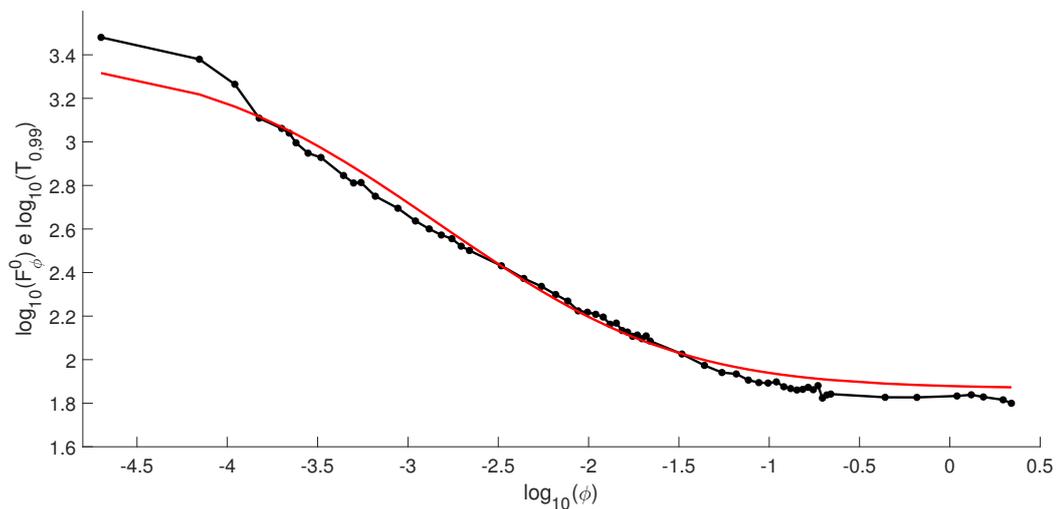


Figura 46 – Comparação do quantil 99% empírico (curva preta com estrelas) e a função $F_{0,99}^0$ (3.16) em que $\kappa = 0$.

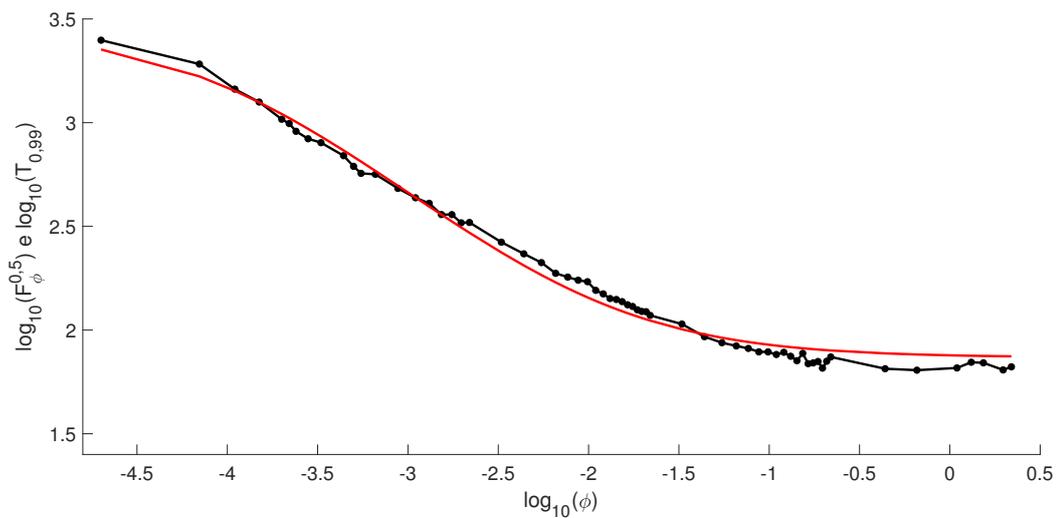


Figura 47 – Comparação do quantil 99% empírico (curva preta com estrelas) e a função $F_{0,99}^{0,5}$ (3.16) em que $\kappa = 0,5$.

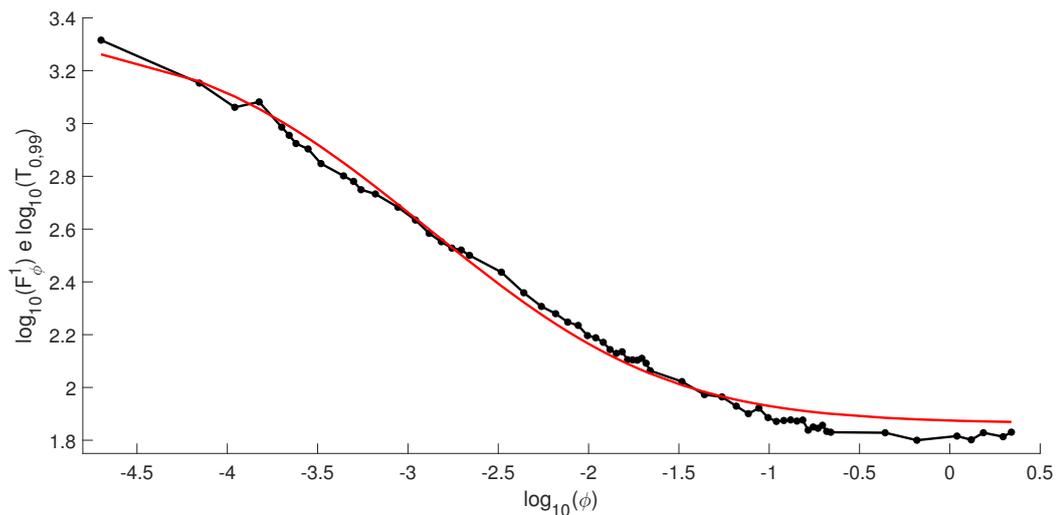


Figura 48 – Comparação do quantil 99% empírico (curva preta com estrelas) e a função $F_{0,99}^1$ (3.16) em que $\kappa = 1$.

3.5 Efeitos da variação de ϕ e κ na quantidade de vacinas aplicadas

Nesta seção vamos avaliar as influências do parâmetro κ sobre a quantidade de vacinas aplicadas, efetivas ou desperdiçadas. Para tal avaliação, vamos tomar a quantidade de vacinas nos tempos dos quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação. Dessa forma a probabilidade de erradicação da doença é de 95% e 99% respectivamente.

Vamos avaliar agora o número de vacinas efetivamente aplicadas e o desperdício em função da taxa de vacinação para cada valor de κ .

Na Figura 49 (quantil 99% dos tempos de erradicação) quando consideramos apenas as vacinas aplicadas (subfigura (a)), a quantidade de vacinas aplicadas aumenta com o crescimento da taxa de vacinação ϕ e o valor de κ . Assim, para $\kappa = 0$ (curva vermelha) temos a menor quantidade de vacinas aplicadas e para $\kappa = 1$ (curva magenta) o maior número. As curvas tendem a uma constante. No caso em que $\kappa = 0$ e o valor de ϕ é o maior possível, 2, 19, o número de vacinas aplicadas é de 14.519. Para o caso em que $\kappa = 1$ e $\phi = 2, 19$, o número de vacinas aplicadas é de 20.659.

A variação na quantidade de vacinas aplicadas para diferentes valores de κ se deve pela característica da doença. Lembrando que $\kappa = 0$ indica uma doença assintomática e $\kappa = 1$ indica uma doença sintomática, as vacinas efetivamente aplicadas são contabilizadas apenas quanto indivíduos suscetíveis são vacinados. Logo, se a doença é assintomática vacinaremos menos indivíduos suscetíveis, pois estes são infectados por indivíduos infectados e assintomáticos. Mas, se a doença é sintomática, vacinaremos mais indivíduos suscetíveis, pois a transmissão da doença é realizada apenas por indivíduos infectados. De forma análoga ocorre para os valores entre 0 e 1 para κ .

A subfigura (b) mostra, apenas, vacinas desperdiçadas. Há uma inversão na ordem de crescimento em função de κ , comparado com o caso de vacinas efetivamente aplicadas. O menor desperdício ocorre para $\kappa = 1$, sendo 37 vacinas desperdiçadas se $\phi = 2, 19$. Para $\kappa = 0$, o número de vacinas desperdiçadas é 85.708 vacinas, também em $\phi = 2, 19$, em uma população total de 100.000 indivíduos (aproximadamente 85,7% da população foi vacinada). A variação da quantidade de vacinas, neste caso, tem a mesma justificativa do caso em que as vacinas são efetivamente aplicadas.

Na subfigura (c) temos a soma de vacinas aplicadas e desperdiçadas para cada κ . Ocorre uma ordenação diferente das anteriores: as quantidades de maior para menor são para $\kappa = 0, 2$, $\kappa = 0, 5$, $\kappa = 0, 7$ e $\kappa = 1$.

Essas diferenças para vacinas aplicadas e desperdiçadas são compensadas e o resultado de sua soma, do menor para o maior, não segue uma ordem de crescimento ou decréscimo de κ . As Figuras 49 e 50 são importantes para entender como a campanha de custo se comporta com diferentes valores da taxa de vacinação.

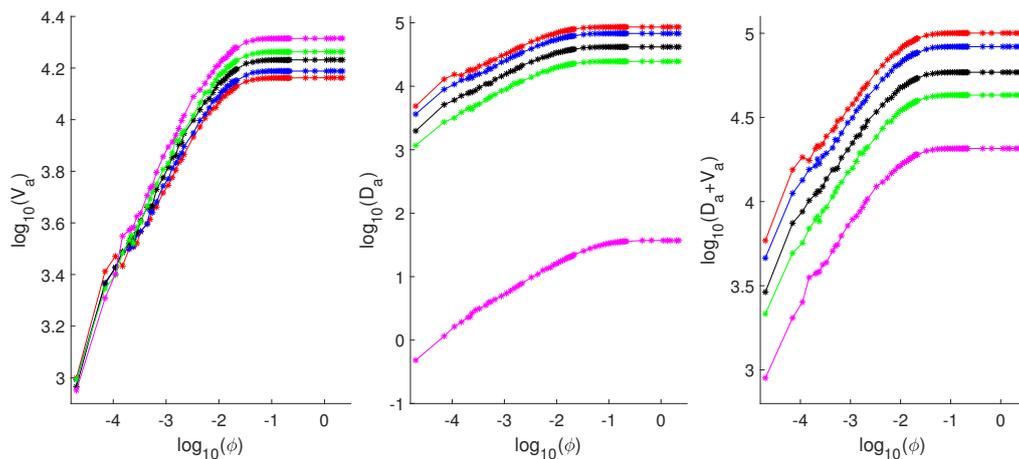


Figura 49 – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um κ fixo: $\kappa = 1$ (curva magenta), $\kappa = 0,7$ (curva verde), $\kappa = 0,5$ (curva preta), $\kappa = 0,2$ (curva azul) e $\kappa = 0$ (curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

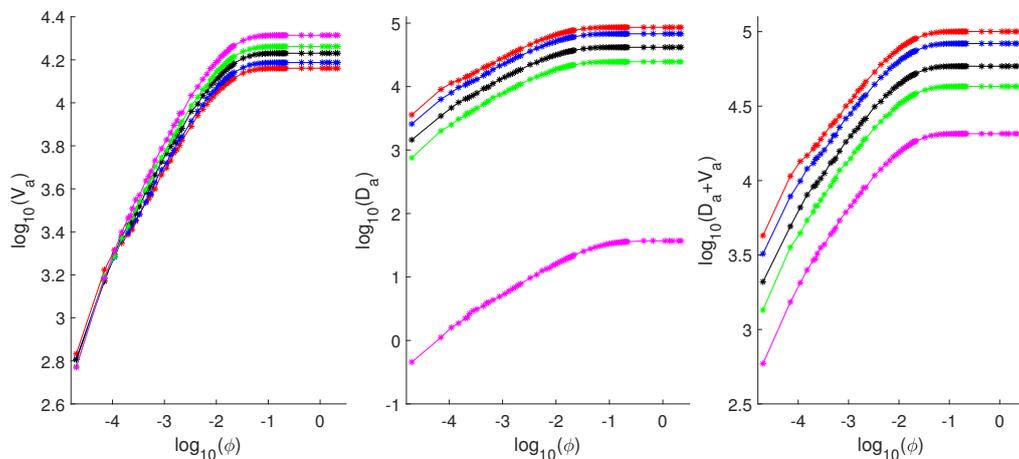


Figura 50 – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um κ fixo: $\kappa = 1$ (curva magenta), $\kappa = 0,7$ (curva verde), $\kappa = 0,5$ (curva preta), $\kappa = 0,2$ (curva azul) e $\kappa = 0$ (curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ foi usada.

Podemos analisar a variação da quantidade de vacinas acumuladas (vacinas efetivamente aplicadas em que não é considerada a morte do indivíduo suscetível vacinado), desperdiçadas e a soma das quantias em função de κ .

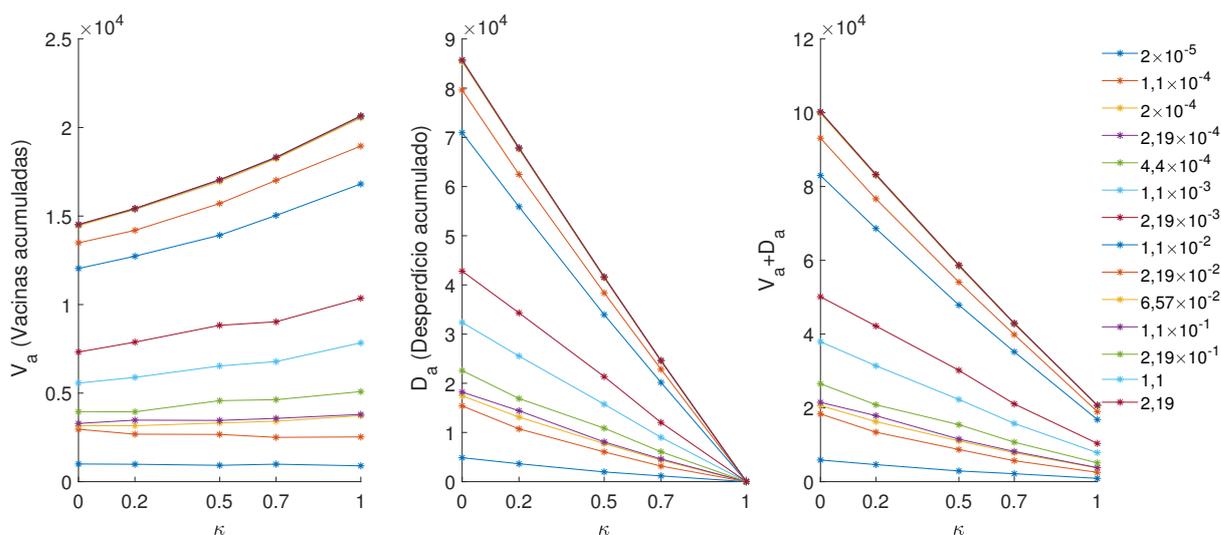


Figura 51 – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um ϕ fixo e de baixo para cima os valores de ϕ crescem.

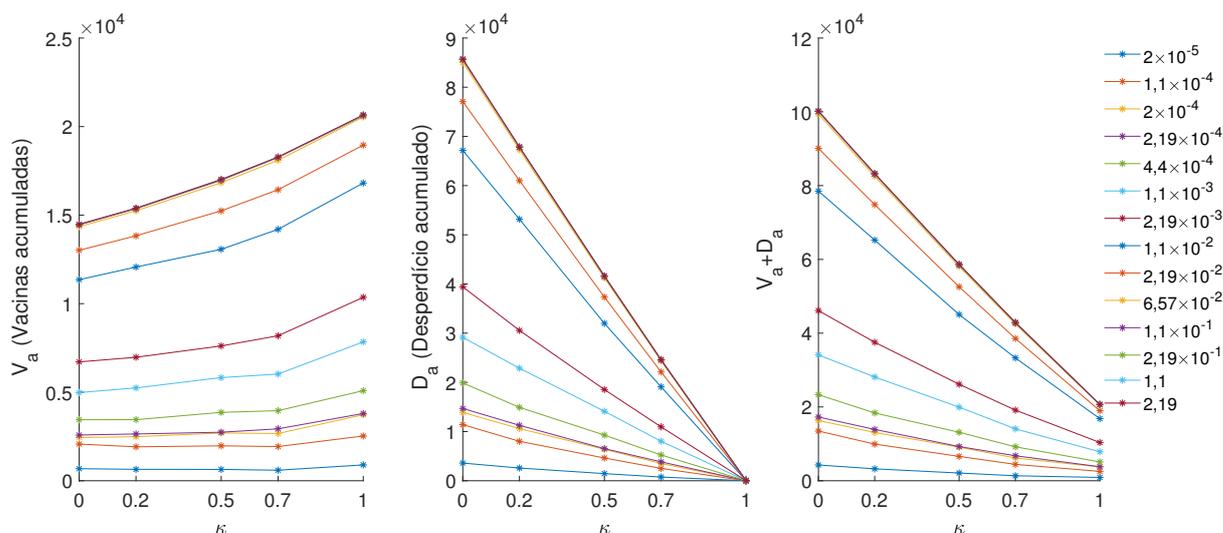


Figura 52 – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação: a) vacinas efetivamente aplicadas, b) vacinas desperdiçadas e c) soma de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas. Para cada curva há um ϕ fixo e de baixo para cima os valores de ϕ crescem.

Nota-se que para valores da taxa de vacinação acima de $2,19 \times 10^{-2}$ por dia, a diferença é muito pequena para os três gráficos das Figuras 51 e 52.

Para o caso em que as vacinas são efetivamente aplicadas (subfigura (a)), a influência do parâmetro κ é maior quanto maior é o valor da taxa de vacinação ϕ . Para valores de ϕ entre $6,572 \times 10^{-2}$ e 2,19 a diferença é quase nula. O mesmo comportamento ocorre para as outras subfiguras (b) e (c).

Podemos, ainda, estabelecer uma relação entre taxa de vacinação ϕ , κ , V_a e $V_a + D_a$, como mostram as Figuras 53 e 55.

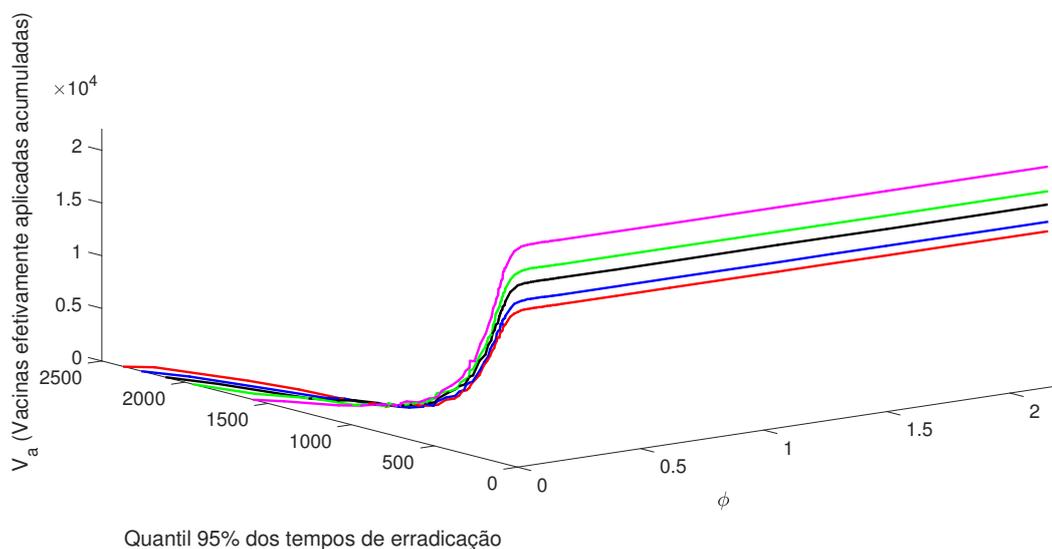


Figura 53 – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação em que V_a está em “função” de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta.

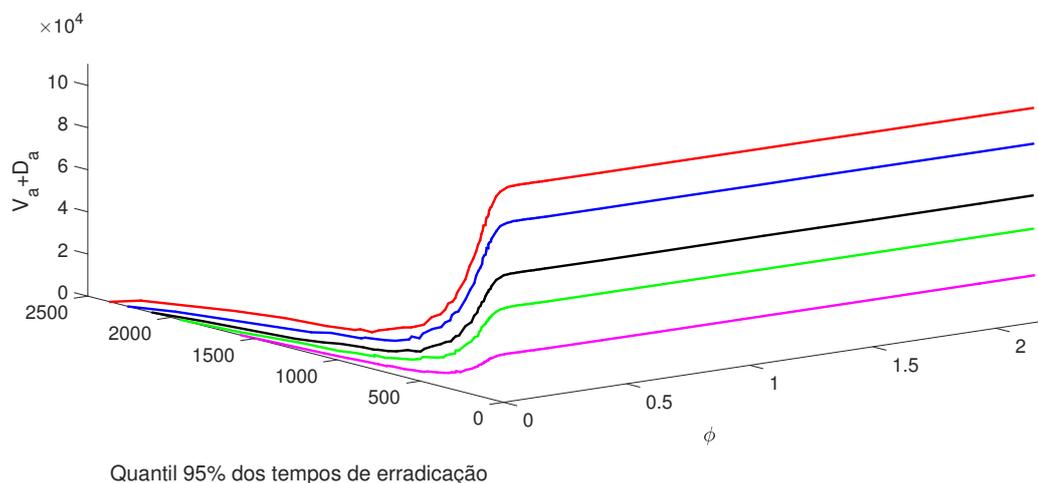


Figura 54 – Variação da quantidade de vacinas desperdiçadas ($V_a + D_a$) para o tempo quantil 95% dos tempos de erradicação em que $V_a + D_a$ estão em “função” de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta.

Nas Figuras 53 e 54 ocorre uma alteração na ordem das curvas para cada valor de κ . Na Figura 53, para valores de ϕ até $1,1 \times 10^{-3}$, a ordem das curvas é dada do maior

para o menor valor de κ , $\kappa = 0$ (curva vermelha), $\kappa = 0,2$ (curva azul), $\kappa = 0,5$ (curva preta), $\kappa = 0,7$ (curva verde) e $\kappa = 1$ (curva magenta). Para valores de $\phi > 1,1 \times 10^{-3}$ a ordem é invertida, isto é, do maior para o menor $\kappa = 1$, $\kappa = 0,7$, $\kappa = 0,5$, $\kappa = 0,2$ e $\kappa = 0$.

Entretanto, quando é considerado o desperdício de vacinas aplicadas no tempo do quantil 95%, a ordem do maior para o menor é mantida como $\kappa = 0$, $\kappa = 0,2$, $\kappa = 0,5$, $\kappa = 0,7$ e $\kappa = 1$. A ordem é mantida por conta do acréscimo de vacinas desperdiçadas quando $\kappa > 0$, a Figura 52 também mostra tal ordenação.

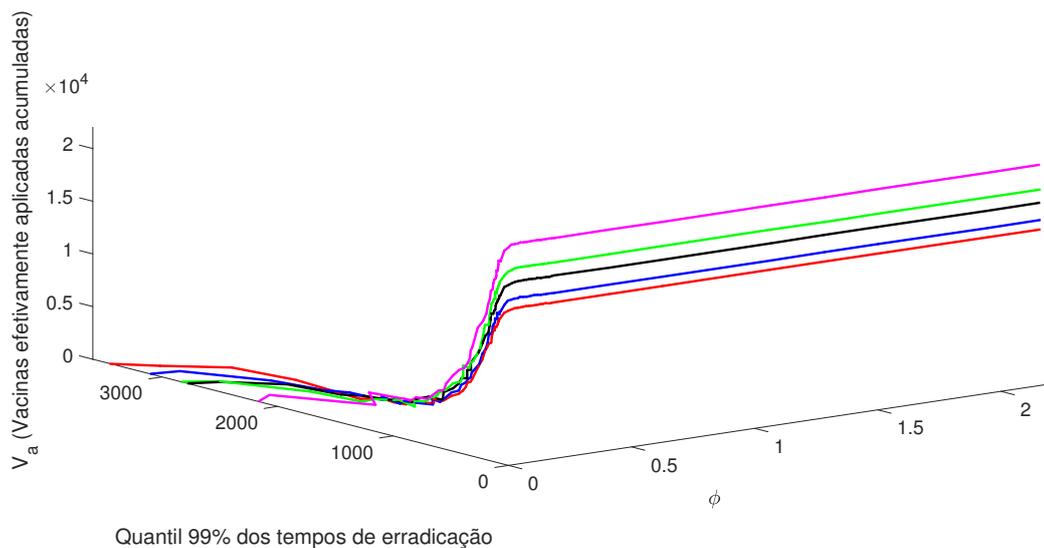


Figura 55 – Variação da quantidade de vacinas para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação em que V_a está em “função” de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta.

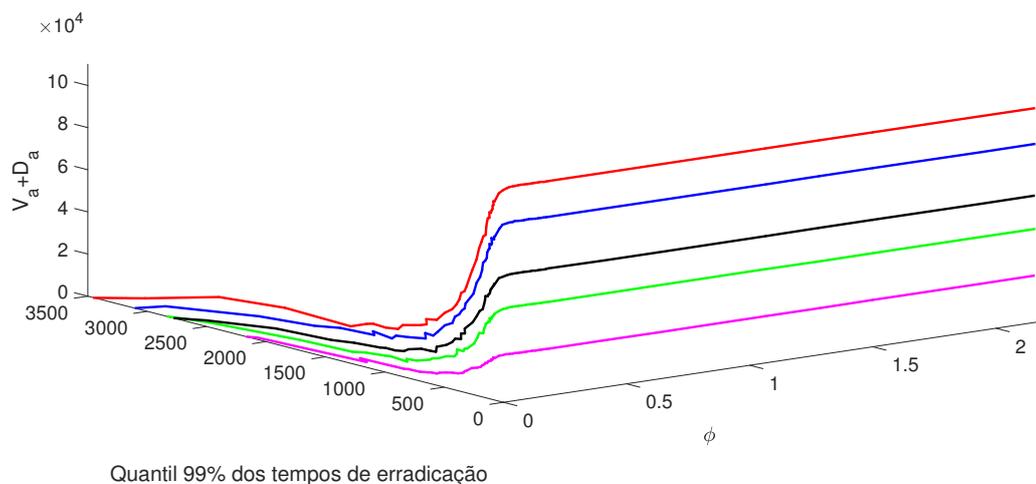


Figura 56 – Variação da quantidade de vacinas desperdiçadas ($V_a + D_a$) para o tempo quantil 99% dos tempos de erradicação em que $V_a + D_a$ estão em “função” de κ e ϕ . Cada curva corresponde a um valor de κ : $\kappa = 0$ curva vermelha, $\kappa = 0,2$ curva azul, $\kappa = 0,5$ curva preta, $\kappa = 0,7$ curva verde e $\kappa = 1$ curva magenta.

No caso em que o quantil é 99% dos tempos de erradicação, a ordem é mantida do maior para o menor como $\kappa = 0$, $\kappa = 0,2$, $\kappa = 0,5$, $\kappa = 0,7$ e $\kappa = 1$, quando não consideramos o desperdício (Figura 55). Entretanto, quando consideramos o desperdício (Figura 56) ordem é alterada do maior para o menor como $\kappa = 1$, $\kappa = 0,7$, $\kappa = 0,5$, $\kappa = 0,2$ e $\kappa = 0$. Tais mudanças ocorrem por conta da soma $V_a + D_a$.

3.5.1 Campanha de vacinação

Vamos reutilizar a metodologia do capítulo anterior para determinar uma campanha de vacinação. Vamos tomar novamente os 3 critérios da campanha de vacinação, mas agora temos tempos diferentes para valores diferentes do parâmetro κ :

- Duração da campanha θ_κ : Esta é uma parte da campanha, mas combinado com a probabilidade de sucesso, é também um importante critério de avaliação por si mesmo, sendo que quanto mais rápido eliminarmos a doença melhor. Para diferentes valores de κ obteremos diferentes valores de tempo de campanha.
- Probabilidade de sucesso: Por este sucesso queremos dizer que, no fim da duração da campanha, a doença ter sido erradicada.
- Número de vacinas administradas: No caso sintomático, isto é $V_a^\kappa(\theta_\kappa)$. No caso assintomático, isto é $V_a^\kappa(\theta_\kappa) + D_a^\kappa(\theta_\kappa)$.

Os custos são relativos às vacinas e à estrutura utilizada para realizar a campanha de vacinação. Pode-se adaptar nossa metodologia para custos de estrutura. Tais custos para

campanhas em que consideramos a doença sintomática e assintomática são dados por:

$$Ct_1^\kappa = C_d \times \theta_\kappa + C_v \times V_a^\kappa(\theta_\kappa) \quad (3.19)$$

e

$$Ct_2^\kappa = C_d \times \theta_\kappa + C_v \times (V_a^\kappa(\theta_\kappa) + D_a^\kappa(\theta_\kappa)). \quad (3.20)$$

em que C_d é o custo diário da infraestrutura da campanha de vacinação, como o custo do prédio e dos profissionais de saúde e C_v é o custo por vacina. Lembrando que C_d e C_v são custos fixos que não dependem do tempo θ_κ e da probabilidade de sucesso.

Para avaliar cada custo de campanha considerando as funções custo (3.19) e (3.20), vamos considerar os valores para C_d de 100 u.m., e 500 u.m. e para C_v de 5 u.m., 15 u.m. e 25 u.m. por dia em que u.m. significa unidade monetária. Consideraremos também que os tempos de duração da campanha de vacinação serão os tempos do quantil 95% e do quantil 99% de erradicação, isto é, esperemos ter probabilidades de sucesso de 95% e 99% respectivamente de erradicação da doença.

As Figuras 57 a 61 mostram as quantidades de vacinas acumuladas aplicadas ($V_a(\theta_\kappa)$) (utilizado para o cálculo de Ct_1) e o número de vacinas desperdiçadas ($V_a(\theta_\kappa) + D_a(\theta_\kappa)$) (utilizado para o cálculo de Ct_2) no tempo de campanha θ_κ . As curvas espessas correspondem aos valores esperados (esperados pela média das 1.000 simulações) e as linhas finas em torno são os intervalos de 95% de confiança. Lembrando que os tempos de duração da campanha de vacinação, θ_κ , são os tempos dos quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação. O intervalo de 95% de confiança representado nas figuras garante que 95% das 1.000 simulações estão contidas neste intervalo. Para melhor visualização utilizamos a escala $\log_{10} - \log_{10}$.

As figuras mostram uma diferença significativa no número de vacinas quando consideramos o desperdício.

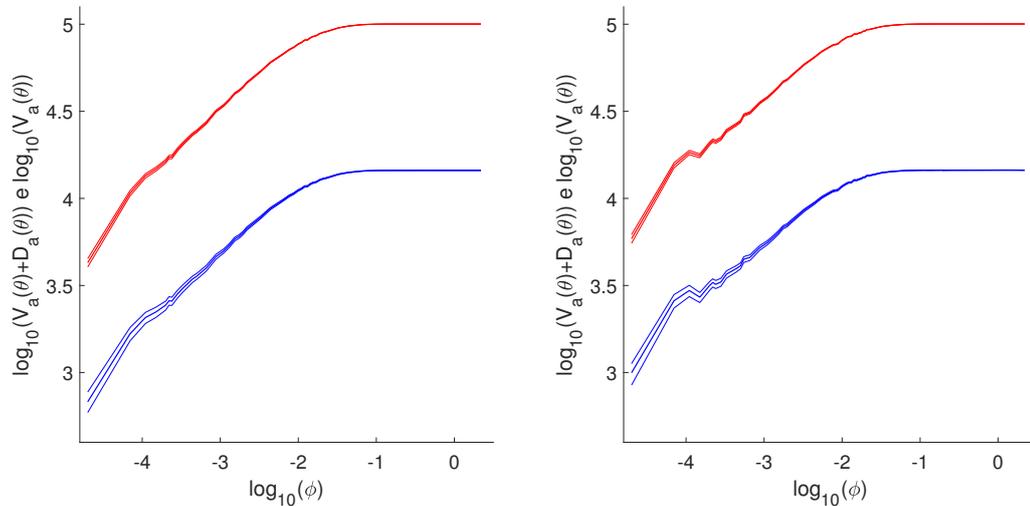


Figura 57 – Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação θ_0 como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta)$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,2}) + D_a(\theta_{0,2})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa θ_0 como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa θ_0 como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0$.

A Figura 57 mostra a quantidade de vacinas acumuladas aplicadas (curvas azuis) e o desperdício de vacinas acumuladas (curvas vermelhas) com intervalo de confiança de 95%. Nota-se que a diferença no número de vacinas para os quantis 95% e 99% dos tempos de erradicação é baixa. De fato, os dados de tempo para estes dois quantis com $\kappa = 0$ vão aproximando-se conforme o valor de ϕ cresce, que pode ser constatado pelas Figuras 33 e 34.

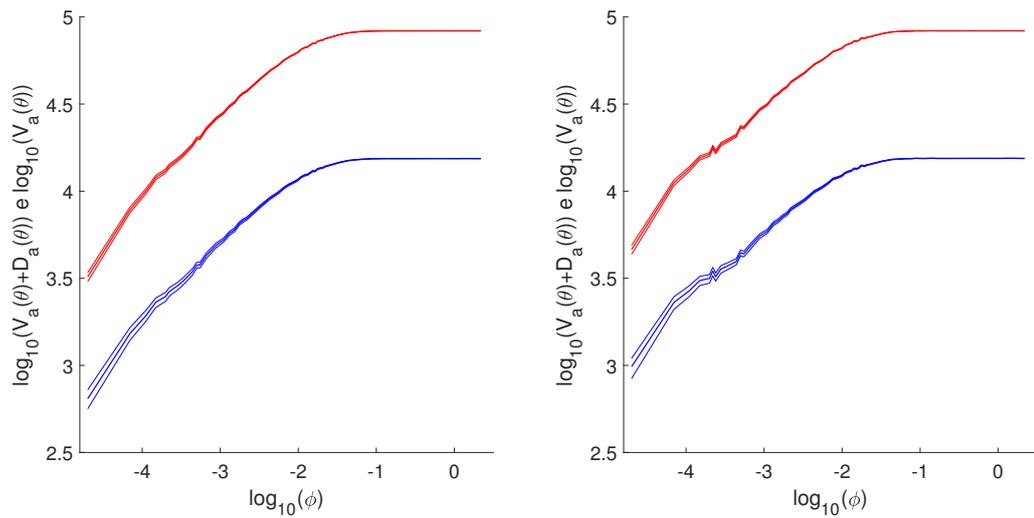


Figura 58 – Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação $\theta_{0,2}$ como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_{0,2})$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,2}) + D_a(\theta_{0,2})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa $\theta_{0,2}$ como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa $\theta_{0,2}$ como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0, 2$.

A Figura 58 mostra, de forma análoga à Figura 57, a quantidade de vacinas aplicadas e desperdiçadas acumuladas. Neste caso $\kappa = 0, 2$ e, dessa forma, consideramos que há uma parcela de indivíduos infectados $(0, 8\delta I)$ que será transferida para classe de sintomáticos. O número de vacinas desperdiçadas decai e o número de vacinas aplicadas aumenta, como discutido nas Figuras 49 e 50.

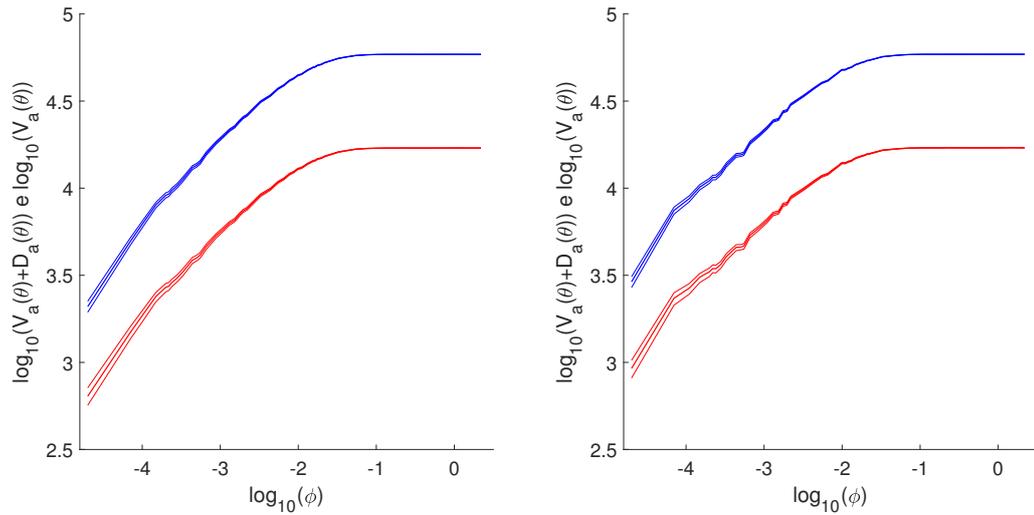


Figura 59 – Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação $\theta_{0,5}$ como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_{0,5})$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,5}) + D_a(\theta_{0,5})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa $\theta_{0,5}$ como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa $\theta_{0,5}$ como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0,5$.

A Figura 59 mostra a quantidade de vacinas acumuladas aplicadas e o desperdício de vacinas acumuladas para o caso em que $\kappa = 0,5$ e novamente nota-se um comportamento semelhante aos casos anteriores. Com o valor de $\kappa = 0,5$, metade dos δI indivíduos infectados, após um período de tempo δ^{-1} dias, serão transferidos para a classe de sintomáticos e assintomáticos. Assim, uma quantidade menor de vacinas é desperdiçada e uma quantidade maior de vacinas é aplicada em indivíduos suscetíveis.

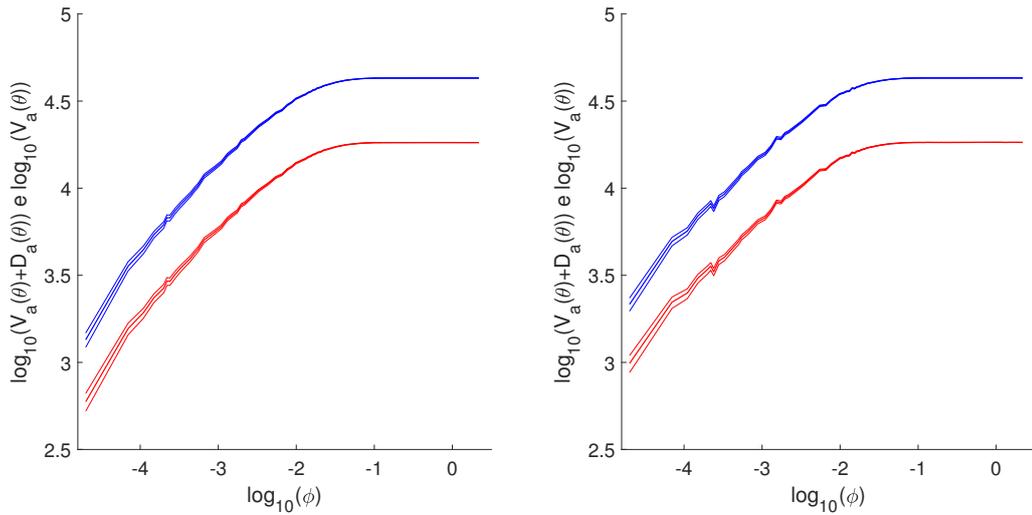


Figura 60 – Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação $\theta_{0,7}$ como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_{0,7})$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_{0,7}) + D_a(\theta_{0,7})$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa $\theta_{0,7}$ como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa $\theta_{0,7}$ como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 0,7$.

A Figura 60 mostra as quantidades de vacinas acumuladas, aplicadas e desperdiçadas, para o caso no qual $\kappa = 0,7$. Neste caso há uma quantidade maior de indivíduos infectados transferida para classe de sintomáticos ($0,7\delta I$). As curvas de vacinas aplicadas e desperdiçadas, para ambos quantis, são mais próximas por conta do desperdício ser menor.

No caso em que $\kappa = 1$ as curvas de $V_a(\theta_1)$ e $V_a(\theta_1) + D_a(\theta_1)$ estão quase sobrepostas, pois o desperdício é o mínimo com $\kappa = 1$. Por conta disso, consideramos as figuras adicionais para mostrar o quão as curvas estão próximas, mas não são iguais.

A grande diferença no número de vacinas desperdiçadas acumuladas está no fato de que o modelo (2.1) não tem uma classe de sintomáticos como o modelo (3.10) possui. Por conta disso indivíduos infectantes, expostos e recuperados são vacinados. Entretanto no modelo (3.10) há uma classe de sintomáticos e parte desta classe (ϵD_{nv}) é transferida para os recuperados não vacinados (R_{nvd}), que não são vacinados. Dessa forma o desperdício de vacinas é menor e conseqüentemente o acumulo também.

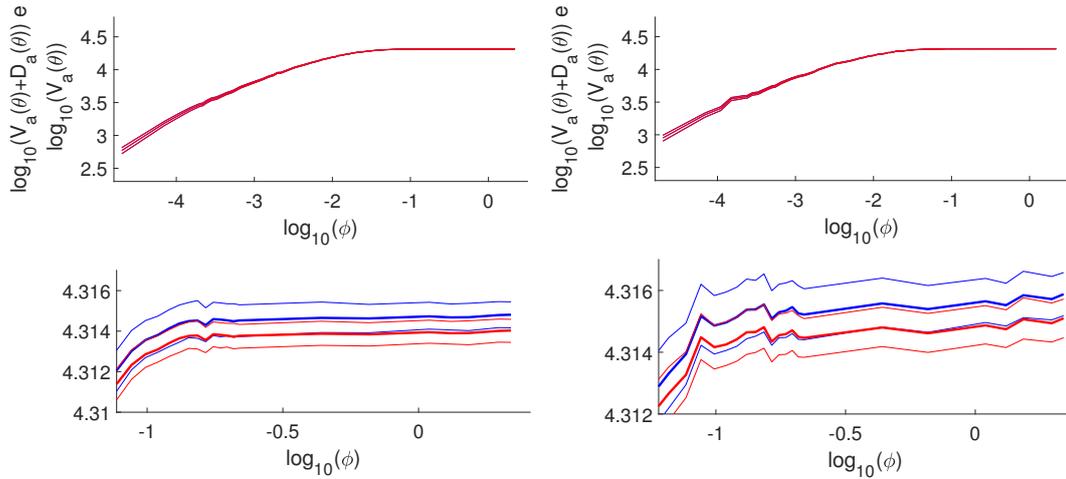


Figura 61 – Número de vacinas aplicadas acumuladas administradas ao longo do tempo da campanha de vacinação θ_1 como função de ϕ para o caso sintomático ($V_a(\theta_1)$, curva azul) e o caso assintomático ($V_a(\theta_1) + D_a(\theta_1)$, curva vermelha). A escala $\log_{10} - \log_{10}$ é usada. A figura da esquerda usa θ_1 como o quantil 95% dos tempos de erradicação e a figura da direita usa θ_1 como o quantil 99% dos tempos de erradicação e $\kappa = 1$.

Agora podemos tomar os valores considerados para C_d (100 u.m. e 500 u.m.) e C_v (5 u.m., 15 u.m. e 25 u.m.). Na Figura 62 subfigura c) utilizamos o custo $C_d = 100$ u.m. e na subfigura d) o custo $C_d = 500$ u.m., em ambas o tempo foi $\theta_\kappa = T_{0,99}(\phi)$. Na subfigura c) utilizamos o custo $C_d = 100$ u.m. e na subfigura d) o custo $C_d = 500$ u.m., em ambas o tempo foi $\theta_\kappa = T_{0,99}(\phi)$.

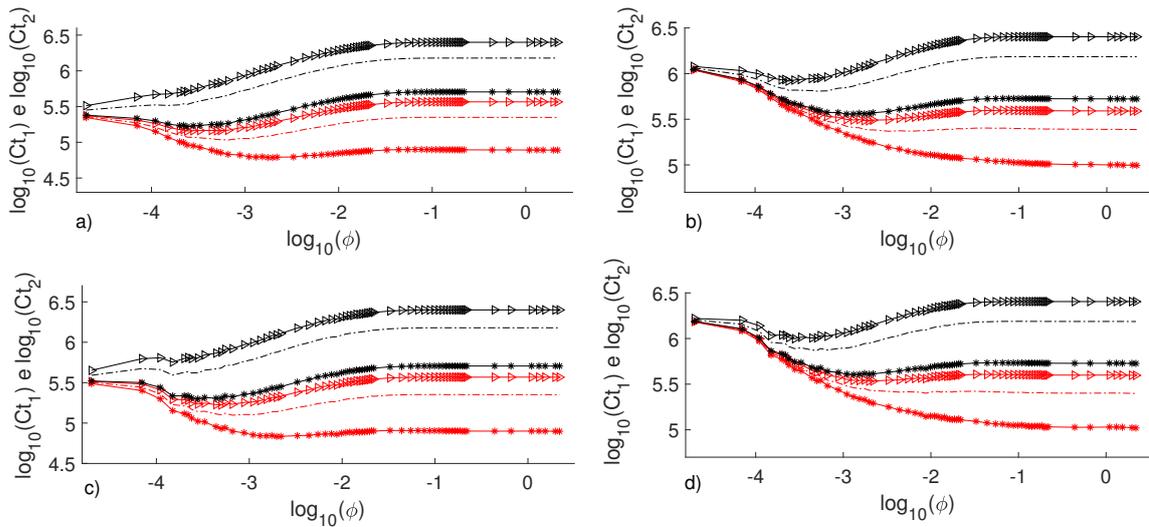


Figura 62 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0$ o tempo de duração θ_0 , C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m..

A Figura 62 mostra os custos das campanhas de vacinação considerando o caso sintomático (em que são consideradas apenas vacinas aplicadas acumuladas) e o caso assintomático (em que considera-se o desperdício de vacinas) nos tempos $\theta_\kappa = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_\kappa = T_{0,99}(\phi)$. Além disso estamos considerando $\kappa = 0$, isto é, todo indivíduo infectante após um período de tempo ϵ^{-1} dias é transferido para classe de assintomáticos infectantes e parte dessa classe é vacinada. Lembrando que ao considerar o tempo $\theta_\kappa = T_{0,95}(\phi)$ ($\theta_\kappa = T_{0,99}(\phi)$) queremos dizer que a campanha de vacinação terá uma probabilidade de sucesso de 95% (99%) na erradicação da doença no ensaio das 1.000 simulações. Apresentamos os valores de mínimo dos custos Ct_1 e Ct_2 (valores), quando existirem, os valores de ϕ que resultam os mínimos dos custos (denotados por ϕ^*) e a duração da campanha.

Tabela 13 – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0$ e os tempos $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$.

| | Ct_1 | | | Ct_2 | | |
|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura a)) | | | | | | |
| C_v em u.m. | 5 | 15 | 25 | 5 | 15 | 25 |
| ϕ^*/dia | $1,97 \times 10^{-3}$ | $6,6 \times 10^{-4}$ | $2,4 \times 10^{-4}$ | $2,4 \times 10^{-4}$ | 0 | 0 |
| Custo em u.m. | 60.976 | 107.650 | 143.420 | 165.540 | 236.500 | 236.500 |
| Período (dias) | 291 | 479 | 790 | 790 | 2.364 | 2.364 |
| $\theta_0 = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura b)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | - | $3,29 \times 10^{-3}$ | 2×10^{-3} | $1,3 \times 10^{-3}$ | 5×10^{-4} | $2,4 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 98.893 | 233.660 | 304.880 | 360.450 | 642.860 | 827.710 |
| Período (dias) | 52 | 270 | 270 | 398 | 647 | 990 |
| $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura c)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | 2×10^{-3} | $6,6 \times 10^{-4}$ | 5×10^{-4} | $2,8 \times 10^{-4}$ | 0 | 0 |
| Custo em u.m. | 68.252 | 125.100 | 167.530 | 198.900 | 344.500 | 344.500 |
| Período (dias) | 331 | 563 | 647 | 888 | 3.444 | 3.444 |
| $\theta_0 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura d)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | - | - | 2×10^{-3} | $1,3 \times 10^{-3}$ | 5×10^{-4} | $2,8 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 104.580 | 249.780 | 341.260 | 402.890 | 739.090 | 994.510 |
| Período (dias) | 63 | 63 | 332 | 398 | 647 | 888 |

Para os demais valores de κ faremos da mesma forma. Determinaremos os valores ótimos de ϕ^* , o período de campanha para o ϕ^* e o custo total da campanha. Para melhor visualização dos dados de custo e de ϕ^* são apresentadas as figuras de custo para os C_d , C_v e os quantis referentes ao sucesso da campanha.

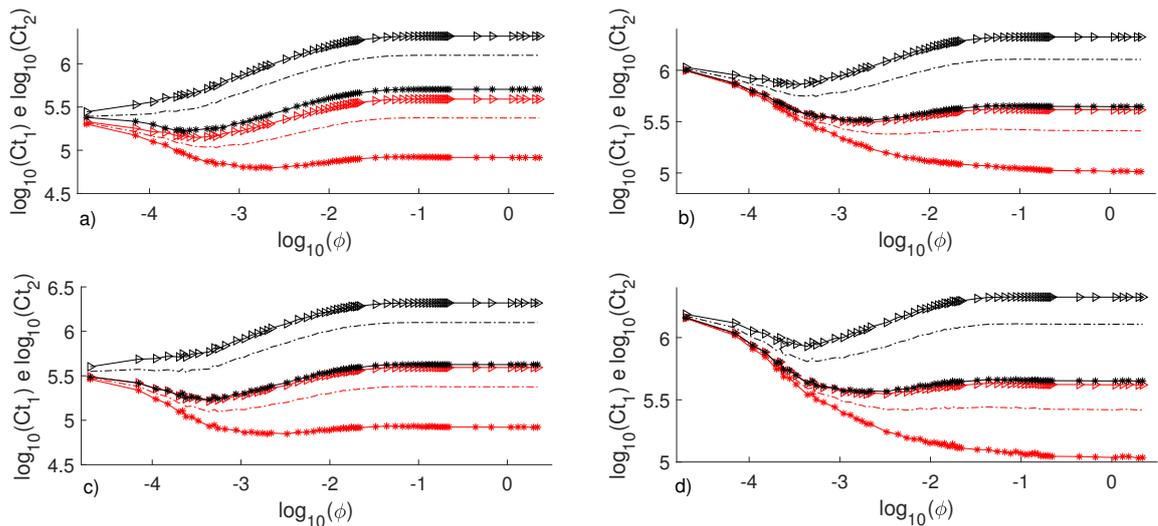


Figura 63 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0, 2$ e tempo de duração $\theta_{0,2}$, C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m..

Tabela 14 – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0,2$ e os tempos $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$.

| | Ct_1 | | | Ct_2 | | |
|---------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura a)) | | | | | |
| C_v em u.m. | 5 | 15 | 25 | 5 | 15 | 25 |
| ϕ^*/dia | $2,2 \times 10^{-3}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | $3,3 \times 10^{-4}$ | $3,3 \times 10^{-4}$ | 0 | 0 |
| Custo em u.m. | 62.359 | 107.230 | 140.770 | 145.410 | 225.500 | 225.500 |
| Período (dias) | 274 | 506 | 650 | 650 | 2.254 | 2.254 |
| | $\theta_{0,2} = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura b)) | | | | | |
| ϕ^*/dia | 1,9714 | $5,5 \times 10^{-3}$ | $2,2 \times 10^{-3}$ | $1,5 \times 10^{-3}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | $3,3 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 102.930 | 238.280 | 311.800 | 323.280 | 555.540 | 727.040 |
| Período (dias) | 752 | 183 | 274 | 323 | 506 | 650 |
| | $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura c)) | | | | | |
| ϕ^*/dia | 2×10^{-3} | $4,4 \times 10^{-4}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ | 0 | 0 |
| Custo em u.m. | 70.225 | 124.750 | 164.190 | 169820 | 310.400 | 310.400 |
| Período (dias) | 331 | 656 | 656 | 656 | 3.103 | 3.103 |
| | $\theta_{0,2} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura d)) | | | | | |
| ϕ^*/dia | 1,9714 | $5,5 \times 10^{-3}$ | 2×10^{-3} | 2×10^{-3} | $4,4 \times 10^{-4}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 107.600 | 261.240 | 351.130 | 364.370 | 640.660 | 849.100 |
| Período (dias) | 61 | 208 | 331 | 331 | 656 | 656 |

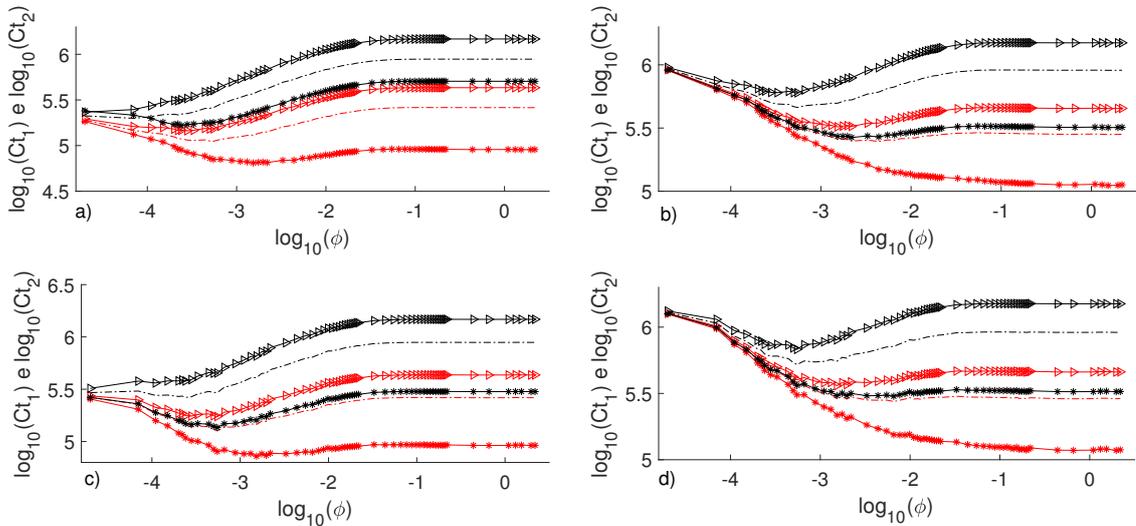


Figura 64 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0,5$ e tempo de duração $\theta_{0,5}$, C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m..

Tabela 15 – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0,5$ e os tempos $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$.

| | Ct_1 | | | Ct_2 | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura a)) | | | | | | |
| C_v em u.m. | 5 | 15 | 25 | 5 | 15 | 25 |
| ϕ^*/dia | $1,5 \times 10^{-3}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | $2,8 \times 10^{-4}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | 7×10^{-5} | 0 |
| Custo em u.m. | 64.618 | 111.660 | 145.520 | 120.160 | 198.920 | 211.700 |
| Período (dias) | 318 | 498 | 692 | 498 | 1.250 | 2.117 |
| $\theta_{0,5} = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura b)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | 1,53 | $4,4 \times 10^{-3}$ | $1,5 \times 10^{-3}$ | $2,2 \times 10^{-3}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 110.980 | 247.530 | 323.090 | 266.260 | 460.270 | 600.790 |
| Período (dias) | 52 | 198 | 318 | 270 | 498 | 498 |
| $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura c)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | $1,5 \times 10^{-3}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | $6,57 \times 10^{-1}$ | $6,6 \times 10^{-3}$ | $1,5 \times 10^{-3}$ |
| Custo em u.m. | 72.411 | 126.700 | 173.160 | 117.690 | 274.840 | 362.050 |
| Período (dias) | 361 | 569 | 569 | 64 | 188 | 361 |
| $\theta_{0,5} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura d)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | 0,657 | $6,6 \times 10^{-3}$ | $1,5 \times 10^{-3}$ | $6,6 \times 10^{-3}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ | $5,5 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 117.690 | 274.840 | 362.050 | 301.240 | 521.660 | 679.440 |
| Período (dias) | 64 | 188 | 361 | 188 | 569 | 569 |

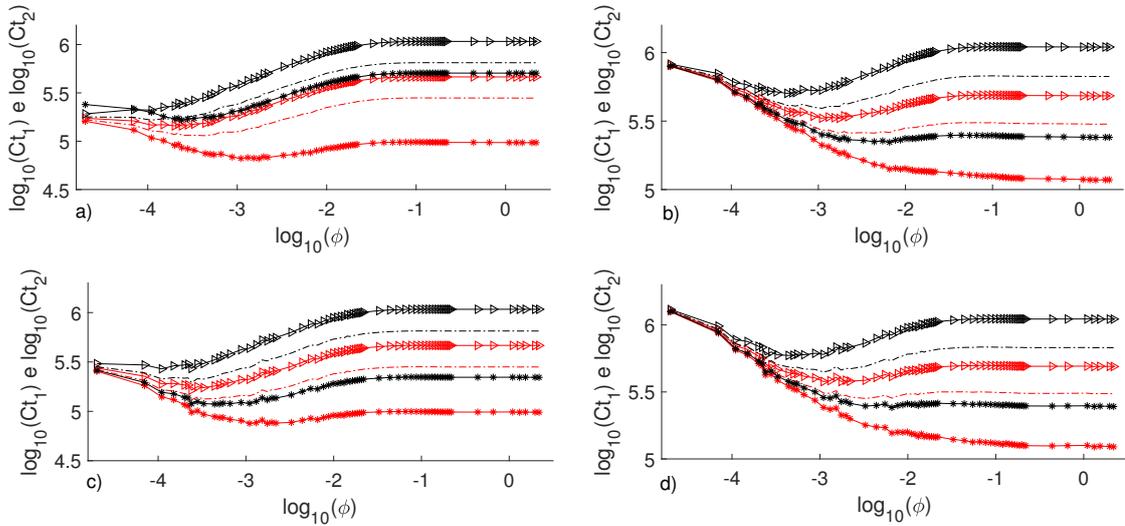


Figura 65 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ considerando $\kappa = 0,7$ e tempo de duração $\theta_{0,7}$, C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m..

Tabela 16 – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 0,7$ e os tempos $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$.

| | Ct_1 | | | Ct_2 | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura a)) | | | | | | |
| C_v em u.m. | 5 | 15 | 25 | 5 | 15 | 25 |
| ϕ^*/dia | $1,8 \times 10^{-3}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ | 2×10^{-4} | $4,4 \times 10^{-4}$ | $1,1 \times 10^{-4}$ | 0 |
| Custo em u.m. | 66.191 | 114.140 | 144.070 | 100.770 | 165.240 | 191.720 |
| Período (dias) | 294 | 548 | 774 | 548 | 986 | 1.950 |
| $\theta_{0,7} = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura b)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | 1,53 | $1,8 \times 10^{-3}$ | $1,8 \times 10^{-3}$ | $6,6 \times 10^{-3}$ | $1,1 \times 10^{-3}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 117.360 | 257.370 | 330.950 | 221.780 | 391.890 | 503.870 |
| Período (dias) | 52 | 294 | 294 | 163 | 362 | 546 |
| $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura c)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | $1,8 \times 10^{-3}$ | $2,4 \times 10^{-4}$ | $2,4 \times 10^{-4}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ | $2,4 \times 10^{-4}$ | $1,1 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 75.598 | 130.870 | 163.980 | 118.520 | 195.650 | 269.130 |
| Período (dias) | 341 | 812 | 812 | 650 | 812 | 1.272 |
| $\theta_{0,7} = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura d)) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | 1,314 | $3,3 \times 10^{-3}$ | $1,8 \times 10^{-3}$ | $6,6 \times 10^{-3}$ | $1,1 \times 10^{-3}$ | $4,4 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 123.060 | 282.630 | 377.990 | 241.940 | 445.160 | 592.590 |
| Período (dias) | 64 | 253 | 394 | 183 | 416 | 650 |

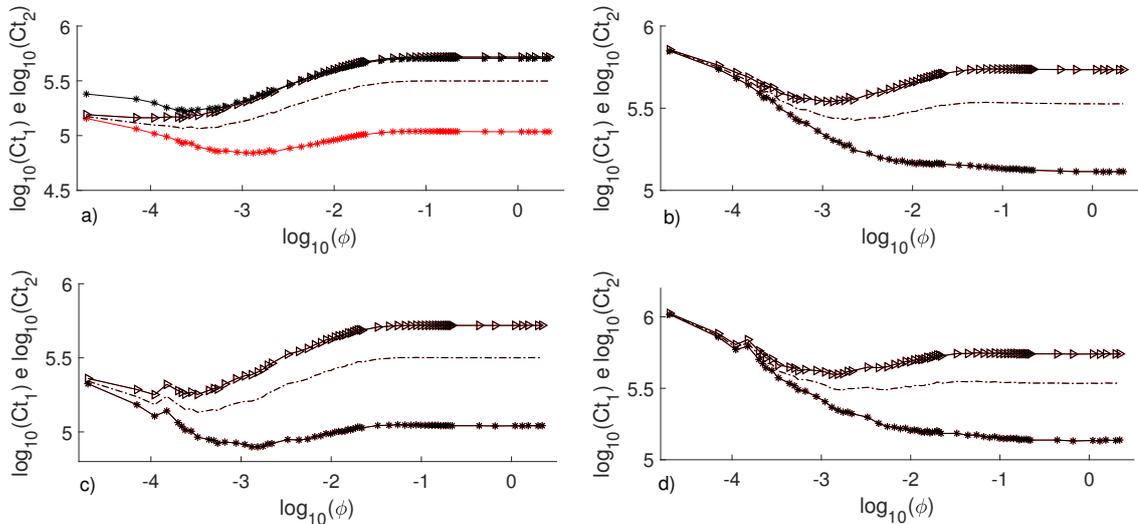


Figura 66 – Custos totais esperados nas campanhas de vacinação Ct_1 (linhas vermelhas) e Ct_2 (linhas pretas) em função de ϕ com o tempo de duração θ_1 , C_v igual a 5 u.m. (Curvas com estrelas), 15 u.m. (Curva pontilhada) e 25 u.m. (Curva com triângulos). Subfiguras a): $C_d = 100$ u.m. e $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$; b): $C_d = 500$ u.m. e $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$; c) $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. e d) $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m..

Por fim, para o caso em que $\kappa = 1$ todos os casos estudados para C_d alto/baixo e C_v alto/baixo existem valores de $\phi > 0$ tal que o custo da campanha de vacinação seja mínimo.

Tabela 17 – Valores dos custos mínimos Ct_1 e Ct_2 em função de ϕ para $\kappa = 1$ e os tempos $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$ e $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$.

| | Ct_1 | | | Ct_2 | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura a) | | | | | | |
| C_v em u.m. | 5 | 15 | 25 | 5 | 15 | 25 |
| ϕ^*/dia | $1,3 \times 10^{-3}$ | $2,2 \times 10^{-4}$ | $2,2 \times 10^{-4}$ | $1,3 \times 10^{-3}$ | $2,2 \times 10^{-4}$ | $2,2 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 69.383 | 115.010 | 144.820 | 69.412 | 115.050 | 144.880 |
| Período (dias) | 331 | 703 | 703 | 331 | 703 | 703 |
| $\theta_1 = T_{0,95}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura b) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | 1,31 | $2,2 \times 10^{-3}$ | $1,3 \times 10^{-3}$ | 1,31 | $2,2 \times 10^{-3}$ | $1,3 \times 10^{-3}$ |
| Custo em u.m. | 129.510 | 265.820 | 346.910 | 129.690 | 265.930 | 347.060 |
| Período (dias) | 52 | 262 | 331 | 52 | 262 | 331 |
| $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 100$ u.m. (subfigura c) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | $1,5 \times 10^{-3}$ | $3,3 \times 10^{-4}$ | $1,1 \times 10^{-4}$ | $1,5 \times 10^{-3}$ | $3,3 \times 10^{-4}$ | $1,1 \times 10^{-4}$ |
| Custo em u.m. | 79.254 | 135.610 | 178.350 | 79.287 | 135.660 | 178.390 |
| Período (dias) | 356 | 705 | 1.152 | 356 | 705 | 1.152 |
| $\theta_1 = T_{0,99}(\phi)$ e $C_d = 500$ u.m. (subfigura d) | | | | | | |
| ϕ^*/dia | 0,66 | $1,8 \times 10^{-3}$ | $1,5 \times 10^{-3}$ | 0,66 | $1,8 \times 10^{-3}$ | $1,5 \times 10^{-3}$ |
| Custo em u.m. | 135.180 | 307.580 | 396.270 | 135.360 | 307.690 | 396.430 |
| Período (dias) | 63 | 337 | 356 | 63 | 337 | 356 |

Para visualizar os custos das campanhas e seus tempos de duração em função do parâmetro κ , seguem as figuras.

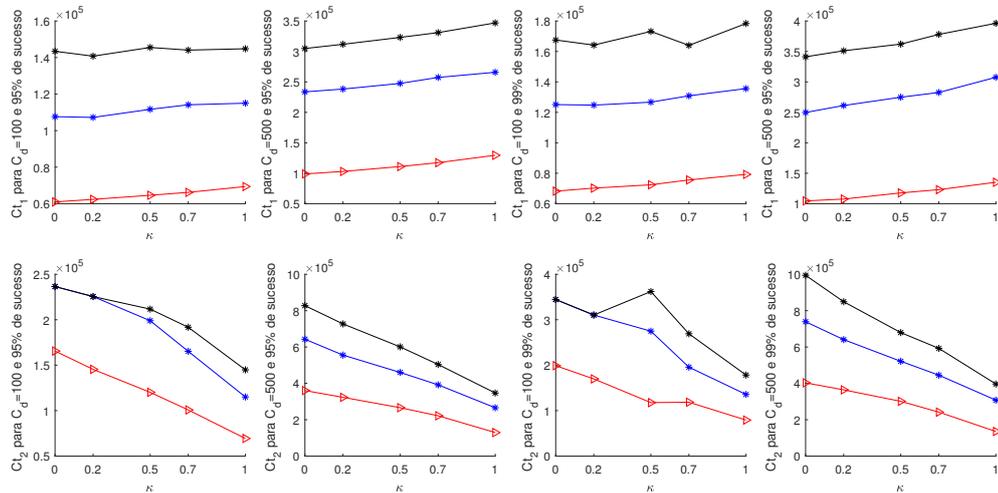


Figura 67 – As subfiguras da parte superior representam o custo da campanha de vacinação para o caso sintomático (Ct_1) e as inferiores o custo do caso assintomático (Ct_2). As curvas vermelhas com triângulos consideram $C_v = 5$ u.m. por dia; As curvas azuis com estrelas consideram $C_v = 15$ u.m. e as curvas pretas com estrelas consideram $C_v = 25$ u.m..

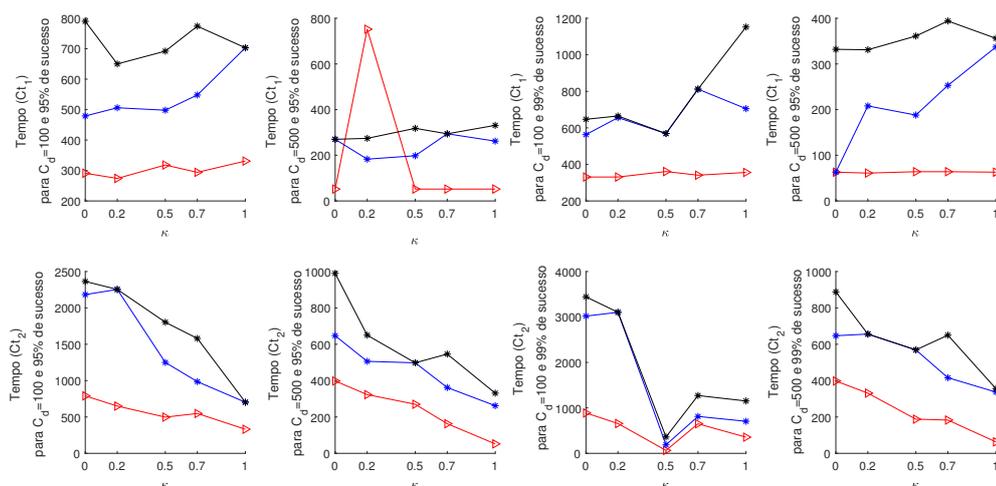


Figura 68 – As subfiguras da parte superior representam o custo da campanha de vacinação para o caso sintomático (Ct_1) e as inferiores o custo do caso assintomático (Ct_2). As curvas vermelhas com triângulos consideram $C_v = 5$ u.m. por dia; As curvas azuis com estrelas consideram $C_v = 15$ u.m. e as curvas pretas com estrelas consideram $C_v = 25$ u.m..

3.6 Discussão

Considerando os cinco valores de κ (0, 0,2; 0,5; 0,7 e 1), calculamos os custos das campanhas de vacinação, com probabilidades de 95% e 99% de sucesso, para os casos sintomático e assintomático por meio da determinação do parâmetro ϕ para o custo mínimo. Além disso, determinamos o período de duração da campanha de menor custo.

Os gráficos da Figura 67 nos permitem concluir que os custos das campanhas de vacinação para o caso sintomático tendem a crescer conforme κ cresce. De fato, quanto maior o valor de κ , maior será a quantidade de indivíduos infectados transferida para classe de sintomáticos. Portanto, o número de vacinas aplicadas efetivamente é maior. Em contrapartida, o número de vacinas desperdiçadas decresce conforme κ cresce, pois o número de indivíduos assintomáticos é menor. Isso implica no decréscimo do custo da campanha de vacinação no caso assintomático. Além disso, quando consideramos a probabilidade de sucesso de 99%, os custos de campanha também são maiores, dado que os tempos de campanha são maiores comparado a estratégia com 95% de sucesso.

No capítulo anterior, analisamos os custos de campanhas de vacinação considerando o quantil 99% dos tempos de erradicação e os mesmos valores de C_d e C_v . Em determinados casos, o valor do parâmetro ϕ , que determina o mínimo da função custo, é 0 ou não é um valor finito. Estes casos ocorrem por uma combinação de C_d alto e C_v baixo ou C_d baixo ou C_v baixo respectivamente. As simulações de cálculo de custo para campanhas de vacinação para o modelo SEIADVR mostram que para alguns valores de κ podem ocorrer a não existência de ϕ finito ou $\phi > 0$, para que o custo da campanha seja

mínimo. De fato, apenas no caso em que $\kappa = 0$, combinações de C_d alto e C_v baixo podem fazer com que a componente do custo de infraestrutura domine a função custo ao ponto de não existir ϕ finito que dê o valor mínimo de Ct_1 (caso sintomático) (dados na Tabela 13). A outra possibilidade, em que os custos são mínimos quando $\phi = 0$, ocorrem para κ igual a 0,2, 0,5 e 0,7, sempre com a combinação de C_v alto e C_d baixo no custo Ct_2 (caso assintomático), isto é, a componente do custo de vacinas domina a função custo (Tabelas 14-16). No caso em que $\kappa = 1$, para todas combinações de C_d e C_v sempre existe $\phi^* > 0$ tal que os custos Ct_1 e Ct_2 tenham mínimo.

A Figura 68 mostra a variação dos tempos de campanha para cada valor de κ . Não há um comportamento bem definido, isto é, se os tempos crescem ou decrescem ao variar os valores de κ . Destacamos que para o caso em que consideramos o caso assintomático (Ct_2), o tempo de campanha tende a decrescer para valores maiores de κ . Isso ocorre para maiores valores de κ , pois menos indivíduos assintomáticos podem infectar e mais indivíduos suscetíveis são vacinados, conseqüentemente a taxa de vacinação é maior. Dessa forma, o tempo de campanha é menor.

4 Conclusões

Na primeira parte desta tese estudamos os efeitos da aplicação de uma vacina com falhas e eficiência variável em uma população, considerando uma doença infecciosa de transmissão direta, não letal e que cuja imunidade induzida não é perene. Este estudo lançou luz sobre a possibilidade da ocorrência de um surto epidêmico ao aplicar uma vacina com tais características. Isto seria “catastrófico”. Este surto epidêmico, provocado pelas falhas vacinais, foi caracterizado pela existência da bifurcação “backward”, que consiste na possibilidade de existência de dois pontos de equilíbrio endêmicos. Matematicamente a bifurcação “backward” é viável, mas biologicamente não. Provamos no teorema 5 que a ocorrência da bifurcação “backward” somente é possível se o tempo de imunidade induzida pela vacina for maior que o tempo de imunidade induzida pelo patógeno. Mas não é razoável que isto ocorra, pois o patógeno “selvagem” pode induzir o organismo humano a produzir uma resposta imunológica perfeita, ao contrário da vacina por conta de suas falhas. Portanto, pode-se aplicar uma vacina com falhas em uma população sem que ocorra um surto epidêmico.

Realizamos o estudo de como controlar/erradicar uma doença infecciosa de transmissão direta, não letal e que induz imunidade perene utilizando uma vacina perfeita (sem falhas e com 100% de eficiência). Inicialmente, determinamos o tempo de erradicação da doença para cada valor da taxa de vacinação ϕ , isto é, o tempo T tal que $E(T) + I(T) = 0$. Para isto, utilizamos simulações estocásticas por meio do algoritmo de Gillespie, o que possibilitou avaliar o tempo, a quantidade de vacinas aplicadas e a população de forma discreta na evolução temporal. O modelo clássico determinístico trata o tempo de erradicação de forma assintótica, então o tempo em que ocorre a erradicação da doença (ponto de equilíbrio livre da doença) seria infinito. Assim, no caso determinístico, mesmo para populações $E(t) + I(t)$ muito pequenas (da ordem de 10^{-3}), ainda há possibilidade de surto se $R_0 > 1$. Mas populações em quantidade fracionária não refletem a realidade.

Dessa forma, estabelecemos que a distribuição que representa os tempos de erradicação é a distribuição Gama em função da taxa de vacinação ϕ , para ambos os casos em que a doença é sintomática ou assintomática e sintomática/assintomática. Tal representação possibilita o cálculo do quantil 99%, por exemplo, da distribuição Gama, que tem importante papel na formulação da campanha de vacinação, pois considerar o quantil 99% dos tempos de erradicação, para uma dada taxa de vacinação ϕ , significa determinar o tempo para o qual há uma probabilidade de 99% de ocorrer a erradicação da doença. Além disso, obtivemos a quantidade de vacinas aplicadas efetivamente e desperdiçadas para tal tempo de campanha considerado.

Além da determinação da distribuição dos tempos de erradicação em função da taxa de vacinação ϕ , por meio de ajuste de curvas determinamos funções para os quantis dos tempos de erradicação. Esta outra forma de aproximação nos possibilitou expressar o valor de ϕ^* para o qual depois de D dias a doença é erradicada com probabilidade igual ao quantil considerado.

Para uma dada probabilidade de sucesso da campanha em erradicar a doença, estabelecemos uma metodologia para o cálculo do custo de campanha de vacinação, em função da taxa de vacinação, por meio do estudo dos tempos de erradicação (quantis), da contabilização de vacinas efetivamente aplicadas e desperdiçadas e dos custos de infraestrutura e das vacinas. Tal metodologia se aplica à doenças sintomáticas ou assintomáticas ou sintomáticas/assintomáticas.

Na última parte do nosso trabalho, adicionamos ao modelo um compartimento de indivíduos sintomáticos e um parâmetro κ ($0 \leq \kappa \leq 1$) que indica o quão sintomática/assintomática a doença é. Observamos que, o parâmetro κ tem pouca influência sobre o comportamento dos tempos de erradicação, como função da taxa de vacinação, para valores da taxa de vacinação a partir de $1,5 \times 10^{-4}$ /dia. Em outras palavras, se a taxa de vacinação é maior que $1,5 \times 10^{-4}$ /dia o fato da doença ser sintomática ou assintomática não provoca variações maiores que 250 dias no quantil dos tempos de erradicação. Entretanto, para valores da taxa de vacinação entre 0 e $1,5 \times 10^{-4}$ /dia, o quantil 99% dos tempos de erradicação sofrem maior influência do parâmetro κ . De fato, para alguns valores da taxa de vacinação neste intervalo, a variação do quantil foi próxima de 1300 dias. Caso a doença seja pouco ou muito sintomática e a taxa de vacinação seja maior que $1,5 \times 10^{-4}$ /dia, não há grande diferença nos quantis dos tempos de erradicação.

O gestor público poderia utilizar nossa metodologia para estimar o tempo de uma campanha de vacinação e seus custos. Para isso, bastaria realizar as simulações estocásticas com os dados da cidade considerada e da doença em questão.

Referências

- [1] Watanabe T, Kawaoka Y (2011) Pathogenesis of the 1918 Pandemic Influenza Virus. *PLoS Pathog* 7(1): e1001218. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001218>. Citado na página 20.
- [2] Sampaio, J. R. C., Schutz, G. E. (2016). A epidemia de doença pelo vírus Ebola de 2014: o Regulamento Sanitário Internacional na perspectiva da Declaração Universal dos Direitos Humanos. *Cad. saúde colet.*,(Rio J.), 24(2), 242-247. Citado na página 20.
- [3] Agnandji, S. T. et al, (2016). Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *New England Journal of Medicine*, 374(17), 1647-1660. Citado na página 20.
- [4] Schatzmayr, H. G.; *Novas perspectivas em vacinas virais*. Instituto Oswaldo Cruz, vol. 10 (suplemento 2): 655-669, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a10v10s2.pdf>. Acesso em: 6 out. 2013. Citado na página 20.
- [5] Rashid, A., et al, (2009). Risks of vaccination: a review. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 15(1), 19-27. Citado na página 21.
- [6] Kermack, W. O., McKendrick, A. G. (1927, August). A contribution to the mathematical theory of epidemics. In *Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences* (Vol. 115, No. 772, pp. 700-721). The Royal Society. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 24.
- [7] Dietz, K., Heesterbeek, J. A. P. (2002). Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Mathematical biosciences*, 180(1), 1-21. Citado na página 21.
- [8] Yang, H. M. (1998). Modelling vaccination strategy against directly transmitted diseases using a series of pulses. *Journal of Biological Systems*, 6(02), 187-212. Citado na página 21.
- [9] Shulgin, B., et al, *Math. Biol.* (1998) 60: 1123. [https://doi.org/10.1006/S0092-8240\(98\)90005-2](https://doi.org/10.1006/S0092-8240(98)90005-2). Citado na página 21.
- [10] Crawford, D. *The invisible enemy: a natural history of viruses*. Oxford University Press, 2000. Citado na página 23.
- [11] Dushoff J., Huang W., Castillo-Chavez C., Backwards bifurcations and catastrophe in simple models of fatal diseases. *J. Math. Biol.* (1998) 36, pp. 227-248. Citado na página 32.

- [12] Arino J., Connell M., Driessche P., Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation. *SIAM J. Appl. Math.*, 64 (2003), pp. 260-276. Citado 3 vezes nas páginas 24, 32 e 36.
- [13] Kribs-Zaleta C.M., Velasco-Hernández J.X., A simple vaccination model with multiple endemic states. *Mathematical Biosciences* 164 (2000) 183-201. Citado na página 32.
- [14] Alexander M. E. et al, A Vaccination Model for Transmission Dynamics of Influenza. *SIAM J. Applied Dynamical Systems* 3, (2004), pp. 503-524. Nenhuma citação no texto.
- [15] Brauer F., Backward bifurcations in simple vaccination models. *J. Math. Anal. Appl.*, 298 (2004), pp. 418-431. Nenhuma citação no texto.
- [16] Alexander M. E., Moghadas S. M., Periodicity in an epidemic model with a generalized non-linear incidence. *Mathematical Biosciences*, 189 (2004) pp. 75-96. Nenhuma citação no texto.
- [17] Li J., Ma Z., Zhou Y., Global analysis of SIS epidemic model with a simple vaccination and multiple endemic equilibria. *Acta Mathematica Scientia* 2006, 26B(1), pp.83-93. Citado na página 32.
- [18] Elbasha E. H., Gumel A. B., Theoretical Assissment of Public Health Impact of Imperfect Prophylactic HIV-1 Vaccines with Therapeutic Benefits. *Bulletin of Mathematical Biology*, 68 (2006), pp. 577-614. Nenhuma citação no texto.
- [19] Sharomi O. et al, Role of incidence function in vaccine-induced backward bifurcation in some HIV models. *Mathematical Biosciences* 210 (2007), pp. 436-463. Citado na página 32.
- [20] Podder C. N. et al, To Cut or Not to Cut: A Modeling Approach for Assessing the Role of Male Circumcision in HIV Control. *Bulletin of Mathematical Biology* 69 (2007), pp. 2447-2466. Nenhuma citação no texto.
- [21] Chiyaka C., Tchuente J. M., Garira W., Dube S., A mathematical analysis of the effects of control strategies on the transmission dynamics of malaria. *Applied Mathematical and Computation* 195 (2008) pp. 641-662. Nenhuma citação no texto.
- [22] Sophia R., Jand J., Backward bifurcation in a discrete SIS model with vaccination. *Journal of Biological Systems*, Vol. 16, No.4 (2008) pp.479-494. Nenhuma citação no texto.
- [23] Bhunu C. P., Garira W., Mukandavire Z., Magombedze G., Modelling the effects of pre-exposure and post-exposure vaccines in tuberculosis control. *J. Theor. Biol.* 254, 633-649. Nenhuma citação no texto.

- [24] Yanni X., Sanyi T., Dynamics of infection with nonlinear incidence in a simple vaccination model. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 11 (2010) pp. 4154-4163. Nenhuma citação no texto.
- [25] Milner F. A., Zhao R., A New Mathematical Model of Syphilis. *Math. Model. Nat. Phenom.* Vol. 5, No. 6 (2010), pp. 96-108. Nenhuma citação no texto.
- [26] Podder C. N., Gumel A. B., Qualitative dynamics of a vaccination model for HSV-2. *IMA Journal of Applied Mathematics* 75 (2010), pp. 75-107. Nenhuma citação no texto.
- [27] Xue-Zhi L., Jing W., Mini G., Stability and bifurcation of an SIVS epidemic model with treatment and age vaccination. *Applied Mathematical Modelling* 34 (2010), pp. 437-450. Nenhuma citação no texto.
- [28] Safi M. A., Gumel A. B., Mathematical analysis of a disease transmission model with quarantine, isolation and an imperfect vaccine. *Computers and Mathematics with Applications* 61 (2011), pp. 3044-3070. Citado na página 32.
- [29] Okosun K. O., Ouifki R., Marcus N., Optimal control analysis of a malaria disease transmission model that includes treatment and vaccination with waning immunity. *BioSystems* 106 (2011), pp. 136-145. Nenhuma citação no texto.
- [30] Buonomo B, Lacitignola D., Forces of Infection Allowing for Backward Bifurcation in an Epidemic Model with Vaccination and Treatment. *Acta Appl. Math.* 122 (2012) pp. 283-293. Nenhuma citação no texto.
- [31] Safan M., Kretzschmar M., Haderl K. P., Vaccination based control of infections in SIRS models with reinfection: special reference to pertussis. *J. Math. Biol.* (2013) 67:1083-1110. Nenhuma citação no texto.
- [32] Lactignola D., Saturated treatments and measles resurgence episodes in South Africa: a possible linkage. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 10 (2013), pp. 1135-1157. Citado na página 24.
- [33] Yang, H. M., Hotta, L. K., Sobre A Erradicação de Doenças Infecciosas - Esforço de Vacinação. *Notas em Matemática Aplicada*, vol. 7 (2003), SBMAC e FAPESP, pp 119-142. Nenhuma citação no texto.
- [34] Degroot, Morris H.; SCHERVISH, Mark J. *Probability and statistics*. Addison-Wesley, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 60 e 62.
- [35] Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*, 19(6), 716-723. Citado na página 66.

- [36] Jing H., Deming Z., Global Stability and Periodicity on SIS Epidemic Models with Backward Bifurcation. *Computers and Mathematics with Applications* 50 (2005), pp. 1271-1290. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 32.
- [37] Junyuan Y., Fengqin Z., Xuezhi L., Epidemic model with vaccinated age that exhibits backward bifurcation. *Chaos, Solitons and Fractals* 39 (2009), pp. 1721-1731. Nenhuma citação no texto.
- [38] Chengjun S., Wei Y., Global results for an SIRS model with vaccination and isolation. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 11 (2010) pp. 4223-4237. Citado na página 32.
- [39] Gumel A. B., Causes of backward bifurcations in some epidemiological models. *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 395 (2012) pp. 355-365. Nenhuma citação no texto.
- [40] Xueyong Z., Xiangyun S., Huldong C., Modelling and stability analysis for a tuberculosis model with healthy education and treatment. *Comp. Appl. Math.* (2013) 32: 245-260. Nenhuma citação no texto.
- [41] Malik T. et al, The impact of an imperfect vaccine and papcytology screening on the transmission of human papillomavirus and occurrence of associated cervical dysplasia and cancer. *Mathematical Biosciences and Engineering* 10 (2013) pp. 1173-1205. Citado na página 24.
- [42] Wilcox, R. R. *Introduction to robust estimation and hypothesis testing*. Academic Press (2011). Citado na página 76.
- [43] Chitnis N., Cushing J. M., Hyman J. M., Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM J. Appl. Math.*, Vol. 67, No. 1, pp. 24-45. Citado na página 87.
- [44] Jianwen J., Ping L., Global Analysis of an SVEIR Epidemic Model with Partial Immunity. *Mathematica Aeterna*, Vol. 1, 2011, no. 08, pp. 547-561. Citado na página 138.
- [45] Thieme R. H., Persistence under relaxed point-dissipativity (with application to an endemic model), *SIAM J. Math. Anal.* 24 (1993), pp. 407-435. Citado 2 vezes nas páginas 138 e 139.
- [46] Hale, J.; KOÇAK H. *Dynamics and Bifurcations*. New York, Springer-Verlag 1991. pg. 301. Citado na página 137.

- [47] Ruggiero, M. A. G.; LOPES, V. L. R. Cálculo Numérico Aspectos Teóricos e Computacionais. 2.ed. MAKRON Books do Brasil Editora Ltda. 1996. p. 85. Citado na página 137.
- [48] Murray, J. D. Mathematical Biology. Volume 19. Springer-Verlag. Citado 3 vezes nas páginas 27, 137 e 146.
- [49] Belongia, E. E.; Naleway, A. L., Smallpox Vaccine: The Good, the Bad, and the Ugly. Clinical Medicine and Research, vol. 1, number 2, pp. 87-92. Citado na página 23.
- [50] Schatzmayr, H. G., New perspectives in viral vaccines. História, Ciências, Saúde-Manguinhos, vo. 10 (suplemento 2): pp.655-669, 2003. Citado na página 23.
- [51] Gómez-Acevedo, H.; Li, M. Y., Backward bifurcation in a model for HTLV-I infection of CD4+ T cells. Bulletin of Mathematical Biology 67 (2005), pp.101-114. Citado na página 32.
- [52] Hadeler, K. P.; Castilho-Chaves, C. A Core Group Model for Disease Transmission. Mathematical Biosciences 128, pp. 41-55 (1995). Citado na página 32.
- [53] Yang, H. M.; Raimundo, S. M., Assessing the effects of multiple infections and long latency in the dynamics of tuberculosis. Theoretical Biology and Medical Modelling, 2010, pp. 7-41. Citado na página 32.
- [54] Wilder-Smith, A. Dengue vaccines: dawning at last?. The Lancet 384.9951 (2014): 1327-1329. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 24.
- [55] Murray, J. D., Mathematical Biology. I. An Introduction. Springer, Vol. 17 3 ed., pg. 509. Citado na página 28.
- [56] Esperança de vida ao nascer. <http://brasilensintese.ibge.gov.br/populacao/esperancas-de-vida-ao-nascer>, Acessado em 13 de julho. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 52.
- [57] Centro de Vacinação de Adultos. Sarampo, rubéola e caxumba. <http://www.cva.ufrj.br/informacao/doencas/src.html>, Acessado em 14 de julho. Citado na página 26.
- [58] Centro de Vacinação de Adultos. <http://www.cva.ufrj.br/informacao/vacinas/mmr-v.html>, Acessado em 14 de julho. Citado na página 26.
- [59] World Health Organization. “History and epidemiology of global smallpox eradication.” (2007). Citado 2 vezes nas páginas 23 e 26.
- [60] Bussab, W. O., Morettin, P. A. Estatística Básica. Editora Saraiva, oitava edição. Citado 2 vezes nas páginas 61 e 62.

- [61] Cunha, M. C. C., Métodos Numéricos. Editora Unicamp, segunda edição, Campinas-SP, 2000. Citado na página 75.
- [62] Gillespie, D. T.. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. The journal of physical chemistry, 81(25), 2340-2361 (1977). Citado na página 48.
- [63] Chhikara, R., Folks, J. L.. The Inverse Gaussian Distribution: Theory: Methodology, and Applications, vol. 95, CRC Press, 1988. Citado na página 62.
- [64] Leite, M. B. F., Bassanezi R. C., and Yang, H.M. The basic reproduction ratio for a model of directly transmitted infections considering the virus charge and the immunological response, Mathematical Medicine and Biology, vol. 17,pg. 15-31, 2000. Nenhuma citação no texto.
- [65] Kojima, F. (2011). Simulation algorithms for continuous time Markov chain models. Simulation and Modeling Related to Computational Science and Robotics Technology: Proceedings of SiMCRT, 37(2012), 3. Citado na página 48.
- [66] Gillespie, D. T. (1976). A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. Journal of computational physics, 22(4), 403-434. Citado na página 48.
- [67] Edelstein-Keshet, L. (1988). Mathematical models in biology (Vol. 46). Siam. Citado na página 27.
- [68] James, B. R. Probabilidade: um curso em nível intermediário. No. 519.2. 1996.

Citado 2 vezes nas páginas 60 e 61.

A Apêndice A

Neste apêndice, vamos provar os resultados do capítulo 2. Utilizaremos a definição de ponto hiperbólico para determinar a estabilidade local do ponto de equilíbrio,

Definição 16. Um ponto de equilíbrio \bar{x} de $\dot{x} = f(x)$ é dito ser hiperbólico se todos os autovalores da matriz Jacobiana $Df(\bar{x})$ tem parte real não nula [46].

O seguinte teorema, garante-nos a análise local do ponto de equilíbrio hiperbólico,

Teorema 9. Se \bar{x} e um ponto de equilíbrio hiperbólico de $\dot{x} = f(x)$, então ha uma vizinhança de \bar{x} na qual f e topologicamente equivalente ao campo vetorial linear $\dot{x} = Df(\bar{x})$ [46].

Para avaliar os sinais das raízes dos polinômios característicos, utilizaremos a *Regra do Sinal de Descartes*,

Teorema 10. Dado um polinômio com coeficientes reais, o numero de zeros reais positivos, p , desse polinômio não excede o numero v de variações de sinal dos coeficientes. Além disso, $v - p$ e inteiro, par e não negativo [47].

Os critérios de Routh-Hurwitz são importantes para comprovar a estabilidade local do ponto de equilíbrio,

Crítérios de Routh-Hurwitz [48]

Suponha um sistema de n equações. O polinômio característico pode tomar a seguinte forma geral:

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0,$$

onde os coeficientes a_i , $i = 0, 1, \dots, n$ são todos reais. Vamos tomar $a_n \neq 0$, pois caso $a_n = 0$ teríamos $\lambda = 0$ como raiz e $P(\lambda)$ grau $n-1$. As condições para que os zeros de $P(\lambda)$ tenham $Re(\lambda) < 0$ são exigidas sobre os coeficientes a_i , $i = 0, 1, \dots, n$. As condições são necessárias e suficientes, tais condições são descritas pelos *crítérios de Routh-Hurwitz* [48].

Tais condições exigem:

$$D_1 = a_1 > 0,$$

$$D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0, \quad D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0, \quad D_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & \dots & \dots \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & a_k \end{vmatrix} > 0,$$

$k = 1, 2, \dots, n$.

A.1 Prova do teorema 1.

Demonstração. Dados os coeficientes do polinômio (1.8), temos

$$\begin{aligned} A &= f + 4\mu + \phi + \gamma_h + \gamma_r + \gamma_s \\ B &= (f + \mu + \phi)(3\mu + \gamma_r + \gamma_h) + (\mu + \gamma_s)(2\mu + \gamma_h + \gamma_r) + \\ &\quad + (\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)(1 - R_v) \\ C &= (1 - R_v)(f + 2\mu + \phi + \gamma_s)(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r) + \\ &\quad (2\mu + \gamma_h + \gamma_r)[\mu(\mu + f + \phi + \gamma_s) + \gamma_s(f + \phi)] \\ D &= (\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_h)(\mu + f + \phi)(1 - R_v). \end{aligned}$$

Consideremos o polinômio (1.8) na sua forma fatorada:

$$(f + \mu + x + \phi)(\mu + \gamma_s + x)T(x),$$

em que $T(x) = x^2 + x(2\mu + \gamma_h + \gamma_r) + (1 - R_v)$. Segue que, por hipótese $R_v < 1$, logo todos os coeficientes de $T(x)$ são positivos. Assim, pelo critério de *Routh-Hurwitz*, este polinômio não possui raízes positivas. Logo, suas raízes têm parte real negativa. As outras duas raízes são: $x_1 = -f - \mu - \phi$ e $x_2 = -\mu - \gamma_s$. Portanto, o ponto P_0 é local e assintoticamente estável.

□

A.2 Prova do teorema 2.

Para provar o teorema 2, vamos utilizar os resultados contidos nos artigos [44] e [45].

Dada uma função real f definida em $[t_0, \infty)$, definimos

$$f_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \inf f(t) \quad e \quad f^\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \sup f(t),$$

com $\inf f(t) = \inf\{f(u) : u \in [t, +\infty), t > 0\}$ e $\sup f(t) = \sup\{f(u) : u \in [t, +\infty), t > 0\}$.

Considere a seguinte proposição,

Proposição 1. *Seja $f : (t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ limitada e continuamente diferenciável. Então, existem sequências $s_n, t_n \rightarrow \infty$ com as seguintes propriedades:*

$$\begin{aligned} f(s_n) &\rightarrow f_\infty, & f'(s_n) &\rightarrow 0 \\ f(t_n) &\rightarrow f^\infty, & f'(t_n) &\rightarrow 0 \end{aligned}$$

para $n \rightarrow \infty$.

A demonstração da proposição 1 está em [45].

Demonstração. Do teorema 1, temos que P_0 é local e assintoticamente estável se $R_v < 1$. Considerando a primeira equação de (3.10), $V = 1_S - E - R - I$ e lembrando que $\gamma_x < f$

$$\dot{S} = (1-p)\mu - \mu S - \phi S - \alpha IS + f - fS - fE - fI + (\gamma_s - f)R \leq (1-p)\mu - (\mu + \phi + f)S + f,$$

assim, chamando $\dot{X}(t) = (1-p)\mu - (\mu + \phi + f)X + f$, temos que $X(t) \geq S(t) \forall t \geq 0$.

Além disso, $X(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \frac{(1-p)\mu + f}{\mu + \phi + f}$. Como $X(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \frac{(1-p)\mu + f}{\mu + \phi + f}$, segue que para

um dado $\epsilon_1 > 0$, há um t_0 tal que, $S(t) \leq X(t) \leq \frac{(1-p)\mu + f}{\mu + \phi + f} + \epsilon_1$, para $t \geq t_0$. Logo, fazendo $\epsilon_1 \rightarrow 0$, temos

$$S^\infty \leq \frac{(1-p)\mu + f}{\mu + \phi + f}. \quad (\text{A.1})$$

Tomando a terceira equação do sistema 1.1, isolando I ,

$$I(t) = \frac{\gamma_h}{\mu + \gamma_r} E(t) - \frac{1}{\mu + \gamma_r} \dot{I}(t),$$

aplicando o limite $t \rightarrow \infty$ e utilizando o fato que $\dot{I}(t) \rightarrow 0$, via proposição 1, temos

$$I^\infty = \frac{\gamma_h}{\mu + \gamma_r} \lim_{t \rightarrow \infty} E(t) \leq \frac{\gamma_h E^\infty}{\mu + \gamma_r}. \quad (\text{A.2})$$

Como $E(t)$ é uma função limitada, $E(t) \leq 1$, segue que dada uma sequência a_n , $n \in \mathbb{N}$, $E(a_n)$ é uma sequência limitada, logo existe uma subsequência que continuamos chamando de a_n que converge para um $\hat{E} \in \mathbb{R}$ quando $n \rightarrow \infty$ e portanto $\hat{E} \leq E^\infty$. Este fato garante a convergência do limite em E e nas demais componentes.

Para última equação do sistema de equações (3.10), isolando $R(t)$ temos:

$$R(t) = \frac{\gamma_r I(t)}{\mu + \gamma_s} - \frac{1}{\mu + \gamma_s} \dot{R}(t),$$

aplicando o limite $t \rightarrow \infty$ e utilizando o fato que $\dot{R}(t) \rightarrow 0$, via proposição 1, temos

$$R^\infty = \frac{\gamma_r}{\mu + \gamma_s} \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) \leq \frac{\gamma_r I^\infty}{\mu + \gamma_s}. \quad (\text{A.3})$$

Consideramos $V = 1 - S - E - R - I$ mas, agora, tomando a segunda equação do sistema de equações (3.10) em V , temos

$$\dot{V} \leq p\mu + \phi S - (\mu + f)V,$$

assim, isolando V ,

$$V \leq \frac{p\mu + \phi S - \dot{V}}{\mu + f},$$

segue que, tomando o limite de $t \rightarrow \infty$ e utilizando o fato de que $V(t) \rightarrow 0$, via proposição 1

$$V^\infty \leq \frac{p\mu + \phi S^\infty}{\mu + f} \leq \frac{p\mu + \phi}{\mu + \phi + f}. \quad (\text{A.4})$$

Considerando a terceira equação do sistema de equações (3.10)

$$E^\infty = \frac{\alpha}{\mu + \gamma_h} \lim_{t \rightarrow \infty} [SI + (1 - q)IV] \leq \frac{\alpha}{\mu + \gamma_h} [S^\infty + (1 - q)V^\infty] I^\infty. \quad (\text{A.5})$$

Considerando A.1, A.4 e A.5, temos em A.2

$$I^\infty \leq R_v I^\infty. \quad (\text{A.6})$$

Também em A.5, com A.2 e A.6,

$$E^\infty \leq R_v E^\infty. \quad (\text{A.7})$$

Como o ponto P_0 é local e assintoticamente estável se $R_v < 1$, $0 \geq I^\infty \geq I_\infty \geq 0$ e $0 \geq E^\infty \geq E_\infty \geq 0$, segue que $I^\infty = I_\infty = 0$ e $E^\infty = E_\infty = 0$. Consequentemente, $R^\infty = R_\infty = 0$. Logo, $t \rightarrow \infty$, $(E(t), I(t), R(t)) \rightarrow (0, 0, 0)$.

Provemos que os limites $\lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = \frac{(1-p)\mu + f}{\mu + \phi + f}$ e $\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = \frac{\mu p + \phi}{\mu + \phi + f}$. Pela proposição 1, temos sequências $t_n \rightarrow \infty$, $s_n \rightarrow \infty$, $i \rightarrow \infty$ e $j \rightarrow \infty$ tais que

$$S(t_n) \rightarrow S^\infty \quad e \quad S(s_n) \rightarrow S_\infty, \quad (\text{A.8})$$

$$V(i_n) \rightarrow V^\infty \quad e \quad V(j_n) \rightarrow V_\infty. \quad (\text{A.9})$$

Além de que $S(\dot{t}_n) \rightarrow 0$, $S(\dot{s}_n) \rightarrow 0$, $V(\dot{i}_n) \rightarrow 0$ e $V(\dot{j}_n) \rightarrow 0$. Logo, tomando a primeira e a segunda equações de 1.1 e considerando que $(E(t), I(t), R(t)) \rightarrow (0, 0, 0)$,

$$\begin{aligned} \dot{S} &= (1-p)\mu - \mu S - \phi S + fV + \gamma_s R \\ \dot{V} &= p\mu + \phi S - (\mu + f)V - (1-q)\alpha IV, \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

isolando V em A.10, na segunda equação, temos $V = \frac{-\dot{V} + p\mu + \phi S}{\mu + f + (1-q)\alpha I}$ e substituindo na primeira equação,

$$\dot{S} = (1-p)\mu - \mu S - \phi S + f \left(\frac{-\dot{V} + p\mu + \phi S}{\mu + f + (1-q)\alpha I} \right) + \gamma_s R, \quad (\text{A.11})$$

logo, sabendo que $V(t) \rightarrow 0$ e $I(t) \rightarrow 0$ ($I^\infty = I_\infty = 0$)

$$\begin{aligned} 0 &= (1-p)\mu + \lim_{t \rightarrow \infty} \sup S(t) \left[-\mu - \phi + \frac{f\phi}{\mu + f} \right] + \frac{f\mu p}{\mu + f} \\ 0 &= (1-p)\mu + \lim_{t \rightarrow \infty} \inf S(t) \left[-\mu - \phi + \frac{f\phi}{\mu + f} \right] + \frac{f\mu p}{\mu + f}, \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

ou seja, $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{f + (1-p)\mu}{\mu + f + \phi}$. Para V , tomamos o limite e substituímos os limites de S , assim obtemos $\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = \frac{\mu p + \phi}{\mu + \phi + f}$. Portanto, para $R_v < 1$ e $f > \gamma_s$, o ponto P_0 é globalmente estável. □

A.3 Prova do teorema 3.

Considere o polinômio

$$\psi_2(x) = x^4 + A_3x^3 + B_3x^2 + C_3x + D_3, \quad (\text{A.13})$$

em que os coeficientes são dados por:

$$\begin{aligned} A_3 &= \alpha(2-q)I + f + 4\mu + \phi + \gamma_h + \gamma_r + \gamma_s \\ B_3 &= \alpha^2(1-q)I^2 + I\alpha[f + 3\mu(2-q) + \phi(1-q) + (\gamma_r + \gamma_h + \gamma_s)(2-q)] + \\ &\quad + \mu(5\mu + 2\gamma_h + 2\gamma_r) + (\phi + f)(\gamma_h + 3\mu) + (f + \mu + \phi)(\gamma_s + \gamma_r) + \\ &\quad \gamma_s(2\mu + \gamma_h) \\ C_3 &= I^2 \frac{\alpha^2(1-q)}{\mu + \gamma_s} \{(\mu + \gamma_s)(3\mu + 2\gamma_r + \gamma_s) + \gamma_h[\gamma_r + 2(\mu + \gamma_s)]\} + \\ &\quad \alpha I \{[(1-q)\mu + \gamma_h](\mu + \gamma_r)[1 - (1-q)(1-R_0)] + \\ &\quad (2\mu + \gamma_h + \gamma_r)[(2-q)(\mu + \gamma_s) + f + \phi(1-q)] + \gamma_s[f + \phi(1-q)]\} + \\ &\quad (f + \mu + \phi)(\gamma_s + \mu)(2\mu + \gamma_h + \gamma_r) \\ D_3 &= 2\alpha^2 I^2(1-q)[\gamma_h(\mu + \gamma_r + \gamma_s) + (\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_r)] + \\ &\quad \alpha I \{(\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)(1-q)(1-R_0) + \\ &\quad [f + \mu + \phi(1-q)][(\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_h + \gamma_r) + \gamma_h\gamma_r]\} \end{aligned} \quad (\text{A.14})$$

A demonstração do teorema 3 será feita de forma numérica, devido a complexidade dos coeficientes.

Demonstração. Considerando $\gamma_s \leq f$, seja o seguinte conjunto de parâmetros:

Tabela 18 – Parâmetros do sistema de equações (3.10).

| | | | | | | | | |
|---------------------------|---|------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|
| μ [ano] ⁻¹ | p | q | γ_s [ano] ⁻¹ | γ_h [ano] ⁻¹ | γ_r [ano] ⁻¹ | f [ano] ⁻¹ | ϕ [ano] ⁻¹ | α [ano] ⁻¹ |
| 1/75,44 | 0 | 0,95 | 1/75,44 | 365/10 | 365/6 | 1/6 | 0,02 | 914 |

Aplicando a raiz factível no polinômio característico (1.9), teremos apenas uma raiz positiva para $R_v > 1$ e, assim, obtemos os seguintes autovalores, raízes do polinômio,

Tabela 19 – Raízes do polinômio (1.9).

| | | | |
|----------|-------------------|-------------------|---------|
| x_1 | x_2 | x_3 | x_4 |
| -97,4416 | -0,1603 + 2,8115i | -0,1603 - 2,8115i | -0,2114 |

O valor de $\bar{I} = 4 \times 10^{-4}$.

□

A.4 Prova do teorema 5.

Demonstração do teorema 5:

Demonstração. Consideremos a relação (1.11), mas com o termo $(\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq)^{-1}$ em evidência. Assim

$$B_1(\alpha^*) = \left(\frac{1}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq} \right) P(q),$$

com

$$\alpha^* = \frac{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}{\gamma_h} \left(\frac{\mu + f + \phi}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq} \right).$$

O parâmetro α^* depende de vários parâmetros, dentre estes q . Dessa forma, tomaremos o polinômio P em função de q . O termo $\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq > 0$ e se anula em $q^* = \frac{\mu + f + \phi}{\phi + \mu p} > 1$ logo, como $0 < q < 1$, não é possível esta parcela anular-se. O polinômio $P(q)$ é definido por:

$$P(q) = q^2 A_2 + q B_2 + C_2, \tag{A.15}$$

em que os coeficientes são dados por:

$$\begin{aligned} A_2 &= \frac{(\mu p + \phi) \{ \gamma_h [\gamma_r (\mu + \gamma_s + \phi) + (\mu + \phi) (\mu + \gamma_s)] + (\mu + \phi) (\mu + \gamma_r) (\mu + \gamma_s) \}}{\gamma_h (\mu + \gamma_s)} \\ B_2 &= - \frac{\{ p \mu (f + 2\mu) + [2f + (3 + p)\mu] \phi + 2\phi^2 \} [(\mu + \gamma_r) (\mu + \gamma_s) + \gamma_h (\mu + \gamma_s + \gamma_r)]}{\gamma_h (\mu + \gamma_s)} \\ &\quad - \frac{\gamma_r \gamma_s \gamma_h (p \mu + \phi)}{\gamma_h (\mu + \gamma_s)} \\ C_2 &= \frac{(f + \mu + \phi)^2 [\gamma_h (\mu + \gamma_r + \gamma_s) + (\mu + \gamma_r) (\mu + \gamma_s)]}{\gamma_h (\mu + \gamma_s)}. \end{aligned} \tag{A.16}$$

Os coeficientes (A.16) são $A_2 > 0$, $B_2 < 0$ e $C_2 > 0$. Logo, pela *Regra do Sinal de Descartes*, $P_1(q)$ tem duas raízes reais positivas, caso o discriminante seja positivo.

Para determinarmos a existência de $0 < q_{min} < q_{max} < 1$, o polinômio (A.15) deve possuir duas raízes positivas pertencentes no intervalo $(0, 1)$.

$P_1(1) > 0$, pois

$$P_1(1) = A_2 + B_2 + C_2 = \frac{(f + \mu)(f + \mu(1 - p))(\gamma_h(\mu + \gamma_r + \gamma_s) + (\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s))}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} > 0, \quad (\text{A.17})$$

então, podemos ter $0 < q_{min} < q_{max} < 1$ ou $0 < q_{min} < 1 < q_{max}$ ou $1 < q_{min} < q_{max}$. Entretanto, pela equação (A.17), podemos concluir que $0 < q_{min} < 1 < q_{max}$ não é possível. As raízes q_{min} e q_{max} são dadas por:

$$q_{min} = \frac{-B_2 - \sqrt{B_2^2 - 4A_2C_2}}{2A_2} \quad \text{e} \quad q_{max} = \frac{-B_2 + \sqrt{B_2^2 - 4A_2C_2}}{2A_2}. \quad (\text{A.18})$$

Segue que, se mostrarmos que a raiz menor nomeada q_{min} é menor que 1, teremos as duas raízes pertencentes ao intervalo $(0, 1)$.

Primeiro, vamos garantir as condições para $\Delta = \left(\frac{B_2}{2}\right)^2 - A_2C_2 > 0$. Então,

$$\left(\frac{B_2}{2}\right)^2 - A_2C_2 = f^2(H_1) + f(H_2) + H_3, \quad (\text{A.19})$$

com $H_1 = H_{11}H_{12}$ and $H_2 = H_{21}H_{23}$,

$$\begin{aligned} H_{11} &= \frac{-((\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h(\mu + \gamma_r + \gamma_s))}{\gamma_h^2(\mu + \gamma_s)^2} \\ H_{12} &= \mu(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s)[4\phi + (4 - p)p\mu] + \\ &\quad \gamma_h\{\mu(\mu + \gamma_s)[4\phi + (4 - p)p\mu] + \gamma_r[\mu(4\phi + (4 - p)p\mu) + 4\gamma_s(p\mu + \phi)]\} \\ H_{21} &= \frac{-2((\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h(\mu + \gamma_r + \gamma_s))}{\gamma_h^2(\mu + \gamma_s)^2} \\ H_{22} &= \mu\{2(2 - p)\mu^2p + [4 + (1 - p)p]\mu\phi + 2\phi^2\} \\ H_{23} &= H_{22}[(\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_r) + \gamma_h(\mu + \gamma_s) + \gamma_h\gamma_r] + \gamma_h\gamma_r\gamma_s(p\mu + \phi)[2\phi + (4 - p)\mu] \end{aligned}$$

e

$$H_3 = p^2T_1 + pT_2 + T_3, \quad (\text{A.20})$$

os quais $H_{11}H_{12} < 0$ e $H_{21}H_{23} < 0$. H_3 pode mudar de sinal de acordo com todos parâmetros, exceto q e f . Neste caso, temos que determinar condições para $H_3 > 0$, pois se $H_3 > 0$ há uma raiz positiva e outra negativa da equação (A.19). A raiz positiva é dada por,

$$f_1 = \frac{-H_{21}H_{23} + \sqrt{H_{21}^2H_{23}^2 - 4H_{11}H_{12}H_3}}{2H_{11}H_{12}}. \quad (\text{A.21})$$

Se não, teríamos duas raízes reais negativas. Temos que, $H_3 > 0$ para alguns valores de p . A raiz positiva para equação (A.20) é dada por:

$$p_1 = \frac{-T_2 + \sqrt{T_2^2 - 4T_1T_3}}{2T_1}. \quad (\text{A.22})$$

Então,

$$T_1 = \frac{\mu^2\{\gamma_h[(2\mu + \phi)(\mu + \gamma_s) + \gamma_r(2\mu + \phi + \gamma_s)] + (2\mu + \phi)(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s)\}^2}{\gamma_h^2(\mu + \gamma_s)^2}$$

$$T_2(\phi) = \phi^2 T_{21} + \phi T_{22} + T_{23}$$

$$T_3(\phi) = \phi^2 T_{31} + \phi T_{32}, \quad (\text{A.23})$$

com

$$T_{21} = \frac{2\mu(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)[\gamma_h\gamma_r + \gamma_h(\mu + \gamma_s) + (\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s)]}{\gamma_h^2(\mu + \gamma_s)}$$

$$T_{22} = \frac{2\mu(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)\gamma_r\gamma_s}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)} \quad (\text{A.24})$$

$$T_{23} = \frac{-4\mu(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)[\mu^2\gamma_h(\gamma_r + \mu + \gamma_s) + \mu^2(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s)]}{\gamma_h^2(\mu + \gamma_s)}.$$

Temos $T_{21} > 0$, $T_{22} > 0$ e $T_{23} < 0$. Logo, pelo critério de *Descartes*, existem duas raízes reais, uma positiva e outra negativa. A raiz positiva é nomeada ϕ_0 :

$$\phi_0 = \frac{-T_{22} + \sqrt{T_{22}^2 - 4T_{21}T_{23}}}{2T_{21}}. \quad (\text{A.25})$$

Para T_3 :

$$T_{31} = \frac{-(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r) \underbrace{[3\mu\gamma_h\gamma_r - \gamma_h\gamma_r\gamma_s + 3\mu\gamma_h(\mu + \gamma_s) + 3\mu(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s)]}_{F_1}}{\gamma_h^2(\mu + \gamma_s)}$$

$$T_{32} = \frac{-4(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)(\mu^2\gamma_h(\gamma_r + \mu + \gamma_s) + \mu^2(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s))}{\gamma_h^2(\mu + \gamma_s)}, \quad (\text{A.26})$$

$T_{32} < 0$ e T_{31} podem mudar de sinal. Aqui, supomos que $\gamma_h\gamma_r - 3\mu(\gamma_h + \gamma_r) - 3\mu^2 > 0$. As raízes de $T_3(\phi)$ são 0 e

$$\phi_1 = \frac{-4\mu^2[(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h(\mu + \gamma_r + \gamma_s)]}{3\mu(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h[\gamma_r(3\mu - \gamma_s) + 3\mu(\mu + \gamma_s)]}. \quad (\text{A.27})$$

Note que, se $\gamma_s \leq \mu$ então, $T_3(\phi) < 0$ e, portanto temos:

- se $\phi < \phi_1$, temos $T_3 < 0$, $T_2 > 0$ e, conseqüentemente, H_3 tem uma raiz real positiva p_1 ;
- se $\phi_1 < \phi$, temos $T_3 < 0$, $T_2 < 0$ e, conseqüentemente, H_3 tem uma raiz real positiva p_1 ;

Agora, considere

$$F_1(\gamma_s) = \gamma_s[\gamma_h\gamma_r - 3\mu(\gamma_h + \gamma_r) - 3\mu^2] - 3\mu^2\gamma_h - 3\mu\gamma_h\gamma_r - 3\mu^2(\mu + \gamma_r),$$

F_1 tem uma raiz real positiva:

$$\gamma_1 = \frac{3\mu(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}{\gamma_h\gamma_r - 3\mu(\gamma_r + \gamma_h) - 3\mu^2}. \quad (\text{A.28})$$

$\gamma_1 > \mu$, pois se considerarmos $\gamma_1 < \mu$

$$\begin{aligned} \frac{3\mu(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}{\gamma_h\gamma_r - 3\mu(\gamma_h + \gamma_r) - 3\mu^2} &< \mu \\ 3\mu(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r) &< \mu\gamma_h\gamma_r - 3\mu^2\gamma_r - 3\mu^2\gamma_h - 3\mu^3 \\ 6\mu^3 + 6\mu^2\gamma_h + 6\mu^2\gamma_r + 2\mu\gamma_h\gamma_r &< 0, \end{aligned} \quad (\text{A.29})$$

o qual é uma contradição, já que todos parâmetros são positivos. Então, $\gamma_1 > \mu$ e se $\mu < \gamma_s \leq \gamma_1$ e $\gamma_s < \mu$, a equação (A.23) é negativa. Entretanto, se $\gamma_s > \gamma_1$, temos $\phi_1 > 0$, equação (A.27). Além disso, $\phi_1 > \phi_0$ pois $T_2(\phi_1) < 0$,

$$\begin{aligned} T_2(\phi_1) &= \frac{-4\mu^3(\mu + \gamma_h)^2(\mu + \gamma_r)^2[(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h(\mu + \gamma_r + \gamma_s)] \times K}{\gamma_h^2\{3\mu(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h(\gamma_r(3\mu - \gamma_s) + 3\mu(\mu + \gamma_s))\}^2} < 0 \\ K &= \mu(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h[\gamma_r(\mu - \gamma_s) + \mu(\mu + \gamma_s)]. \end{aligned} \quad (\text{A.30})$$

Portanto, se $\gamma_s > \gamma_1$ obtemos três possibilidades:

- $\phi_0 < \phi < \phi_1 \Rightarrow T_2 > 0$ e $T_3 < 0$, temos uma raiz positiva para H_3 ;
- $\phi_0 < \phi_1 < \phi \Rightarrow T_2 > 0$ e $T_3 > 0$, não temos uma raiz positiva para H_3 , isto é, p não tem restrições;
- $\phi < \phi_0 < \phi_1 \Rightarrow T_2 < 0$ e $T_3 < 0$, temos uma raiz positiva para H_3 ;

Observação 1. $T_2 < 0$ e $T_3 > 0$ não é possível, pois $T_2 < 0 \Leftrightarrow 0 < \phi < \phi_0$ e $T_3 > 0 \Leftrightarrow 0 < \phi_1 < \phi$, entretanto $\phi_0 < \phi_1$ (se $\phi_1 > 0$).

□

Resumindo: se $\gamma_s < \gamma_1$, sempre há $p_1 > 0$ e os outros valores críticos para obter a bifurcação backward. Entretanto, quando $\gamma_s > \gamma_1$, obtemos um valor crítico para ϕ , $\phi_1 > \phi_0$ tal que, se $\phi > \phi_1$, p torna-se irrestrito, ou seja, $p_1 < 0$. Para escolhas corretas dos parâmetros relacionados com a vacinação obtemos a bifurcação backward.

A.5 Prova do teorema 6.

Para demonstrar o teorema 6, necessitaremos dos critérios de Routh-Hurwitz [48]. Antes, através de manipulações algébricas, obtemos $B_1 = B'_1$:

$$B_1 = (\mu + \phi + f)(1 - q) \frac{\gamma_h \gamma_r + \gamma_h(\mu + \gamma_s) + (\mu + \gamma_s)(\mu + \gamma_r)}{(\mu + \gamma_s)\gamma_h} + \alpha \left[\frac{1}{R_0} - (1 - q) \right] + q \frac{-\gamma_r \gamma_h (\gamma_s - f) + f(\mu + \gamma_r + \gamma_h)(\mu + \gamma_s)}{\gamma_h(\mu + \gamma_s)}$$

$$B'_1 = [\mu + \phi(1 - q) + f] \frac{\gamma_h \gamma_s + (\mu + \gamma_s + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}{(\mu + \gamma_s)\gamma_h} + \frac{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)(1 - q)}{\gamma_h} (1 - R_0). \quad (\text{A.31})$$

Utilizaremos B'_1 para provar os critérios de Routh-Hurwitz.

Demonstração do teorema 6:

Demonstração. Vamos, inicialmente, mostrar que o ponto $P_2 = (\bar{S}, \bar{V}, \bar{E}, \bar{I}_2, \bar{R})$ é instável. Para isso, considere o coeficiente independente do polinômio (A.13), D_3 :

$$D_3 = I^2 D_3^2 + I D_3^1. \quad (\text{A.32})$$

D_3 é um polinômio em I e seus coeficientes são múltiplos dos coeficientes A_1 e B'_1 do polinômio (1.4):

$$D_3^{22} = \frac{D_3^2}{\alpha \gamma_h (\mu + \gamma_s)} = 2A_1$$

$$D_3^{12} = \frac{D_3^1}{\alpha \gamma_h (\mu + \gamma_s)} = B'_1. \quad (\text{A.33})$$

Não há mudança nas raízes se considerarmos as coeficientes D_3^{22} e D_3^{12} . Logo, na região da bifurcação backward, os coeficientes $A_1 > 0$, $B'_1 < 0$ e $C_1 > 0$. Então, $D_3^{22} > 0$ e $D_3^{12} < 0$. As raízes do polinômio $A_1 I^2 + B'_1 I + C_1$ são dadas por: $I_1 = \frac{-B'_1 + \sqrt{B_1'^2 - 4A_1 C_1}}{2A_1}$ e $I_2 = \frac{-B'_1 - \sqrt{B_1'^2 - 4A_1 C_1}}{2A_1}$. Assim, se mostrarmos que a raiz de $D_3^{22} I^2 + D_3^{12} I$ está entre as duas raízes I_1 e I_2 , provaremos que o coeficiente D_3 é negativo para a raiz I_2 e positivo para raiz I_1 . Segue que a raiz não nula de $D_3^{22} I^2 + D_3^{12} I$ é dada por $\frac{-D_3^{12}}{D_3^{22}} = \frac{-B'_1}{2A_1}$. Segue que,

$$\frac{-B'_1 - \sqrt{B_1'^2 - 4A_1 C_1}}{2A_1} < \frac{-B'_1}{2A_1} < \frac{-B'_1 + \sqrt{B_1'^2 - 4A_1 C_1}}{2A_1}. \quad (\text{A.34})$$

Portanto, mostramos que para I_2 o coeficiente $D_3 < 0$ e para I_1 é positivo. Segue que o critério de Routh-Hurwitz não é satisfeito para I_2 e, conseqüentemente, P_2 é instável.

Para demonstrar que o ponto P_1 é localmente estável, devemos mostrar as seguintes condições aplicadas a I_1 :

- $A_3 > 0$, $B_3 > 0$, $C_3 > 0$ e $D_3 > 0$

- $A_3B_3 - C_3 > 0$
- $A_3B_3C_3 - A_3^2D_3 - C_3^2 > 0$.

Os coeficientes A_3 e B_3 são positivos, já que são compostos por termos apenas positivos [A.14](#). O coeficiente D_3 é positivo, da equação [\(A.34\)](#). Resta mostrar que o coeficiente C_3 é positivo. Para isso, basta ver que a parcela $1 - (1 - q)R_0 > 0$, para $\alpha^{ths} \leq \alpha \leq \alpha^*$. A parcela $1 - (1 - q)(1 - R_0)$ do coeficiente C_3 do polinômio [\(A.13\)](#) é positiva, pois $R_v(\alpha^{ths}) < R_v(\alpha) < R_v(\alpha^*) = 1$, já que $R_v(\alpha)$ é uma função crescente em α . Logo

$$R_0(\alpha^{ths}) < R_0(\alpha^*),$$

então, para α^* , equação [\(1.10\)](#)

$$R_0(\alpha^*) = \frac{\mu + f + \phi}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq},$$

assim, para $1 - (1 - q)R_0(\alpha^*)$

$$1 - (1 - q) \frac{\mu + f + \phi}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq} = \frac{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq - (1 - q)\mu - (1 - q)f - (1 - q)\phi}{\mu + f + \phi(1 - q) - \mu pq} = qf + q\mu(1 - p), \quad (\text{A.35})$$

como $0 \leq p \leq 1$, segue que $qf + q\mu(1 - p) > 0$, na equação [\(A.35\)](#). Como $0 < 1 - (1 - q)R_0(\alpha^*) < 1 - (1 - q)R_0(\alpha^{ths})$, segue que $1 - (1 - q)(1 - R_0) > 0$ para $\alpha^{ths} < \alpha < \alpha^*$. Portanto, a primeira condição está verificada.

A segunda condição, $A_3B_3 - C_3 > 0$, temos o polinômio $P_3I^3 + P_2I^2 + P_1I + P_0$:

$$P_3 = (1 - q)(2 - q)\alpha^3$$

$$P_2 = \alpha^2 \{ f(3 - 2q) + \mu(13(1 - q) + 3q^2) + \phi(3 - q)(1 - q) + (\gamma_r + \gamma_h)(3(1 - q) + q^2) + \gamma_s(2 - q)^2 \} - \underbrace{\frac{\alpha^2(1 - q)\gamma_r\gamma_h}{\mu + \gamma_s}}_{(i)}$$

$$P_1 = \alpha \{ f^2 + \mu^2[14(2 - q) + R_0(1 - q)] + 2\mu\phi[4(1 - q) + 3] + \phi^2(1 - q) + \gamma_h^2(2 - q) + f[\mu(6(1 - q) + 8) + \phi(2 - q)] + [2f(2 - q) + \mu\{7(2 - q) + R_0(1 - q)\} + 2\phi(2 - q) + \gamma_4(2 - q)](\gamma_r + \gamma_h) + 2\gamma_s\gamma_h(2 - q) + 2(2 - q)(f + 4\mu + \phi + \gamma_r)\gamma_s + \gamma_s^2(2 - q) \} + \underbrace{\alpha\gamma_r\gamma_hR_0(1 - q)}_{(ii)}$$

$$P_0 = (f + 3\mu + \phi + \gamma_h + \gamma_r)(f + 2\mu + \phi + \gamma_s)(3\mu + \gamma_h + \gamma_r + \gamma_s).$$

Neste polinômio, temos apenas um coeficiente negativo, (i) em P_2 . Dessa forma, devemos mostrar que a soma dos coeficientes em I_1 é positiva para provar a primeira condição.

Então vamos considerar, especificamente, os termos (i) e (ii), de P_2 e P_1 respectivamente. Como $I_1 < 1$, já que $1 = S + R + E + I + V$, vamos considerar:

$$-I_1^2 \left[\frac{\alpha^2(1-q)\gamma_r\gamma_h}{\mu + \gamma_s} \right] + I_1\alpha\gamma_h\gamma_r R_0(1-q),$$

como $R_0 = \frac{\alpha\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)} \Rightarrow \alpha\gamma_h\gamma_r(1-q)R_0 = \frac{\alpha^2\gamma_h^2\gamma_r(1-q)}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}$, então

$$\alpha^2\gamma_h\gamma_r I_1(1-q) \left[\frac{-I_1}{\mu + \gamma_s} + \frac{\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)} \right].$$

Temos que $I_1 = \frac{-B'_1 + \sqrt{B'_1 B'_1 - 4A_1 C_1}}{2A_1}$, como $A_1 > 0$, $-B'_1 > 0$ e $C_1 > 0$, obtemos a limitação $I_1 < \frac{-B'_1}{A_1} \Rightarrow -I_1 > \frac{B'_1}{A_1}$. Segue que,

$$\frac{-I_1}{\mu + \gamma_s} + \frac{\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)} > \frac{B'_1}{A_1(\mu + \gamma_s)} + \frac{\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)},$$

se $\frac{B'_1}{A_1(\mu + \gamma_s)} + \frac{\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)} > 0$, conseguiremos mostrar o primeiro critério. Fazendo as manipulações algébricas, obteremos de $\frac{B'_1}{A_1(\mu + \gamma_s)} + \frac{\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)}$:

$$\frac{1}{\alpha(\mu + \gamma_s)(1-q)[(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \gamma_h(\mu + \gamma_s + \gamma_r)]} [(\gamma_h\gamma_s + (\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_h + \gamma_s))(f + \mu + \phi) + (1-q)(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)(\mu + \gamma_s) + \left(\frac{\gamma_h}{(\mu + \gamma_h)(\mu + \gamma_r)} \right) (\alpha(\mu + \gamma_s)(1-q)(\mu + \gamma_r + \gamma_h)\gamma_s)] > 0. \tag{A.36}$$

Portanto, $A_3B_3 - C_3 > 0$. A última condição, $A_3B_3C_3 - A_3^2D_3 - C_3^2 > 0$, será demonstrada de forma numérica, já que os coeficientes são muito complicados. Assim, consideremos o conjunto numérico com base no teorema 5: os parâmetros α e q , estão

Tabela 20 – Parâmetros do para o critério $B_3C_3 - A_3D_3$.

| $\mu [ano]^{-1}$ | p | q | $\gamma_s [ano]^{-1}$ | $\gamma_h [ano]^{-1}$ | $\gamma_r [ano]^{-1}$ | f [ano] ⁻¹ | $\phi [ano]^{-1}$ | $\alpha [ano]^{-1}$ |
|------------------|------|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|
| 1/75,44 | 0,88 | 0,83 | 1/75,44 | 365/10 | 365/6 | 9×10^{-5} | 0,01 | $2,6493 \times 10^2$ |

contidos em um intervalo: $17,9348 \leq \alpha \leq 17,9349$ e $0,989486 \leq q \leq 0,995079$ respectivamente, ou seja, $\alpha^{ths} = 17,9348$, $\alpha^* = 17,9349$, $q_{min} = 0,989486$ e $q_{max} = 0,995079$. Tomaremos, para a prova, $\alpha = 17,43981$ e $q = 0,99$. As raízes são $I_1 = 0,2875 \times 10^{-5}$ e $I_2 = 0,0067 \times 10^{-5}$. Utilizaremos apenas a raiz I_1 , já que I_2 é instável. Segue que,

$$A_3B_3C_3 - A_3^2D_3 - C_3^2 = 1,78426 \times 10^5.$$

Portanto, o ponto $P_1 = (\bar{S}, \bar{V}, \bar{E}, \bar{I}_1, \bar{R})$ é local assintoticamente estável, segundo o conjunto de parâmetros dado pela tabela 20.

Para valores $R_v > 1$, temos apenas um ponto de equilíbrio, logo $P_1 = (\bar{S}, \bar{V}, \bar{E}, \bar{I}_1, \bar{R})$. Por conta da complexidade dos coeficientes, vamos fazer uma demonstração numérica de que, de fato, este ponto é local e assintoticamente estável. O conjunto utilizado de parâmetros é dado pela tabela 20, com $\alpha = 18$ e $q = 0,99$. Calculamos, assim, as raízes do polinômio característico (A.13). Temos que a raiz $I_1 = 0,1912 \times 10^{-4}$ e as raízes são: $x_1 = -9,74 \times 10^2$, $x_2 = -0,02499 + 0,08398i$, $x_3 = -0,02499 - 0,08398i$ e $x_4 = -1,15723 \times 10^{-3}$ com $I_1 = 4,38454 \times 10^{-6}$. Portanto, o ponto P_1 é local e assintoticamente estável.

□

B Apêndice B

Neste apêndice, apresentamos as tabelas dos dados dos tempos de erradicação, do Estimador de Máxima Verossimilhança e os parâmetros ajustados das distribuições consideradas do capítulo 3.

Tabela 21 – Intervalos de confiança de 95% para parâmetros α e β da dist. Gama.

| ϕ | α_{min} | α | α_{max} | β_{min} | β | β_{max} |
|---------------|----------------|----------|----------------|---------------|----------|---------------|
| 0 | 1,89 | 2,054 | 2,2282 | 465,8092 | 510,8487 | 560,2430 |
| $0,1\phi_c$ | 1,98 | 2,15 | 2,3319 | 381,3788 | 418,1507 | 458,4682 |
| $0,3\phi_c$ | 2,50 | 2,72 | 2,9533 | 254,2798 | 278,4963 | 305,0190 |
| $0,5\phi_c$ | 3,31 | 3,60 | 3,9164 | 163,8854 | 179,3267 | 196,2228 |
| $0,7\phi_c$ | 4,05 | 4,40 | 4,7905 | 115,2263 | 126,0214 | 137,8277 |
| $0,9\phi_c$ | 4,60 | 5,01 | 5,4558 | 93,8329 | 102,5973 | 112,1803 |
| ϕ_c | 4,7 | 5,11 | 5,5666 | 86,4787 | 94,5528 | 103,3807 |
| $1,1\phi_c$ | 5,32 | 5,79 | 6,3076 | 75,9657 | 83,0410 | 90,7753 |
| $1,3\phi_c$ | 5,38 | 5,86 | 6,3825 | 69,4663 | 75,9349 | 83,0058 |
| $1,5\phi_c$ | 5,89 | 6,42 | 6,9948 | 63,1990 | 69,0749 | 75,4971 |
| $2\phi_c$ | 6,53 | 7,11 | 7,7517 | 49,0607 | 53,6150 | 58,5921 |
| $2,3\phi_c$ | 7,91 | 8,62 | 9,3978 | 38,9911 | 42,6018 | 46,5468 |
| $2,5\phi_c$ | 7,49 | 8,16 | 8,8943 | 39,5229 | 43,1852 | 47,1868 |
| $3\phi_c$ | 8,67 | 9,45 | 10,3061 | 31,5217 | 34,4377 | 37,6235 |
| $5\phi_c$ | 9,71 | 10,58 | 11,5365 | 23,0946 | 25,2287 | 27,5600 |
| $6\phi_c$ | 11,81 | 12,87 | 14,0380 | 18,0712 | 19,7384 | 21,5595 |
| $7\phi_c$ | 12,25 | 13,36 | 14,5661 | 16,2953 | 17,7983 | 19,4399 |
| $8\phi_c$ | 12,01 | 13,09 | 14,2735 | 15,8596 | 17,3226 | 18,9206 |
| $9\phi_c$ | 13,99 | 15,26 | 16,6436 | 12,8551 | 14,0397 | 15,3335 |
| $10\phi_c$ | 13,93 | 15,19 | 16,5657 | 12,2827 | 13,4146 | 14,6508 |
| $50\phi_c$ | 22,62 | 24,68 | 26,9225 | 4,0419 | 4,4135 | 4,8193 |
| $100\phi_c$ | 26,09 | 28,47 | 31,0598 | 2,7217 | 2,9718 | 3,2449 |
| $150\phi_c$ | 26,40 | 28,8081 | 31,4313 | 2,2821 | 2,4918 | 2,7208 |
| $200\phi_c$ | 23,78 | 25,9459 | 28,3069 | 2,3043 | 2,5161 | 2,7474 |
| $300\phi_c$ | 23,74 | 25,9054 | 28,2627 | 2,0352 | 2,2223 | 2,4266 |
| $400\phi_c$ | 22,89 | 24,9763 | 27,2486 | 1,9756 | 2,1572 | 2,3555 |
| $500\phi_c$ | 23,30 | 25,4255 | 27,7389 | 1,8324 | 2,0008 | 2,1848 |
| $1.000\phi_c$ | 20,35 | 22,2044 | 24,2228 | 1,8524 | 2,0227 | 2,2088 |
| $2.000\phi_c$ | 17,19 | 18,7495 | 20,4514 | 2,0658 | 2,2559 | 2,4636 |

| | | | | | | |
|----------------|-------|---------|---------|--------|--------|--------|
| $3.000\phi_c$ | 16,58 | 18,0889 | 19,7303 | 2,1299 | 2,3260 | 2,5401 |
| $5.000\phi_c$ | 16,74 | 18,2554 | 19,9120 | 2,0589 | 2,2484 | 2,4554 |
| $6.000\phi_c$ | 16,45 | 17,9384 | 19,5660 | 2,0531 | 2,2421 | 2,4486 |
| $7.000\phi_c$ | 16,32 | 17,8065 | 19,4220 | 2,0915 | 2,2841 | 2,4944 |
| $9.000\phi_c$ | 16,41 | 17,9051 | 19,5297 | 2,0415 | 2,2295 | 2,4347 |
| $10.000\phi_c$ | 15,42 | 16,8172 | 18,3421 | 2,1873 | 2,3888 | 2,6088 |
| ∞ | 16,47 | 16,6143 | 16,7591 | 2,3716 | 2,3926 | 2,4137 |

Tabela 22 – Intervalos de confiança de 95% dos parâmetros μ e σ da dist. Lognormal.

| ϕ | μ_{min} | μ | μ_{max} | σ_{min} | σ | σ_{max} |
|-------------|-------------|--------|-------------|----------------|----------|----------------|
| 0 | 6,6461 | 6,6929 | 6,7398 | 0,7232 | 0,7548 | 0,7895 |
| $0,1\phi_c$ | 6,5054 | 6,5504 | 6,5954 | 0,6948 | 0,7252 | 0,7585 |
| $0,3\phi_c$ | 6,3947 | 6,4344 | 6,4742 | 0,6142 | 0,6411 | 0,6705 |
| $0,5\phi_c$ | 6,2907 | 6,3253 | 6,3598 | 0,5337 | 0,5571 | 0,5827 |
| $0,7\phi_c$ | 6,1690 | 6,2007 | 6,2324 | 0,4897 | 0,5112 | 0,5346 |
| $0,9\phi_c$ | 6,1103 | 6,1395 | 6,1688 | 0,4513 | 0,4711 | 0,4927 |
| ϕ_c | 6,0510 | 6,0800 | 6,1091 | 0,4490 | 0,4686 | 0,4901 |
| $1,1\phi_c$ | 6,0595 | 6,0870 | 6,1146 | 0,4258 | 0,4445 | 0,4648 |
| $1,3\phi_c$ | 5,9834 | 6,0104 | 6,0375 | 0,4180 | 0,4363 | 0,4563 |
| $1,5\phi_c$ | 5,9891 | 6,0150 | 6,0410 | 0,4007 | 0,4183 | 0,4375 |
| $2\phi_c$ | 5,8478 | 5,8722 | 5,8965 | 0,3763 | 0,3928 | 0,4108 |
| $2,3\phi_c$ | 5,8251 | 5,8473 | 5,8694 | 0,3416 | 0,3565 | 0,3729 |
| $2,5\phi_c$ | 5,7797 | 5,8025 | 5,8252 | 0,3511 | 0,3665 | 0,3833 |
| $3\phi_c$ | 5,7109 | 5,7319 | 5,7530 | 0,3249 | 0,3392 | 0,3547 |
| $5\phi_c$ | 5,5195 | 5,5392 | 5,5589 | 0,3046 | 0,3179 | 0,3325 |
| $6\phi_c$ | 5,4806 | 5,4985 | 5,5163 | 0,2761 | 0,2882 | 0,3014 |
| $7\phi_c$ | 5,4159 | 5,4333 | 5,4507 | 0,2689 | 0,2806 | 0,2935 |
| $8\phi_c$ | 5,3675 | 5,3852 | 5,4029 | 0,2732 | 0,2852 | 0,2983 |
| $9\phi_c$ | 5,3178 | 5,3341 | 5,3503 | 0,2510 | 0,2620 | 0,2740 |
| $10\phi_c$ | 5,2674 | 5,2837 | 5,3000 | 0,2514 | 0,2624 | 0,2745 |
| $50\phi_c$ | 4,6576 | 4,6702 | 4,6828 | 0,1946 | 0,2032 | 0,2125 |
| $100\phi_c$ | 4,4086 | 4,4203 | 4,4319 | 0,1799 | 0,1878 | 0,1964 |
| $150\phi_c$ | 4,2446 | 4,2562 | 4,2678 | 0,1791 | 0,1870 | 0,1955 |
| $200\phi_c$ | 4,1472 | 4,1593 | 4,1715 | 0,1877 | 0,1960 | 0,2050 |
| $300\phi_c$ | 4,0215 | 4,0336 | 4,0456 | 0,1864 | 0,1946 | 0,2035 |
| $400\phi_c$ | 3,9542 | 3,9666 | 3,9789 | 0,1909 | 0,1992 | 0,2084 |
| $500\phi_c$ | 3,8973 | 3,9095 | 3,9218 | 0,1893 | 0,1976 | 0,2067 |

| | | | | | | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| $1.000\phi_c$ | 3,7689 | 3,7821 | 3,7952 | 0,2032 | 0,2121 | 0,2219 |
| $2.000\phi_c$ | 3,7035 | 3,7178 | 3,7321 | 0,2203 | 0,2300 | 0,2405 |
| $3.000\phi_c$ | 3,6971 | 3,7115 | 3,7260 | 0,2228 | 0,2325 | 0,2432 |
| $5.000\phi_c$ | 3,6726 | 3,6871 | 3,7015 | 0,2226 | 0,2324 | 0,2430 |
| $6.000\phi_c$ | 3,6517 | 3,6662 | 3,6808 | 0,2243 | 0,2341 | 0,2449 |
| $7.000\phi_c$ | 3,6625 | 3,6772 | 3,6919 | 0,2265 | 0,2365 | 0,2473 |
| $9.000\phi_c$ | 3,6441 | 3,6587 | 3,6732 | 0,2246 | 0,2344 | 0,2452 |
| $10.000\phi_c$ | 3,6481 | 3,6632 | 3,6782 | 0,2325 | 0,2427 | 0,2538 |
| ∞ | 3,6507 | 3,6522 | 3,6537 | 0,2428 | 0,2438 | 0,2449 |

Tabela 23 – Intervalos de confiança de 95% dos parâmetros K e σ da dist. Gumbel generalizada.

| ϕ | K_{min} | K | K_{max} | σ_{min} | σ | σ_{max} |
|-------------|-----------|---------|-----------|----------------|----------|----------------|
| 0 | 0,1928 | 0,2602 | 0,3276 | 426,8923 | 454,0526 | 482,9408 |
| $0,1\phi_c$ | 0,2382 | 0,3080 | 0,3778 | 347,0379 | 369,8310 | 394,1210 |
| $0,3\phi_c$ | 0,1236 | 0,1810 | 0,2383 | 290,6980 | 307,7592 | 325,8218 |
| $0,5\phi_c$ | 0,0113 | 0,0613 | 0,1113 | 241,3547 | 254,4528 | 268,2617 |
| $0,7\phi_c$ | -0,0886 | -0,0489 | -0,0092 | 204,8603 | 215,2696 | 226,2079 |
| $0,9\phi_c$ | -0,1017 | -0,0543 | -0,0070 | 179,8293 | 189,2272 | 199,1162 |
| ϕ_c | -0,1073 | -0,0630 | -0,0186 | 168,2210 | 176,8384 | 185,8972 |
| $1,1\phi_c$ | -0,1749 | -0,1377 | -0,1006 | 164,9410 | 173,0846 | 181,6302 |
| $1,3\phi_c$ | -0,1314 | -0,0898 | -0,0481 | 148,1830 | 155,6480 | 163,4890 |
| $1,5\phi_c$ | -0,1639 | -0,1273 | -0,0908 | 145,1436 | 152,2624 | 159,7303 |
| $2\phi_c$ | -0,1573 | -0,1186 | -0,0800 | 118,5651 | 124,4632 | 130,6547 |
| $2,3\phi_c$ | -0,1985 | -0,1608 | -0,1231 | 106,8258 | 112,0506 | 117,5311 |
| $2,5\phi_c$ | -0,1545 | -0,1218 | -0,0891 | 103,7718 | 108,7704 | 114,0098 |
| $3\phi_c$ | -0,2277 | -0,1879 | -0,1481 | 91,7784 | 96,3212 | 101,0888 |
| $5\phi_c$ | -0,1940 | -0,1579 | -0,1217 | 70,7443 | 74,2098 | 77,8450 |
| $6\phi_c$ | -0,2035 | -0,1700 | -0,1366 | 62,0216 | 64,9772 | 68,0736 |
| $7\phi_c$ | -0,2104 | -0,1714 | -0,1324 | 56,7864 | 59,5856 | 62,5228 |
| $8\phi_c$ | -0,2168 | -0,1814 | -0,1459 | 55,1103 | 57,7706 | 60,5594 |
| $9\phi_c$ | -0,1835 | -0,1515 | -0,1194 | 48,0292 | 50,3219 | 52,7241 |
| $10\phi_c$ | -0,1926 | -0,1568 | -0,1209 | 45,6150 | 47,8130 | 50,1168 |
| $50\phi_c$ | -0,1573 | -0,1291 | -0,1009 | 19,1622 | 20,0726 | 21,0264 |
| $100\phi_c$ | -0,1439 | -0,1084 | -0,0728 | 13,5752 | 14,2304 | 14,9173 |
| $150\phi_c$ | -0,1590 | -0,1216 | -0,0842 | 11,5312 | 12,0950 | 12,6862 |
| $200\phi_c$ | -0,1143 | -0,0725 | -0,0307 | 10,5764 | 11,1059 | 11,6620 |
| $300\phi_c$ | -0,0539 | -0,0112 | 0,0316 | 8,8525 | 9,3047 | 9,7800 |

| | | | | | | |
|----------------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| $400\phi_c$ | -0,0886 | -0,0480 | -0,0074 | 8,7492 | 9,1889 | 9,6508 |
| $500\phi_c$ | -0,0959 | -0,0593 | -0,0228 | 8,2953 | 8,7028 | 9,1302 |
| $1.000\phi_c$ | -0,1088 | -0,0661 | -0,0235 | 7,8332 | 8,2297 | 8,6461 |
| $2.000\phi_c$ | -0,0620 | -0,0142 | 0,0336 | 7,6660 | 8,0682 | 8,4916 |
| $3.000\phi_c$ | -0,0233 | 0,0203 | 0,0639 | 7,5317 | 7,9232 | 8,3350 |
| $5.000\phi_c$ | -0,0408 | 0,0057 | 0,0522 | 7,4054 | 7,7928 | 8,2004 |
| $6.000\phi_c$ | -0,0401 | 0,0027 | 0,0455 | 7,3569 | 7,7354 | 8,1335 |
| $7.000\phi_c$ | -0,0730 | -0,0292 | 0,0146 | 7,6776 | 8,0717 | 8,4860 |
| $9.000\phi_c$ | -0,0398 | 0,0016 | 0,0430 | 7,3269 | 7,7027 | 8,0978 |
| $10.000\phi_c$ | -0,0519 | -0,0066 | 0,0386 | 7,6432 | 8,0395 | 8,4563 |
| ∞ | -0,0097 | -0,0054 | -0,0011 | 7,9604 | 7,9604 | 8,0404 |

Tabela 24 – Intervalos de confiança de 95% do parâmetro μ da dist. Gumbel generalizada.

| ϕ | μ_{min} | μ | μ_{max} |
|-------------|-------------|----------|-------------|
| 0 | 9,1185 | 652,7687 | 686,4189 |
| $0,1\phi_c$ | 525,9864 | 553,5247 | 581,0631 |
| $0,3\phi_c$ | 495,0445 | 517,1645 | 539,2846 |
| $0,5\phi_c$ | 464,6106 | 482,5858 | 500,5610 |
| $0,7\phi_c$ | 425,7363 | 440,5609 | 455,3854 |
| $0,9\phi_c$ | 400,6728 | 413,9596 | 427,2463 |
| ϕ_c | 379,1073 | 391,4191 | 403,7308 |
| $1,1\phi_c$ | 390,1867 | 402,0211 | 413,8554 |
| $1,3\phi_c$ | 357,0189 | 367,7783 | 378,5378 |
| $1,5\phi_c$ | 362,7741 | 373,1756 | 383,5770 |
| $2\phi_c$ | 314,1755 | 322,7147 | 331,2540 |
| $2,3\phi_c$ | 310,6578 | 318,3199 | 325,9821 |
| $2,5\phi_c$ | 294,7065 | 302,0762 | 309,4459 |
| $3\phi_c$ | 278,5792 | 285,1916 | 291,8039 |
| $5\phi_c$ | 229,2300 | 234,2878 | 239,3456 |
| $6\phi_c$ | 221,9769 | 226,3780 | 230,7792 |
| $7\phi_c$ | 207,9652 | 212,0501 | 216,1349 |
| $8\phi_c$ | 198,5084 | 202,4371 | 206,3658 |
| $9\phi_c$ | 188,7094 | 192,1120 | 195,5145 |
| $10\phi_c$ | 179,5297 | 182,7841 | 186,0385 |
| $50\phi_c$ | 98,3947 | 99,7414 | 101,0881 |
| $100\phi_c$ | 76,8643 | 77,8329 | 78,8016 |
| $150\phi_c$ | 65,3081 | 66,1352 | 66,9622 |

| | | | |
|----------------|---------|---------|---------|
| $200\phi_c$ | 58,8382 | 59,6049 | 60,3716 |
| $300\phi_c$ | 51,6554 | 52,2997 | 52,9441 |
| $400\phi_c$ | 48,3658 | 48,9991 | 49,6324 |
| $500\phi_c$ | 45,7689 | 46,3627 | 46,9565 |
| $1.000\phi_c$ | 40,0899 | 40,6599 | 41,2299 |
| $2.000\phi_c$ | 37,1596 | 37,7260 | 38,2924 |
| $3.000\phi_c$ | 36,7923 | 37,3423 | 37,8924 |
| $5.000\phi_c$ | 35,9416 | 36,4863 | 37,0311 |
| $6.000\phi_c$ | 35,2034 | 35,7395 | 36,2756 |
| $7.000\phi_c$ | 35,6661 | 36,2267 | 36,7873 |
| $9.000\phi_c$ | 34,9382 | 35,4703 | 36,0023 |
| $10.000\phi_c$ | 35,0116 | 35,5721 | 36,1326 |
| ∞ | 35,1192 | 35,1746 | 35,2300 |

Tabela 25 – Intervalos de confiança de 95% dos parâmetros α e β da dist. Weibull.

| ϕ | α_{min} | α | α_{max} | β_{min} | β | β_{max} |
|-------------|----------------|-----------|----------------|---------------|---------|---------------|
| 0 | 1113,7480 | 1164,9996 | 1218,6097 | 1,3921 | 1,4581 | 1,5271 |
| $0,1\phi_c$ | 957,2889 | 1000,7037 | 1046,0873 | 1,4136 | 1,4803 | 1,5502 |
| $0,3\phi_c$ | 819,8805 | 852,7602 | 886,9585 | 1,5954 | 1,6698 | 1,7475 |
| $0,5\phi_c$ | 707,0539 | 731,0976 | 755,9589 | 1,8743 | 1,9616 | 2,0530 |
| $0,7\phi_c$ | 609,1987 | 626,9964 | 645,3141 | 2,1699 | 2,2728 | 2,3805 |
| $0,9\phi_c$ | 565,4960 | 581,0203 | 596,9707 | 2,3089 | 2,4192 | 2,5347 |
| ϕ_c | 531,4856 | 545,9106 | 560,7272 | 2,3350 | 2,4462 | 2,5627 |
| $1,1\phi_c$ | 528,1829 | 541,0842 | 554,3006 | 2,5843 | 2,7095 | 2,8408 |
| $1,3\phi_c$ | 488,9059 | 501,2112 | 513,8262 | 2,5153 | 2,6350 | 2,7604 |
| $1,5\phi_c$ | 486,6319 | 498,1039 | 509,8464 | 2,6804 | 2,8083 | 2,9424 |
| $2\phi_c$ | 418,3244 | 427,8035 | 437,4975 | 2,7902 | 2,9232 | 3,0626 |
| $2,3\phi_c$ | 401,4948 | 409,6483 | 417,9675 | 3,1085 | 3,2570 | 3,4126 |
| $2,5\phi_c$ | 385,3853 | 393,6266 | 402,0443 | 2,9577 | 3,0958 | 3,2403 |
| $3\phi_c$ | 355,3847 | 362,1942 | 369,1341 | 3,2906 | 3,4494 | 3,6159 |
| $5\phi_c$ | 290,8082 | 296,1951 | 301,6817 | 3,4081 | 3,5700 | 3,7397 |
| $6\phi_c$ | 275,4798 | 280,1546 | 284,9087 | 3,7215 | 3,8957 | 4,0780 |
| $7\phi_c$ | 257,7577 | 262,0405 | 266,3945 | 3,7989 | 3,9789 | 4,1675 |
| $8\phi_c$ | 245,7853 | 249,8814 | 254,0458 | 3,7864 | 3,9652 | 4,1525 |
| $9\phi_c$ | 231,4653 | 235,1574 | 238,9084 | 3,9626 | 4,1451 | 4,3360 |
| $10\phi_c$ | 220,2476 | 223,7638 | 227,3362 | 3,9591 | 4,1432 | 4,3360 |
| $50\phi_c$ | 116,4214 | 117,9485 | 119,4956 | 4,8237 | 5,0400 | 5,2660 |

| | | | | | | |
|----------------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| $100\phi_c$ | 90,2026 | 91,3454 | 92,5027 | 5,0026 | 5,2249 | 5,4571 |
| $200\phi_c$ | 76,5098 | 77,4538 | 78,4094 | 5,1311 | 5,3619 | 5,6030 |
| $300\phi_c$ | 69,8054 | 70,7329 | 71,6728 | 4,7713 | 4,9857 | 5,2097 |
| $400\phi_c$ | 61,5747 | 62,4431 | 63,3238 | 4,5083 | 4,7035 | 4,9072 |
| $500\phi_c$ | 57,6463 | 58,4524 | 59,2698 | 4,5413 | 4,7395 | 4,9464 |
| $1.000\phi_c$ | 54,3911 | 55,1503 | 55,9201 | 4,5507 | 4,7473 | 4,9525 |
| $2.000\phi_c$ | 48,1894 | 48,8796 | 49,5797 | 4,4279 | 4,6262 | 4,8334 |
| $3.000\phi_c$ | 45,5868 | 46,3053 | 47,0352 | 4,0284 | 4,2088 | 4,3973 |
| $4.000\phi_c$ | 45,3533 | 46,1325 | 46,9252 | 3,7081 | 3,8650 | 4,0285 |
| $5.000\phi_c$ | 44,2717 | 44,9923 | 45,7246 | 3,9054 | 4,0785 | 4,2593 |
| $6.000\phi_c$ | 43,3700 | 44,1038 | 44,8500 | 3,7625 | 3,9242 | 4,0928 |
| $7.000\phi_c$ | 43,8650 | 44,5777 | 45,3020 | 3,9091 | 4,0820 | 4,2626 |
| $9.000\phi_c$ | 43,0052 | 43,7466 | 44,5009 | 3,6937 | 3,8476 | 4,0078 |
| $10.000\phi_c$ | 43,4035 | 44,1354 | 44,8796 | 3,7699 | 3,9372 | 4,1119 |
| ∞ | 43,6061 | 43,6808 | 43,7557 | 3,8273 | 3,8436 | 3,8600 |

Tabela 26 – Intervalos de confiança de 95% para os parâmetros μ e σ para dist. Gumbel.

| ϕ | μ_{min} | μ | μ_{max} | σ_{min} | σ | σ_{max} |
|-------------|-------------|-----------|-------------|----------------|-----------|----------------|
| 0 | 1409,3043 | 1482,5247 | 1555,7450 | 1069,7476 | 1110,0862 | 1151,9459 |
| $0,1\phi_c$ | 1201,5154 | 1264,1100 | 1326,7047 | 915,7894 | 949,7657 | 985,0025 |
| $0,3\phi_c$ | 983,6104 | 1029,2204 | 1074,8303 | 666,6705 | 691,8260 | 717,9306 |
| $0,5\phi_c$ | 806,6321 | 837,9405 | 869,2488 | 457,2462 | 474,8486 | 493,1285 |
| $0,7\phi_c$ | 666,6114 | 689,7881 | 712,9648 | 340,8095 | 352,9836 | 365,5927 |
| $0,9\phi_c$ | 616,4821 | 634,0344 | 651,5867 | 255,6434 | 266,2878 | 277,3754 |
| $1\phi_c$ | 578,4606 | 594,8212 | 611,1817 | 238,2846 | 248,1872 | 258,5013 |
| $1,1\phi_c$ | 565,5572 | 579,5615 | 593,5659 | 204,0792 | 212,7046 | 221,6947 |
| $1,3\phi_c$ | 525,8549 | 539,6588 | 553,4628 | 201,0989 | 209,4775 | 218,2051 |
| $1,5\phi_c$ | 518,7357 | 531,4800 | 544,2244 | 185,7317 | 193,4788 | 201,5491 |
| $2\phi_c$ | 443,6301 | 454,0775 | 464,5248 | 152,3126 | 158,6783 | 165,3099 |
| $2,3\phi_c$ | 421,3649 | 430,0488 | 438,7327 | 126,3584 | 131,8429 | 137,5655 |
| $2,5\phi_c$ | 406,0087 | 415,4136 | 424,8186 | 137,2381 | 142,8106 | 148,6094 |
| $3\phi_c$ | 371,1021 | 378,1648 | 385,2274 | 102,7111 | 107,2781 | 112,0483 |
| $5\phi_c$ | 302,6024 | 308,3610 | 314,1196 | 83,8702 | 87,4762 | 91,2372 |
| $6\phi_c$ | 284,9305 | 289,9470 | 294,9636 | 73,0217 | 76,1615 | 79,4363 |
| $7\phi_c$ | 266,2559 | 270,7581 | 275,2602 | 65,4932 | 68,3709 | 71,3750 |
| $8\phi_c$ | 253,9356 | 258,2682 | 262,6008 | 63,0467 | 65,7961 | 68,6654 |
| $9\phi_c$ | 238,3091 | 242,3579 | 246,4066 | 59,0122 | 61,4808 | 64,0526 |

| | | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|
| $10\phi_c$ | 226,9216 | 230,6850 | 234,4484 | 54,7593 | 57,1225 | 59,5876 |
| $50\phi_c$ | 118,5980 | 120,3011 | 122,0041 | 24,8928 | 25,8910 | 26,9293 |
| $100\phi_c$ | 91,8652 | 93,1169 | 94,3686 | 18,2283 | 18,9863 | 19,7758 |
| $200\phi_c$ | 77,8523 | 78,8728 | 79,8934 | 14,8588 | 15,4855 | 16,1386 |
| $300\phi_c$ | 71,2419 | 72,2482 | 73,2545 | 14,6407 | 15,2600 | 15,9055 |
| $400\phi_c$ | 62,9661 | 63,9557 | 64,9454 | 14,4243 | 15,0027 | 15,6043 |
| $500\phi_c$ | 58,8929 | 59,8136 | 60,7344 | 13,4432 | 13,9757 | 14,5292 |
| $1.000\phi_c$ | 55,5517 | 56,4300 | 57,3082 | 12,8295 | 13,3306 | 13,8513 |
| $2.000\phi_c$ | 49,3333 | 50,0948 | 50,8563 | 11,0875 | 11,5491 | 12,0300 |
| $3.000\phi_c$ | 46,8968 | 47,7005 | 48,5041 | 11,7062 | 12,1889 | 12,6915 |
| $4.000\phi_c$ | 46,8348 | 47,8034 | 48,7721 | 14,1686 | 14,6983 | 15,2478 |
| $5.000\phi_c$ | 45,6326 | 46,4509 | 47,2692 | 11,9196 | 12,4060 | 12,9123 |
| $6.000\phi_c$ | 44,7578 | 45,6448 | 46,5318 | 12,9617 | 13,4577 | 13,9728 |
| $7.000\phi_c$ | 45,1617 | 45,9877 | 46,8136 | 12,0607 | 12,5374 | 13,0329 |
| $9.000\phi_c$ | 44,2449 | 45,2414 | 46,2380 | 14,6800 | 15,1782 | 15,6933 |
| $10.000\phi_c$ | 44,8494 | 45,6823 | 46,5151 | 12,1256 | 12,6224 | 13,1396 |
| ∞ | 45,1268 | 45,2171 | 45,3074 | 13,6808 | 13,7309 | 13,7812 |

Tabela 27 – Intervalos de confiança de 95% para os parâmetros μ e λ da dist. Gaussiana inversa.

| ϕ | μ_{min} | μ | μ_{max} | λ_{min} | λ | λ_{max} |
|-------------|-------------|-----------|-------------|-----------------|-----------|-----------------|
| 0 | 992,8616 | 1049,1465 | 1105,4315 | 1277,6023 | 1400,3483 | 1523,0942 |
| $0,1\phi_c$ | 852,8918 | 898,5280 | 944,1642 | 1220,8086 | 1338,0981 | 1455,3875 |
| $0,3\phi_c$ | 723,6966 | 757,1012 | 790,5057 | 1363,0843 | 1494,0429 | 1625,0015 |
| $0,5\phi_c$ | 621,6537 | 645,7953 | 669,9370 | 1619,6569 | 1775,2658 | 1930,8747 |
| $0,7\phi_c$ | 535,9201 | 554,7655 | 573,6110 | 1684,9495 | 1846,8314 | 2008,7133 |
| $0,9\phi_c$ | 498,3350 | 514,1902 | 530,0454 | 1895,3947 | 2077,4951 | 2259,5956 |
| ϕ_c | 468,5794 | 483,4743 | 498,3691 | 1785,3304 | 1956,8564 | 2128,3825 |
| $1,1\phi_c$ | 466,9970 | 480,9882 | 494,9795 | 1992,3260 | 2183,7392 | 2375,1524 |
| $1,3\phi_c$ | 432,3696 | 445,0410 | 457,7125 | 1924,0578 | 2108,9121 | 2293,7664 |
| $1,5\phi_c$ | 431,5340 | 443,5849 | 455,6358 | 2106,5080 | 2308,8913 | 2511,2745 |
| $2\phi_c$ | 371,8205 | 381,4850 | 391,1496 | 2083,2346 | 2283,3818 | 2483,5291 |
| $2,3\phi_c$ | 358,9647 | 367,3683 | 375,7718 | 2460,6646 | 2697,0736 | 2933,4825 |
| $2,5\phi_c$ | 344,1664 | 352,4776 | 360,7888 | 2221,9925 | 2435,4709 | 2648,9494 |
| $3\phi_c$ | 318,5712 | 325,6239 | 332,6767 | 2432,7575 | 2666,4853 | 2900,2130 |
| $5\phi_c$ | 261,5884 | 266,9854 | 272,3824 | 2289,9701 | 2509,9795 | 2729,9889 |
| $6\phi_c$ | 249,4692 | 254,1179 | 258,7666 | 2661,4294 | 2917,1269 | 3172,8243 |
| $7\phi_c$ | 233,5329 | 237,7495 | 241,9661 | 2649,2028 | 2903,7256 | 3158,2484 |

| | | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| $8\phi_c$ | 222,6566 | 226,7523 | 230,8480 | 2435,9849 | 2670,0227 | 2904,0605 |
| $9\phi_c$ | 210,7208 | 214,2639 | 217,8070 | 2746,3147 | 3010,1675 | 3274,0203 |
| $10\phi_c$ | 200,3893 | 203,7656 | 207,1419 | 2601,2553 | 2851,1715 | 3101,0877 |
| $50\phi_c$ | 107,5302 | 108,9158 | 110,3015 | 2358,4348 | 2585,0220 | 2811,6091 |
| $100\phi_c$ | 83,6065 | 84,5998 | 85,5931 | 2150,9702 | 2357,6251 | 2564,2801 |
| $200\phi_c$ | 70,9457 | 71,7844 | 72,6232 | 1842,8448 | 2019,8966 | 2196,9483 |
| $300\phi_c$ | 64,4831 | 65,2833 | 66,0834 | 1523,1062 | 1669,4390 | 1815,7717 |
| $400\phi_c$ | 56,8684 | 57,5693 | 58,2701 | 1361,3564 | 1492,1490 | 1622,9417 |
| $500\phi_c$ | 53,2070 | 53,8788 | 54,5505 | 1214,9124 | 1331,6353 | 1448,3583 |
| $1.000\phi_c$ | 50,2426 | 50,8719 | 51,5012 | 1165,3246 | 1277,2835 | 1389,2423 |
| $2.000\phi_c$ | 44,3169 | 44,9137 | 45,5105 | 891,5624 | 977,2194 | 1062,8765 |
| $3.000\phi_c$ | 41,6867 | 42,2971 | 42,9075 | 711,8897 | 780,2847 | 848,6797 |
| $4.000\phi_c$ | 41,4591 | 42,0739 | 42,6887 | 690,6535 | 757,0082 | 823,3629 |
| $5.000\phi_c$ | 40,4473 | 41,0462 | 41,6451 | 675,8084 | 740,7369 | 805,6653 |
| $6.000\phi_c$ | 39,6286 | 40,2204 | 40,8122 | 651,1230 | 713,6797 | 776,2365 |
| $7.000\phi_c$ | 40,0672 | 40,6713 | 41,2753 | 646,2279 | 708,3144 | 770,4009 |
| $9.000\phi_c$ | 39,3310 | 39,9191 | 40,5072 | 644,5997 | 706,5297 | 768,4598 |
| $10.000\phi_c$ | 39,5595 | 40,1723 | 40,7852 | 605,0652 | 663,1970 | 721,3288 |
| ∞ | 39,6897 | 39,7507 | 39,8117 | 642,8009 | 648,6141 | 654,4273 |

Tabela com os valores dos quantis dos tempos de erradicação da distribuição Gama proveniente do ajuste em conjunto.

Tabela 28 – Quantis dos tempos de erradicação por meio da Distribuição Gama com parâmetros α^* e β^* .

| ϕ | Quant. 2,5% | Quant. 50% | Quant. 95% | Quant. 97,5% | Quant. 99% |
|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 | $1,1915499 \times 10^2$ | $7,9021277 \times 10^2$ | $2,1982951 \times 10^3$ | $2,5768652 \times 10^3$ | $3,0641736 \times 10^3$ |
| $0,1\phi_c$ | $1,2220594 \times 10^2$ | $6,8274752 \times 10^2$ | $1,7813343 \times 10^3$ | $2,0714829 \times 10^3$ | $2,4432894 \times 10^3$ |
| $0,3\phi_c$ | $1,4122163 \times 10^2$ | $6,0326123 \times 10^2$ | $1,4133424 \times 10^3$ | $1,6208131 \times 10^3$ | $1,8845500 \times 10^3$ |
| $0,5\phi_c$ | $1,5212672 \times 10^2$ | $5,5242412 \times 10^2$ | $1,2065654 \times 10^3$ | $1,3706704 \times 10^3$ | $1,5781273 \times 10^3$ |
| $0,7\phi_c$ | $1,5809455 \times 10^2$ | $5,1492372 \times 10^2$ | $1,0704324 \times 10^3$ | $1,2077358 \times 10^3$ | $1,3806065 \times 10^3$ |
| $0,9\phi_c$ | $1,6137650 \times 10^2$ | $4,8412989 \times 10^2$ | $9,6813762 \times 10^2$ | $1,0863584 \times 10^3$ | $1,2347144 \times 10^3$ |
| ϕ_c | $1,6231218 \times 10^2$ | $4,7080776 \times 10^2$ | $9,2630600 \times 10^2$ | $1,0370058 \times 10^3$ | $1,1757285 \times 10^3$ |
| $1,1\phi_c$ | $1,6290591 \times 10^2$ | $4,5859041 \times 10^2$ | $8,8914524 \times 10^2$ | $9,9330805 \times 10^2$ | $1,1236721 \times 10^3$ |
| $1,3\phi_c$ | $1,6332761 \times 10^2$ | $4,3688639 \times 10^2$ | $8,2580389 \times 10^2$ | $9,1914845 \times 10^2$ | $1,0357104 \times 10^3$ |
| $1,5\phi_c$ | $1,6303176 \times 10^2$ | $4,1810684 \times 10^2$ | $7,7358261 \times 10^2$ | $8,5832710 \times 10^2$ | $9,6394639 \times 10^2$ |
| $2\phi_c$ | $1,6059091 \times 10^2$ | $3,8057942 \times 10^2$ | $6,7574660 \times 10^2$ | $7,4519540 \times 10^2$ | $8,3142422 \times 10^2$ |

| | | | | | |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $2, 3\phi_c$ | $1,5851270 \times 10^2$ | $3,6233349 \times 10^2$ | $6,3104106 \times 10^2$ | $6,9387154 \times 10^2$ | $7,7174158 \times 10^2$ |
| $2, 5\phi_c$ | $1,5701232 \times 10^2$ | $3,5155928 \times 10^2$ | $6,0545331 \times 10^2$ | $6,6460459 \times 10^2$ | $7,3783685 \times 10^2$ |
| $3\phi_c$ | $1,5313821 \times 10^2$ | $3,2858600 \times 10^2$ | $5,5278526 \times 10^2$ | $6,0462039 \times 10^2$ | $6,6865069 \times 10^2$ |
| $5\phi_c$ | $1,3853324 \times 10^2$ | $2,6794717 \times 10^2$ | $4,2490657 \times 10^2$ | $4,6049194 \times 10^2$ | $5,0419353 \times 10^2$ |
| $6\phi_c$ | $1,3240085 \times 10^2$ | $2,4815219 \times 10^2$ | $3,8629763 \times 10^2$ | $4,1742321 \times 10^2$ | $4,5557609 \times 10^2$ |
| $7\phi_c$ | $1,2700161 \times 10^2$ | $2,3228378 \times 10^2$ | $3,5636092 \times 10^2$ | $3,8417921 \times 10^2$ | $4,1822712 \times 10^2$ |
| $8\phi_c$ | $1,2222860 \times 10^2$ | $2,1920688 \times 10^2$ | $3,3234001 \times 10^2$ | $3,5760275 \times 10^2$ | $3,8848490 \times 10^2$ |
| $9\phi_c$ | $1,1798315 \times 10^2$ | $2,0819810 \times 10^2$ | $3,1255833 \times 10^2$ | $3,3578393 \times 10^2$ | $3,6414665 \times 10^2$ |
| $10\phi_c$ | $1,1418204 \times 10^2$ | $1,9877152 \times 10^2$ | $2,9593153 \times 10^2$ | $3,1749312 \times 10^2$ | $3,4380076 \times 10^2$ |
| $50\phi_c$ | $6,4871059 \times 10$ | $1,0022447 \times 10^2$ | $1,3833260 \times 10^2$ | $1,4656968 \times 10^2$ | $1,5653790 \times 10^2$ |
| $100\phi_c$ | $5,1198799 \times 10$ | $7,8238086 \times 10$ | $1,0721162 \times 10^2$ | $1,1345834 \times 10^2$ | $1,2101186 \times 10^2$ |
| $150\phi_c$ | $4,5150012 \times 10$ | $6,9091658 \times 10$ | $9,4765486 \times 10$ | $1,0030260 \times 10^2$ | $1,0699874 \times 10^2$ |
| $200\phi_c$ | $4,1596220 \times 10$ | $6,3882118 \times 10$ | $8,7826897 \times 10$ | $9,2995403 \times 10$ | $9,9247433 \times 10$ |
| $300\phi_c$ | $3,7473427 \times 10$ | $5,7993461 \times 10$ | $8,0132592 \times 10$ | $8,4919828 \times 10$ | $9,0713890 \times 10$ |
| $400\phi_c$ | $3,5085381 \times 10$ | $5,4661072 \times 10$ | $7,5857547 \times 10$ | $8,0447981 \times 10$ | $8,6006531 \times 10$ |
| $500\phi_c$ | $3,3495227 \times 10$ | $5,2475353 \times 10$ | $7,3088796 \times 10$ | $7,7558663 \times 10$ | $8,2973386 \times 10$ |
| $1000\phi_c$ | $2,9733981 \times 10$ | $4,7418412 \times 10$ | $6,6809052 \times 10$ | $7,1030755 \times 10$ | $7,6151317 \times 10$ |
| $2000\phi_c$ | $2,7292328 \times 10$ | $4,4230788 \times 10$ | $6,2964100 \times 10$ | $6,7057415 \times 10$ | $7,2027842 \times 10$ |
| $3000\phi_c$ | $2,6290332 \times 10$ | $4,2948394 \times 10$ | $6,1450185 \times 10$ | $6,5500078 \times 10$ | $7,0420490 \times 10$ |
| $5000\phi_c$ | $2,5348739 \times 10$ | $4,1759696 \times 10$ | $6,0068728 \times 10$ | $6,4083862 \times 10$ | $6,8964854 \times 10$ |
| $6000\phi_c$ | $2,5081316 \times 10$ | $4,1425422 \times 10$ | $5,9684776 \times 10$ | $6,3691275 \times 10$ | $6,8562622 \times 10$ |
| $7000\phi_c$ | $2,4878687 \times 10$ | $4,1173241 \times 10$ | $5,9396631 \times 10$ | $6,3396997 \times 10$ | $6,8261552 \times 10$ |
| $9000\phi_c$ | $2,4589058 \times 10$ | $4,0814567 \times 10$ | $5,8989269 \times 10$ | $6,2981532 \times 10$ | $6,7837209 \times 10$ |
| $10000\phi_c$ | $2,4481094 \times 10$ | $4,0681442 \times 10$ | $5,8838872 \times 10$ | $6,2828329 \times 10$ | $6,7680966 \times 10$ |

Tabela 29 – Quantis empíricos dos tempos de erradicação para os 35 valores de ϕ .

| ϕ | Quant. 2,5% | Mediana | Média | Quant. 95% | Quant. 97,5% | Quant. 99% |
|--------------|-------------|----------|----------|------------|--------------|------------|
| 0 | 160,3915 | 811,4838 | 983,0178 | 2,423,7722 | 2,774,8879 | 3,417,3008 |
| $0, 1\phi_c$ | 161,5614 | 744,8195 | 893,2998 | 2,139,7291 | 2,483,3244 | 3,322,2129 |
| $0, 3\phi_c$ | 173,2012 | 629,9530 | 733,2296 | 1,731,1389 | 1,996,1666 | 2,456,6116 |
| $0, 5\phi_c$ | 156,8057 | 600,3251 | 634,6842 | 1,237,4536 | 1,378,1758 | 1,650,9685 |
| $0, 7\phi_c$ | 162,3531 | 528,0478 | 565,6067 | 1,090,7356 | 1,272,1402 | 1,434,2585 |
| $0, 9\phi_c$ | 148,8217 | 481,5973 | 507,3377 | 896,1437 | 1,020,7761 | 1,143,5850 |
| ϕ_c | 155,6724 | 472,7554 | 491,1340 | 855,1856 | 932,3285 | 1,038,5832 |
| $1, 1\phi_c$ | 154,4063 | 461,6212 | 478,9731 | 833,2725 | 886,9540 | 1,006,5721 |
| $1, 3\phi_c$ | 159,1622 | 445,7305 | 456,6625 | 799,7602 | 878,5222 | 967,2726 |
| $1, 5\phi_c$ | 140,2821 | 419,9348 | 429,4234 | 699,6376 | 787,1270 | 847,7007 |

| | | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| $2\phi_c$ | 146,6814 | 382,6409 | 389,1027 | 642,0503 | 708,8279 | 781,0486 |
| $2,3\phi_c$ | 134,8934 | 351,4643 | 358,7705 | 585,7731 | 626,5098 | 673,7274 |
| $2,5\phi_c$ | 132,1502 | 342,8745 | 349,1355 | 556,9151 | 600,6278 | 655,2462 |
| $3\phi_c$ | 131,7783 | 321,1747 | 327,4268 | 503,4993 | 553,1251 | 611,4530 |
| $5\phi_c$ | 126,0248 | 265,1821 | 270,7961 | 409,7122 | 436,0521 | 466,5438 |
| $6\phi_c$ | 128,0274 | 252,1698 | 253,2528 | 373,7795 | 403,8204 | 439,4064 |
| $7\phi_c$ | 118,6722 | 232,6003 | 238,0563 | 355,6496 | 384,9748 | 417,5495 |
| $8\phi_c$ | 118,1244 | 224,3865 | 225,4988 | 330,3143 | 354,6206 | 382,8663 |
| $9\phi_c$ | 110,7325 | 210,7860 | 214,1118 | 314,3449 | 345,0338 | 381,5144 |
| $10\phi_c$ | 115,2079 | 199,9860 | 204,4399 | 297,9990 | 314,4787 | 346,9929 |
| $50\phi_c$ | 70,8193 | 106,1144 | 108,8756 | 147,8927 | 157,5448 | 165,9601 |
| $100\phi_c$ | 57,9635 | 81,7563 | 84,0356 | 115,4831 | 122,9119 | 131,3037 |
| $150\phi_c$ | 49,5951 | 70,8214 | 71,9710 | 97,2551 | 103,5463 | 108,0121 |
| $200\phi_c$ | 43,9521 | 64,2944 | 66,0088 | 91,6389 | 98,2727 | 103,6101 |
| $300\phi_c$ | 38,9734 | 56,3330 | 57,6744 | 77,8361 | 84,8143 | 91,1775 |
| $400\phi_c$ | 36,5004 | 51,9247 | 53,5915 | 73,0549 | 76,9614 | 82,9787 |
| $500\phi_c$ | 34,4948 | 49,5340 | 51,1344 | 71,5594 | 77,7035 | 86,0438 |
| $1.000\phi_c$ | 29,0571 | 43,7050 | 45,0386 | 62,5793 | 67,0686 | 72,6213 |
| $2.000\phi_c$ | 27,5400 | 40,9899 | 42,6171 | 61,3635 | 68,6217 | 74,5911 |
| $3.000\phi_c$ | 26,7552 | 39,7386 | 41,3346 | 60,4077 | 65,4770 | 72,8485 |
| $5.000\phi_c$ | 25,5641 | 39,4953 | 40,9120 | 59,4848 | 62,5228 | 69,0555 |
| $6.000\phi_c$ | 24,9969 | 38,2338 | 39,9213 | 57,6684 | 61,5568 | 66,0949 |
| $7.000\phi_c$ | 24,8557 | 39,3081 | 40,7782 | 60,0958 | 64,1290 | 70,3401 |
| $9.000\phi_c$ | 25,3065 | 38,8967 | 40,2304 | 58,5835 | 63,8314 | 69,6154 |
| $10.000\phi_c$ | 25,1565 | 38,6490 | 40,4209 | 59,8036 | 65,9492 | 72,4546 |
| ∞ | 24,5776 | 38,0671 | 39,6779 | 58,4878 | 64,1428 | 71,5959 |

Tabela 30 – Intervalos de 95% de confiança para Média e Mediana, dos tempos de erradicação, das 1.000 simulações de Monte Carlo.

| ϕ | Lim. inf. | Média | Lim. sup. | Lim. inf. | Mediana | Lim. sup. |
|-------------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 0 | -386,9636 | 983,0178 | 2353 | 141,9523 | 160,3915 | 178,8308 |
| $0,1\phi_c$ | -328,5819 | 893,2998 | 2115,2 | 148,3491 | 161,5614 | 174,7737 |
| $0,3\phi_c$ | -196,9655 | 733,2296 | 1663,4 | 153,3781 | 173,2012 | 193,0243 |
| $0,5\phi_c$ | 1,7177 | 634,6842 | 1267,7 | 139,9446 | 156,8057 | 173,6668 |
| $0,7\phi_c$ | 8,1531 | 565,6067 | 1123,1 | 141,8600 | 162,3531 | 182,8462 |
| $0,9\phi_c$ | 71,8783 | 507,3377 | 942,8 | 131,5075 | 148,8217 | 166,1358 |
| ϕ_c | 92,7667 | 491,1340 | 889,5 | 142,0398 | 155,6724 | 169,3049 |

| | | | | | | |
|----------------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|
| 1, $1\phi_c$ | 96,6922 | 478,9731 | 861,25 | 144,9466 | 154,4063 | 163,8660 |
| 1, $3\phi_c$ | 93,0260 | 456,6625 | 820,3 | 143,2612 | 159,1622 | 175,0633 |
| 1, $5\phi_c$ | 107,6533 | 429,4234 | 751,19 | 124,2965 | 140,2821 | 156,2677 |
| $2\phi_c$ | 110,4845 | 389,1027 | 667,72 | 126,0231 | 146,6814 | 167,3397 |
| 2, $3\phi_c$ | 117,9510 | 358,7705 | 599,59 | 119,3886 | 134,8934 | 150,3983 |
| 2, $5\phi_c$ | 113,2203 | 349,1355 | 585,05 | 125,1180 | 132,1502 | 139,1824 |
| $3\phi_c$ | 115,6689 | 327,4268 | 539,18 | 120,4007 | 131,7783 | 143,1559 |
| $5\phi_c$ | 112,6323 | 270,7961 | 428,96 | 117,2260 | 126,0248 | 134,8236 |
| $6\phi_c$ | 117,0747 | 253,2528 | 389,43 | 120,2160 | 128,0274 | 135,8387 |
| $7\phi_c$ | 105,9061 | 238,0563 | 370,21 | 109,3866 | 118,6722 | 127,9577 |
| $8\phi_c$ | 105,6372 | 225,4988 | 345,36 | 110,5045 | 118,1244 | 125,7443 |
| $9\phi_c$ | 101,8709 | 214,1118 | 326,35 | 102,7684 | 110,7325 | 118,6966 |
| $10\phi_c$ | 101,9407 | 204,4399 | 306,94 | 110,7186 | 115,2079 | 119,6973 |
| $50\phi_c$ | 65,7034 | 108,8756 | 152,05 | 68,3892 | 70,8193 | 73,2495 |
| $100\phi_c$ | 51,8050 | 84,0356 | 116,27 | 56,1266 | 57,9635 | 59,8004 |
| $150\phi_c$ | 45,0705 | 71,9710 | 98.871 | 47,7735 | 49,5951 | 51,4168 |
| $200\phi_c$ | 39,8345 | 66,0088 | 92.183 | 42,8418 | 43,9521 | 45,0623 |
| $300\phi_c$ | 34,9787 | 57,6744 | 80,37 | 37,9427 | 38,9734 | 40,0040 |
| $400\phi_c$ | 32,7273 | 53,5915 | 74.456 | 35,0557 | 36,5004 | 37,9450 |
| $500\phi_c$ | 29,3388 | 51,1344 | 72,93 | 33,6423 | 34,4948 | 35,3473 |
| $1.000\phi_c$ | 25,8913 | 45,0386 | 64.186 | 28,0617 | 29,0571 | 30,0524 |
| $2.000\phi_c$ | 22,5707 | 42,6171 | 62.663 | 26,6797 | 27,5400 | 28,4003 |
| $3.000\phi_c$ | 21,2996 | 41,3346 | 61,37 | 25,7129 | 26,7552 | 27,7976 |
| $5.000\phi_c$ | 21,5664 | 40,9120 | 60.258 | 24,1893 | 25,5641 | 26,9389 |
| $6.000\phi_c$ | 21,1976 | 39,9213 | 58.645 | 24,0285 | 24,9969 | 25,9654 |
| $7.000\phi_c$ | 20,0002 | 40,7782 | 61.556 | 23,8823 | 24,8557 | 25,8291 |
| $9.000\phi_c$ | 20,5287 | 40,2304 | 59.932 | 24,3655 | 25,3065 | 26,2474 |
| $10.000\phi_c$ | 20,4268 | 40,4209 | 60.415 | 24,1372 | 25,1565 | 26,1758 |
| Infinito | 19,8131 | 39,6779 | 59,5427 | 2,45E+01 | 24,5776 | 24,6731 |

Tabela 31 – Intervalos de 95% de confiança para Quantil 2,5% e Quantil 97,5%, dos tempos de erradicação, das 1.000 simulações de Monte Carlo.

| ϕ | Lim. inf. | Quantil 2,5% | Lim. sup. | Lim. inf. | Quantil 97,5% | Lim. sup. |
|--------------|-----------|--------------|-----------|-----------|---------------|-----------|
| 0 | 771,3723 | 811,4838 | 851,5953 | 2267,8349 | 2423,7722 | 2579,7095 |
| 0, $1\phi_c$ | 703,0148 | 744,8195 | 786,6242 | 2008,6088 | 2139,7291 | 2270,8494 |
| 0, $3\phi_c$ | 600,6224 | 629,9530 | 659,2835 | 1605,8190 | 1731,1389 | 1856,4588 |
| 0, $5\phi_c$ | 573,9459 | 600,3251 | 626,7043 | 1172,9530 | 1237,4536 | 1301,9542 |

| | | | | | | |
|-----------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 0,7 ϕ_c | 510,6910 | 528,0478 | 545,4047 | 1019,8885 | 1090,7356 | 1161,5827 |
| 0,9 ϕ_c | 461,9289 | 481,5973 | 501,2658 | 851,1603 | 896,1437 | 941,1271 |
| ϕ_c | 454,5951 | 472,7554 | 490,9157 | 822,0820 | 855,1856 | 888,2892 |
| 1,1 ϕ_c | 446,9429 | 461,6212 | 476,2995 | 798,1016 | 833,2725 | 868,4434 |
| 1,3 ϕ_c | 431,1974 | 445,7305 | 460,2637 | 767,0105 | 799,7602 | 832,5098 |
| 1,5 ϕ_c | 406,8511 | 419,9348 | 433,0186 | 679,3446 | 699,6376 | 719,9307 |
| 2 ϕ_c | 370,9291 | 382,6409 | 394,3526 | 611,4315 | 642,0503 | 672,6690 |
| 2,3 ϕ_c | 344,4629 | 351,4643 | 358,4658 | 563,7889 | 585,7731 | 607,7573 |
| 2,5 ϕ_c | 333,1244 | 342,8745 | 352,6247 | 538,2041 | 556,9151 | 575,6261 |
| 3 ϕ_c | 313,5413 | 321,1747 | 328,8081 | 488,4802 | 503,4993 | 518,5183 |
| 5 ϕ_c | 260,1647 | 265,1821 | 270,1996 | 397,1070 | 409,7122 | 422,3174 |
| 6 ϕ_c | 246,3539 | 252,1698 | 257,9857 | 362,6955 | 373,7795 | 384,8634 |
| 7 ϕ_c | 227,0938 | 232,6003 | 238,1067 | 340,7162 | 355,6496 | 370,5830 |
| 8 ϕ_c | 220,5903 | 224,3865 | 228,1827 | 323,0856 | 330,3143 | 337,5429 |
| 9 ϕ_c | 206,6661 | 210,7860 | 214,9058 | 300,0944 | 314,3449 | 328,5955 |
| 10 ϕ_c | 195,6438 | 199,9860 | 204,3281 | 291,2374 | 297,9990 | 304,7606 |
| 50 ϕ_c | 104,6057 | 106,1144 | 107,6231 | 142,9628 | 147,8927 | 152,8225 |
| 100 ϕ_c | 80,3859 | 81,7563 | 83,1267 | 112,7151 | 115,4831 | 118,2510 |
| 150 ϕ_c | 69,6253 | 70,8214 | 72,0175 | 93,9979 | 97,2551 | 100,5123 |
| 200 ϕ_c | 63,4645 | 64,2944 | 65,1244 | 88,4935 | 91,6389 | 94,7843 |
| 300 ϕ_c | 55,5552 | 56,3330 | 57,1109 | 74,9628 | 77,8361 | 80,7095 |
| 400 ϕ_c | 51,1136 | 51,9247 | 52,7358 | 71,4464 | 73,0549 | 74,6634 |
| 500 ϕ_c | 48,7261 | 49,5340 | 50,3419 | 68,8672 | 71,5594 | 74,2517 |
| 1.000 ϕ_c | 42,8763 | 43,7050 | 44,5337 | 60,9304 | 62,5793 | 64,2282 |
| 2.000 ϕ_c | 40,3995 | 40,9899 | 41,5804 | 58,7838 | 61,3635 | 63,9432 |
| 3.000 ϕ_c | 38,9125 | 39,7386 | 40,5647 | 58,2357 | 60,4077 | 62,5797 |
| 5.000 ϕ_c | 38,9560 | 39,4953 | 40,0345 | 58,0822 | 59,4848 | 60,8874 |
| 6.000 ϕ_c | 37,5709 | 38,2338 | 38,8966 | 56,1627 | 57,6684 | 59,1741 |
| 7.000 ϕ_c | 38,4973 | 39,3081 | 40,1189 | 58,5042 | 60,0958 | 61,6873 |
| 9.000 ϕ_c | 38,0943 | 38,8967 | 39,6990 | 56,9125 | 58,5835 | 60,2545 |
| 10.000 ϕ_c | 38,0411 | 38,6490 | 39,2569 | 57,1534 | 59,8036 | 62,4539 |
| Infinito | 37,9921 | 38,0671 | 38,1422 | 58,2620 | 58,4878 | 58,7136 |

Tabela 32 – Intervalos de 95% de confiança para Quantil 95% e Quantil 99%, dos tempos de erradicação, das 1.000 simulações de Monte Carlo.

| ϕ | Lim. inf. | Quantil 2,5% | Lim. sup. | Lim. inf. | Quantil 97,5% | Lim. sup. |
|--------|-----------|--------------|-----------|-----------|---------------|-----------|
| 0 | 2465,7370 | 2774,8879 | 3084,0388 | 3138,8548 | 3417,3008 | 3695,7468 |

| | | | | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 0, 1 ϕ_c | 2198,5499 | 2483,3244 | 2768,0989 | 2906,0683 | 3322,2129 | 3738,3575 |
| 0, 3 ϕ_c | 1813,1719 | 1996,1666 | 2179,1613 | 2098,9451 | 2456,6116 | 2814,2781 |
| 0, 5 ϕ_c | 1250,3419 | 1378,1758 | 1506,0097 | 1512,2088 | 1650,9685 | 1789,7282 |
| 0, 7 ϕ_c | 1178,6276 | 1272,1402 | 1365,6528 | 1305,6017 | 1434,2585 | 1562,9153 |
| 0, 9 ϕ_c | 966,7613 | 1020,7761 | 1074,7910 | 1065,5579 | 1143,5850 | 1221,6121 |
| ϕ_c | 892,8734 | 932,3285 | 971,7836 | 962,0177 | 1038,5832 | 1115,1487 |
| 1, 1 ϕ_c | 848,5074 | 886,9540 | 925,4007 | 950,0770 | 1006,5721 | 1063,0672 |
| 1, 3 ϕ_c | 838,5533 | 878,5222 | 918,4910 | 900,2602 | 967,2726 | 1034,2850 |
| 1, 5 ϕ_c | 740,1648 | 787,1270 | 834,0893 | 776,4830 | 847,7007 | 918,9184 |
| 2 ϕ_c | 668,8597 | 708,8279 | 748,7962 | 734,9227 | 781,0486 | 827,1745 |
| 2, 3 ϕ_c | 603,4214 | 626,5098 | 649,5981 | 651,1836 | 673,7274 | 696,2712 |
| 2, 5 ϕ_c | 582,5833 | 600,6278 | 618,6722 | 602,9682 | 655,2462 | 707,5241 |
| 3 ϕ_c | 525,8829 | 553,1251 | 580,3672 | 572,7197 | 611,4530 | 650,1862 |
| 5 ϕ_c | 419,0387 | 436,0521 | 453,0655 | 441,6473 | 466,5438 | 491,4403 |
| 6 ϕ_c | 386,0402 | 403,8204 | 421,6006 | 416,7406 | 439,4064 | 462,0723 |
| 7 ϕ_c | 373,0719 | 384,9748 | 396,8776 | 395,1677 | 417,5495 | 439,9313 |
| 8 ϕ_c | 342,6789 | 354,6206 | 366,5624 | 362,9699 | 382,8663 | 402,7627 |
| 9 ϕ_c | 329,2656 | 345,0338 | 360,8021 | 367,7585 | 381,5144 | 395,2702 |
| 10 ϕ_c | 303,1120 | 314,4787 | 325,8454 | 328,6195 | 346,9929 | 365,3664 |
| 50 ϕ_c | 154,0628 | 157,5448 | 161,0268 | 160,4126 | 165,9601 | 171,5076 |
| 100 ϕ_c | 118,8654 | 122,9119 | 126,9584 | 127,1533 | 131,3037 | 135,4541 |
| 150 ϕ_c | 100,9298 | 103,5463 | 106,1627 | 104,8075 | 108,0121 | 111,2168 |
| 200 ϕ_c | 95,1129 | 98,2727 | 101,4324 | 98,8483 | 103,6101 | 108,3719 |
| 300 ϕ_c | 81,4989 | 84,8143 | 88,1297 | 82,8528 | 91,1775 | 99,5022 |
| 400 ϕ_c | 73,9177 | 76,9614 | 80,0051 | 78,2248 | 82,9787 | 87,7326 |
| 500 ϕ_c | 74,4520 | 77,7035 | 80,9549 | 80,5496 | 86,0438 | 91,5380 |
| 1.000 ϕ_c | 64,8973 | 67,0686 | 69,2400 | 70,3350 | 72,6213 | 74,9075 |
| 2.000 ϕ_c | 65,5948 | 68,6217 | 71,6487 | 67,8820 | 74,5911 | 81,3002 |
| 3.000 ϕ_c | 61,5567 | 65,4770 | 69,3973 | 69,8832 | 72,8485 | 75,8137 |
| 5.000 ϕ_c | 58,9700 | 62,5228 | 66,0756 | 64,9171 | 69,0555 | 73,1938 |
| 6.000 ϕ_c | 59,0463 | 61,5568 | 64,0673 | 62,3023 | 66,0949 | 69,8876 |
| 7.000 ϕ_c | 60,9403 | 64,1290 | 67,3176 | 63,6129 | 70,3401 | 77,0672 |
| 9.000 ϕ_c | 60,7586 | 63,8314 | 66,9042 | 62,0609 | 69,6154 | 77,1699 |
| 10.000 ϕ_c | 63,0075 | 65,9492 | 68,8909 | 68,7041 | 72,4546 | 76,2052 |
| Infinito | 63,7886 | 64,1428 | 64,4970 | 71,1488 | 71,5959 | 72,0431 |

C Apêndice C

Neste apêndice estão as tabelas referentes ao capítulo 4.

Tabela 33 – Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0$.

| ϕ | Gama | Lognormal | GEV. | Weibull | EV |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|
| 0 | 7.756,18 | 7.762,42 | 7.772,11 | 7.773,70 | 8.207,71 |
| $2,19 \times 10^{-5}$ | 7.669,31 | 7.673,57 | 7.680,02 | 7.690,19 | 8.113,06 |
| $7,00 \times 10^{-5}$ | 7.348,14 | 7.345,83 | 7.345,12 | 7.382,11 | 7.842,58 |
| $1,10 \times 10^{-4}$ | 7.099,59 | 7.097,33 | 7.093,08 | 7.142,90 | 7.560,80 |
| $1,50 \times 10^{-4}$ | 6.889,98 | 6.902,94 | 6.894,48 | 6.916,54 | 7.205,83 |
| $2,00 \times 10^{-4}$ | 6.761,77 | 6.786,25 | 6.763,70 | 6.779,11 | 7.038,85 |
| $2,20 \times 10^{-4}$ | 6.685,85 | 6.705,55 | 6.688,16 | 6.705,48 | 6.932,73 |
| $2,40 \times 10^{-4}$ | 6.592,00 | 6.619,36 | 6.590,67 | 6.603,93 | 6.810,09 |
| $2,80 \times 10^{-4}$ | 6.543,53 | 6.575,58 | 6.540,21 | 6.545,47 | 6.719,15 |
| $3,30 \times 10^{-4}$ | 6.430,99 | 6.455,13 | 6.430,33 | 6.444,44 | 6.634,71 |
| $4,40 \times 10^{-4}$ | 6.250,60 | 6.274,41 | 6.247,32 | 6.257,25 | 6.402,84 |
| $5,00 \times 10^{-4}$ | 6.136,26 | 6.158,74 | 6.133,10 | 6.145,47 | 6.291,66 |
| $5,50 \times 10^{-4}$ | 6.097,73 | 6.115,61 | 6.097,80 | 6.120,20 | 6.298,31 |
| $6,60 \times 10^{-4}$ | 5.962,90 | 5.984,74 | 5.957,37 | 5.970,78 | 6.094,96 |
| $8,80 \times 10^{-4}$ | 5.846,61 | 5.862,68 | 5.846,13 | 5.865,11 | 6.011,08 |
| $1,10 \times 10^{-3}$ | 5.700,01 | 5.729,68 | 5.686,35 | 5.694,52 | 5.795,40 |
| $1,31 \times 10^{-3}$ | 5.606,43 | 5.626,25 | 5.600,75 | 5.612,22 | 5.720,19 |
| $1,53 \times 10^{-3}$ | 5.512,61 | 5.528,56 | 5.512,69 | 5.538,39 | 5.685,90 |
| $1,75 \times 10^{-3}$ | 5.431,04 | 5.446,37 | 5.426,55 | 5.448,10 | 5.554,08 |
| $1,97 \times 10^{-3}$ | 5.326,04 | 5.338,21 | 5.326,07 | 5.355,29 | 5.480,14 |
| $2,19 \times 10^{-3}$ | 5.289,58 | 5.303,97 | 5.285,19 | 5.305,94 | 5.404,67 |
| $3,29 \times 10^{-3}$ | 5.020,22 | 5.030,15 | 5.019,66 | 5.055,24 | 5.162,92 |
| $4,38 \times 10^{-3}$ | 4.905,77 | 4.913,73 | 4.904,97 | 4.947,83 | 5.058,63 |
| $5,48 \times 10^{-3}$ | 4.767,70 | 4.770,59 | 4.767,96 | 4.818,38 | 4.930,02 |
| $6,57 \times 10^{-3}$ | 4.668,71 | 4.674,18 | 4.669,23 | 4.721,14 | 4.834,41 |
| $7,67 \times 10^{-3}$ | 4.571,02 | 4.571,37 | 4.570,79 | 4.634,74 | 4.750,96 |
| $8,76 \times 10^{-3}$ | 4.473,21 | 4.474,94 | 4.473,21 | 4.530,11 | 4.633,38 |
| $9,86 \times 10^{-3}$ | 4.467,45 | 4.466,19 | 4.466,61 | 4.537,01 | 4.665,50 |
| $1,10 \times 10^{-2}$ | 4.427,66 | 4.424,49 | 4.427,87 | 4.523,23 | 4.710,66 |
| $1,21 \times 10^{-2}$ | 4.388,19 | 4.383,65 | 4.384,00 | 4.471,03 | 4.608,80 |
| $1,31 \times 10^{-2}$ | 4.283,49 | 4.282,23 | 4.284,06 | 4.363,24 | 4.497,72 |

| | | | | | |
|-----------------------|----------|-----------------|-----------------|----------|----------|
| $1,42 \times 10^{-2}$ | 4.340,42 | 4.336,04 | 4.336,68 | 4.424,51 | 4.569,48 |
| $1,53 \times 10^{-2}$ | 4.287,00 | 4.284,44 | 4.285,65 | 4.368,25 | 4.518,86 |
| $1,64 \times 10^{-2}$ | 4.227,27 | 4.225,99 | 4.224,56 | 4.291,03 | 4.393,67 |
| $1,75 \times 10^{-2}$ | 4.162,49 | 4.161,10 | 4.160,38 | 4.233,37 | 4.340,11 |
| $1,86 \times 10^{-2}$ | 4.164,63 | 4.157,30 | 4.155,40 | 4.259,61 | 4.392,49 |
| $1,97 \times 10^{-2}$ | 4.155,10 | 4.150,93 | 4.150,21 | 4.231,74 | 4.347,42 |
| $2,08 \times 10^{-2}$ | 4.195,19 | 4.190,66 | 4.190,83 | 4.278,45 | 4.417,96 |
| $2,19 \times 10^{-2}$ | 4.075,31 | 4.072,58 | 4.073,07 | 4.157,06 | 4.279,01 |
| $3,29 \times 10^{-2}$ | 3.953,33 | 3.948,16 | 3.947,68 | 4.040,41 | 4.166,31 |
| $4,38 \times 10^{-2}$ | 3.837,08 | 3.830,97 | 3.829,42 | 3.925,03 | 4.047,62 |
| $5,48 \times 10^{-2}$ | 3.751,61 | 3.746,07 | 3.747,38 | 3.852,71 | 4.002,14 |
| $6,57 \times 10^{-2}$ | 3.736,92 | 3.726,64 | 3.724,30 | 3.854,88 | 4.029,99 |
| $7,67 \times 10^{-2}$ | 3.705,61 | 3.701,31 | 3.699,47 | 3.782,41 | 3.892,16 |
| $8,76 \times 10^{-2}$ | 3.658,88 | 3.647,08 | 3.640,35 | 3.770,58 | 3.927,22 |
| $9,86 \times 10^{-2}$ | 3.662,21 | 3.647,84 | 3.638,11 | 3.783,56 | 3.971,56 |
| $1,10 \times 10^{-1}$ | 3.638,89 | 3.626,18 | 3.619,50 | 3.753,27 | 3.910,86 |
| $1,20 \times 10^{-1}$ | 3.649,54 | 3.635,23 | 3.628,77 | 3.778,21 | 3.996,44 |
| $1,31 \times 10^{-1}$ | 3.629,10 | 3.616,48 | 3.611,28 | 3.746,27 | 3.939,90 |
| $1,42 \times 10^{-1}$ | 3.572,68 | 3.558,86 | 3.551,78 | 3.700,94 | 3.912,27 |
| $1,53 \times 10^{-1}$ | 3.607,25 | 3.593,74 | 3.586,97 | 3.721,06 | 3.892,00 |
| $1,64 \times 10^{-1}$ | 3.650,00 | 3.635,60 | 3.627,82 | 3.761,22 | 3.936,16 |
| $1,75 \times 10^{-1}$ | 3.554,59 | 3.537,08 | 3.520,70 | 3.679,95 | 3.845,31 |
| $1,86 \times 10^{-1}$ | 3.615,61 | 3.597,17 | 3.584,42 | 3.743,77 | 3.939,43 |
| $1,97 \times 10^{-1}$ | 3.536,26 | 3.520,60 | 3.509,02 | 3.660,70 | 3.845,69 |
| $2,08 \times 10^{-1}$ | 3.574,89 | 3.562,44 | 3.556,19 | 3.678,20 | 3.839,77 |
| $2,19 \times 10^{-1}$ | 3.598,20 | 3.589,55 | 3.588,50 | 3.697,62 | 3.871,39 |
| $4,38 \times 10^{-1}$ | 3.593,32 | 3.578,95 | 3.572,90 | 3.697,39 | 3.892,48 |
| $6,57 \times 10^{-1}$ | 3.589,38 | 3.573,60 | 3.566,47 | 3.697,49 | 3.889,80 |
| 1,1 | 3.609,09 | 3.593,56 | 3.587,32 | 3.713,47 | 3.912,92 |
| 1,31 | 3.591,14 | 3.571,78 | 3.563,22 | 3.716,55 | 3.971,05 |
| 1,53 | 3.572,06 | 3.555,20 | 3.548,47 | 3.687,03 | 3.914,19 |
| 1,97 | 3.558,14 | 3.541,70 | 3.534,23 | 3.670,31 | 3.873,89 |
| 2,19 | 3.529,25 | 3.515,50 | 3.509,46 | 3.627,65 | 3.806,61 |

Tabela 34 – Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0,2$.

| ϕ | Gama | Lognormal | GEV. | Weibull | EV |
|--------|-----------------|-----------|----------|----------|----------|
| 0 | 7.695,60 | 7.698,87 | 7.710,70 | 7.714,19 | 8.157,50 |

| | | | | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|
| 2×10^{-5} | 7.571,10 | 7.567,25 | 7.574,20 | 7.597,38 | 8.068,57 |
| 7×10^{-5} | 7.252,65 | 7.252,81 | 7.253,11 | 7.285,41 | 7.742,42 |
| $1,10 \times 10^{-4}$ | 7.034,18 | 7.044,39 | 7.036,60 | 7.068,69 | 7.538,13 |
| $1,50 \times 10^{-4}$ | 6.876,73 | 6.891,96 | 6.878,66 | 6.905,86 | 7.214,12 |
| $2,00 \times 10^{-4}$ | 6.722,30 | 6.748,59 | 6.727,06 | 6.731,28 | 6.960,26 |
| $2,20 \times 10^{-4}$ | 6.653,89 | 6.672,24 | 6.656,61 | 6.675,64 | 6.915,19 |
| $2,40 \times 10^{-4}$ | 6.599,55 | 6.628,83 | 6.598,65 | 6.602,90 | 6.779,93 |
| $2,80 \times 10^{-4}$ | 6.507,18 | 6.537,07 | 6.505,39 | 6.511,09 | 6.698,76 |
| $3,30 \times 10^{-4}$ | 6.403,50 | 6.434,80 | 6.398,51 | 6.405,65 | 6.570,51 |
| $4,40 \times 10^{-4}$ | 6.200,27 | 6.225,21 | 6.196,39 | 6.204,68 | 6.350,06 |
| $5,00 \times 10^{-4}$ | 6.200,49 | 6.230,97 | 6.193,84 | 6.204,47 | 6.356,08 |
| $5,50 \times 10^{-4}$ | 6.092,53 | 6.125,28 | 6.079,64 | 6.080,72 | 6.194,30 |
| $6,60 \times 10^{-4}$ | 6.025,70 | 6.059,80 | 6.011,04 | 6.011,51 | 6.121,35 |
| $8,80 \times 10^{-4}$ | 5.829,26 | 5.854,85 | 5.823,42 | 5.837,46 | 5.974,45 |
| $1,10 \times 10^{-3}$ | 5.691,62 | 5.721,56 | 5.677,51 | 5.687,66 | 5.789,92 |
| $1,31 \times 10^{-3}$ | 5.581,27 | 5.596,24 | 5.579,39 | 5.603,37 | 5.731,07 |
| $1,53 \times 10^{-3}$ | 5.455,98 | 5.471,57 | 5.455,92 | 5.482,89 | 5.621,56 |
| $1,75 \times 10^{-3}$ | 5.392,85 | 5.401,44 | 5.391,32 | 5.425,73 | 5.540,79 |
| $1,97 \times 10^{-3}$ | 5.334,26 | 5.344,52 | 5.333,94 | 5.364,77 | 5.485,18 |
| $2,19 \times 10^{-3}$ | 5.262,43 | 5.270,81 | 5.262,41 | 5.295,52 | 5.413,80 |
| $3,29 \times 10^{-3}$ | 5.016,23 | 5.019,50 | 5.015,83 | 5.064,41 | 5.181,15 |
| $4,38 \times 10^{-3}$ | 4.910,62 | 4.922,26 | 4.909,95 | 4.942,98 | 5.053,74 |
| $5,48 \times 10^{-3}$ | 4.755,10 | 4.757,09 | 4.756,77 | 4.821,82 | 4.967,22 |
| $6,57 \times 10^{-3}$ | 4.687,00 | 4.690,84 | 4.685,71 | 4.729,90 | 4.827,69 |
| $7,67 \times 10^{-3}$ | 4.599,28 | 4.599,79 | 4.599,29 | 4.666,14 | 4.792,71 |
| $8,76 \times 10^{-3}$ | 4.514,60 | 4.520,49 | 4.515,47 | 4.559,70 | 4.662,47 |
| $9,86 \times 10^{-3}$ | 4.462,21 | 4.468,24 | 4.463,22 | 4.507,26 | 4.612,56 |
| $1,10 \times 10^{-2}$ | 4.413,59 | 4.408,45 | 4.410,01 | 4.508,71 | 4.682,76 |
| $1,21 \times 10^{-2}$ | 4.381,11 | 4.384,74 | 4.383,61 | 4.443,63 | 4.568,10 |
| $1,31 \times 10^{-2}$ | 4.312,43 | 4.316,22 | 4.313,26 | 4.365,49 | 4.469,23 |
| $1,42 \times 10^{-2}$ | 4.285,67 | 4.281,62 | 4.282,60 | 4.372,23 | 4.508,93 |
| $1,53 \times 10^{-2}$ | 4.254,35 | 4.253,27 | 4.251,41 | 4.317,52 | 4.417,60 |
| $1,64 \times 10^{-2}$ | 4.212,06 | 4.209,70 | 4.210,82 | 4.292,53 | 4.428,96 |
| $1,75 \times 10^{-2}$ | 4.206,14 | 4.199,39 | 4.197,71 | 4.296,52 | 4.423,35 |
| $1,86 \times 10^{-2}$ | 4.179,14 | 4.179,20 | 4.178,81 | 4.245,76 | 4.360,14 |
| $1,97 \times 10^{-2}$ | 4.118,47 | 4.118,08 | 4.116,04 | 4.176,82 | 4.268,04 |
| $2,08 \times 10^{-2}$ | 4.125,05 | 4.124,27 | 4.126,29 | 4.204,41 | 4.342,91 |
| $2,19 \times 10^{-2}$ | 4.084,70 | 4.077,80 | 4.075,98 | 4.175,86 | 4.314,91 |
| $3,29 \times 10^{-2}$ | 3.934,15 | 3.930,34 | 3.930,04 | 4.014,33 | 4.136,58 |

| | | | | | |
|-----------------------|----------|----------|-----------------|----------|----------|
| $4,38 \times 10^{-2}$ | 3.860,54 | 3.849,92 | 3.844,84 | 3.968,97 | 4.116,88 |
| $5,48 \times 10^{-2}$ | 3.806,78 | 3.795,51 | 3.792,13 | 3.929,26 | 4.135,88 |
| $6,57 \times 10^{-2}$ | 3.697,78 | 3.688,18 | 3.685,15 | 3.810,26 | 3.956,38 |
| $7,67 \times 10^{-2}$ | 3.670,94 | 3.664,11 | 3.662,50 | 3.763,28 | 3.889,66 |
| $8,76 \times 10^{-2}$ | 3.678,06 | 3.657,54 | 3.637,37 | 3.826,50 | 4.019,88 |
| $9,86 \times 10^{-2}$ | 3.656,97 | 3.644,19 | 3.639,39 | 3.784,49 | 3.986,48 |
| $1,10 \times 10^{-1}$ | 3.629,73 | 3.617,06 | 3.610,15 | 3.749,19 | 3.943,85 |
| $1,20 \times 10^{-1}$ | 3.676,58 | 3.659,10 | 3.648,95 | 3.830,39 | 4.182,28 |
| $1,31 \times 10^{-1}$ | 3.637,67 | 3.617,69 | 3.598,13 | 3.776,89 | 3.985,51 |
| $1,42 \times 10^{-1}$ | 3.672,32 | 3.654,75 | 3.642,82 | 3.797,02 | 3.995,95 |
| $1,53 \times 10^{-1}$ | 3.614,21 | 3.592,13 | 3.573,62 | 3.765,68 | 3.993,08 |
| $1,64 \times 10^{-1}$ | 3.591,04 | 3.579,98 | 3.576,58 | 3.699,36 | 3.872,55 |
| $1,75 \times 10^{-1}$ | 3.598,53 | 3.590,44 | 3.588,79 | 3.688,77 | 3.836,06 |
| $1,86 \times 10^{-1}$ | 3.577,06 | 3.563,90 | 3.559,51 | 3.698,95 | 3.909,10 |
| $1,97 \times 10^{-1}$ | 3.578,92 | 3.561,88 | 3.552,62 | 3.715,48 | 3.951,09 |
| $2,08 \times 10^{-1}$ | 3.535,26 | 3.521,30 | 3.516,30 | 3.666,69 | 3.889,22 |
| $2,19 \times 10^{-1}$ | 3.561,48 | 3.549,94 | 3.545,46 | 3.666,41 | 3.849,56 |
| $4,38 \times 10^{-1}$ | 3.548,69 | 3.526,58 | 3.507,33 | 3.690,78 | 3.970,38 |
| $6,57 \times 10^{-1}$ | 3.572,52 | 3.555,42 | 3.546,51 | 3.691,29 | 3.943,27 |
| 1,1 | 3.530,20 | 3.517,85 | 3.513,76 | 3.632,17 | 3.824,88 |
| 1,31 | 3.588,70 | 3.570,62 | 3.559,57 | 3.696,24 | 3.892,81 |
| 1,53 | 3.545,67 | 3.529,99 | 3.524,42 | 3.662,80 | 3.877,63 |
| 1,97 | 3.494,20 | 3.483,11 | 3.479,16 | 3.586,29 | 3.747,71 |
| 2,19 | 3.526,63 | 3.504,55 | 3.492,01 | 3.689,52 | 4.098,46 |

Tabela 35 – Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0,5$.

| ϕ | Gama | Lognormal | GEV. | Weibull | EV |
|-----------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|----------|
| 0 | 7.622,76 | 7.637,28 | 7.644,77 | 7.635,93 | 8.067,27 |
| 2×10^{-5} | 7.475,39 | 7.479,00 | 7.486,72 | 7.496,44 | 7.978,49 |
| 7×10^{-5} | 7.151,50 | 7.163,38 | 7.161,49 | 7.175,52 | 7.622,60 |
| $1,10 \times 10^{-4}$ | 6.966,18 | 6.974,61 | 6.968,90 | 7.000,52 | 7.511,40 |
| $1,50 \times 10^{-4}$ | 6.847,54 | 6.871,45 | 6.853,65 | 6.863,73 | 7.165,13 |
| 2×10^{-4} | 6.667,99 | 6.693,00 | 6.670,54 | 6.681,99 | 6.911,96 |
| $2,20 \times 10^{-4}$ | 6.613,85 | 6.637,21 | 6.618,33 | 6.626,02 | 6.852,21 |
| $2,40 \times 10^{-4}$ | 6.606,82 | 6.642,01 | 6.606,46 | 6.604,84 | 6.799,43 |
| $2,80 \times 10^{-4}$ | 6.478,08 | 6.511,81 | 6.475,60 | 6.476,78 | 6.659,34 |
| $3,30 \times 10^{-4}$ | 6.397,05 | 6.424,08 | 6.396,63 | 6.402,55 | 6.583,17 |

| | | | | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|
| $4,40 \times 10^{-4}$ | 6.275,42 | 6.303,25 | 6.273,77 | 6.279,45 | 6.455,71 |
| $5,00 \times 10^{-4}$ | 6.154,96 | 6.184,19 | 6.149,48 | 6.149,76 | 6.290,56 |
| $5,50 \times 10^{-4}$ | 6.103,74 | 6.134,80 | 6.094,91 | 6.095,90 | 6.220,82 |
| $6,60 \times 10^{-4}$ | 6.021,62 | 6.051,87 | 6.014,87 | 6.022,53 | 6.171,03 |
| $8,80 \times 10^{-4}$ | 5.818,50 | 5.837,29 | 5.816,42 | 5.835,31 | 5.981,48 |
| $1,10 \times 10^{-3}$ | 5.701,53 | 5.725,89 | 5.694,19 | 5.707,29 | 5.827,48 |
| $1,31 \times 10^{-3}$ | 5.608,11 | 5.628,39 | 5.603,00 | 5.619,71 | 5.741,46 |
| $1,53 \times 10^{-3}$ | 5.509,12 | 5.533,29 | 5.499,81 | 5.506,39 | 5.606,57 |
| $1,75 \times 10^{-3}$ | 5.408,06 | 5.415,76 | 5.409,01 | 5.452,06 | 5.607,55 |
| $1,97 \times 10^{-3}$ | 5.363,07 | 5.381,14 | 5.360,07 | 5.380,28 | 5.503,12 |
| $2,19 \times 10^{-3}$ | 5.294,34 | 5.305,37 | 5.294,72 | 5.330,72 | 5.475,40 |
| $3,29 \times 10^{-3}$ | 5.083,04 | 5.096,10 | 5.080,63 | 5.107,81 | 5.216,12 |
| $4,38 \times 10^{-3}$ | 4.914,10 | 4.929,19 | 4.913,61 | 4.941,29 | 5.060,67 |
| $5,48 \times 10^{-3}$ | 4.770,07 | 4.775,53 | 4.770,74 | 4.819,02 | 4.937,44 |
| $6,57 \times 10^{-3}$ | 4.641,13 | 4.652,74 | 4.640,55 | 4.668,91 | 4.764,05 |
| $7,67 \times 10^{-3}$ | 4.612,80 | 4.622,26 | 4.612,85 | 4.647,86 | 4.752,35 |
| $8,76 \times 10^{-3}$ | 4.523,37 | 4.524,61 | 4.524,91 | 4.591,08 | 4.727,53 |
| $9,86 \times 10^{-3}$ | 4.506,75 | 4.508,68 | 4.508,95 | 4.573,26 | 4.718,93 |
| $1,10 \times 10^{-2}$ | 4.381,32 | 4.380,80 | 4.381,25 | 4.450,78 | 4.576,22 |
| $1,21 \times 10^{-2}$ | 4.357,83 | 4.358,37 | 4.357,48 | 4.417,25 | 4.528,90 |
| $1,31 \times 10^{-2}$ | 4.363,11 | 4.364,41 | 4.367,28 | 4.437,22 | 4.605,80 |
| $1,42 \times 10^{-2}$ | 4.307,43 | 4.307,92 | 4.307,78 | 4.373,32 | 4.497,98 |
| $1,53 \times 10^{-2}$ | 4.291,88 | 4.293,42 | 4.292,03 | 4.352,89 | 4.469,38 |
| $1,64 \times 10^{-2}$ | 4.227,70 | 4.224,61 | 4.226,08 | 4.309,23 | 4.456,02 |
| $1,75 \times 10^{-2}$ | 4.186,12 | 4.183,77 | 4.184,08 | 4.262,83 | 4.387,20 |
| $1,86 \times 10^{-2}$ | 4.143,14 | 4.138,51 | 4.137,37 | 4.223,27 | 4.340,32 |
| $1,97 \times 10^{-2}$ | 4.120,69 | 4.119,40 | 4.118,93 | 4.187,82 | 4.295,47 |
| $2,08 \times 10^{-2}$ | 4.139,90 | 4.135,86 | 4.137,34 | 4.229,40 | 4.391,58 |
| $2,19 \times 10^{-2}$ | 4.090,88 | 4.086,84 | 4.086,72 | 4.174,47 | 4.303,08 |
| $3,29 \times 10^{-2}$ | 3.954,11 | 3.945,24 | 3.942,99 | 4.059,16 | 4.218,41 |
| $4,38 \times 10^{-2}$ | 3.859,64 | 3.855,73 | 3.855,17 | 3.938,14 | 4.060,17 |
| $5,48 \times 10^{-2}$ | 3.816,94 | 3.808,86 | 3.807,95 | 3.918,99 | 4.091,21 |
| $6,57 \times 10^{-2}$ | 3.702,80 | 3.695,79 | 3.694,36 | 3.797,39 | 3.926,58 |
| $7,67 \times 10^{-2}$ | 3.696,55 | 3.686,45 | 3.682,55 | 3.802,36 | 3.949,92 |
| $8,76 \times 10^{-2}$ | 3.659,98 | 3.647,88 | 3.642,20 | 3.778,56 | 3.956,99 |
| $9,86 \times 10^{-2}$ | 3.637,19 | 3.620,74 | 3.609,08 | 3.776,38 | 3.990,66 |
| $1,10 \times 10^{-1}$ | 3.632,50 | 3.620,93 | 3.617,01 | 3.750,21 | 3.935,91 |
| $1,20 \times 10^{-1}$ | 3.656,29 | 3.644,17 | 3.638,55 | 3.763,85 | 3.930,68 |
| $1,31 \times 10^{-1}$ | 3.643,44 | 3.628,43 | 3.620,13 | 3.763,50 | 3.949,61 |

| | | | | | |
|-----------------------|----------|----------|-----------------|----------|----------|
| $1,42 \times 10^{-1}$ | 3.619,94 | 3.608,39 | 3.604,91 | 3.733,33 | 3.936,44 |
| $1,53 \times 10^{-1}$ | 3.636,32 | 3.619,37 | 3.610,31 | 3.764,58 | 3.966,84 |
| $1,64 \times 10^{-1}$ | 3.585,07 | 3.574,47 | 3.571,97 | 3.696,39 | 3.900,26 |
| $1,75 \times 10^{-1}$ | 3.607,31 | 3.597,35 | 3.594,81 | 3.705,57 | 3.875,18 |
| $1,86 \times 10^{-1}$ | 3.584,29 | 3.572,28 | 3.568,15 | 3.698,67 | 3.906,72 |
| $1,97 \times 10^{-1}$ | 3.552,82 | 3.543,62 | 3.540,53 | 3.645,64 | 3.791,65 |
| $2,08 \times 10^{-1}$ | 3.623,93 | 3.604,33 | 3.589,10 | 3.750,07 | 3.959,42 |
| $2,19 \times 10^{-1}$ | 3.638,55 | 3.620,56 | 3.609,67 | 3.758,83 | 3.960,78 |
| $4,38 \times 10^{-1}$ | 3.568,73 | 3.557,89 | 3.554,69 | 3.662,20 | 3.833,44 |
| $6,57 \times 10^{-1}$ | 3.580,61 | 3.567,01 | 3.560,84 | 3.677,11 | 3.870,35 |
| 1,1 | 3.624,46 | 3.604,32 | 3.592,62 | 3.739,98 | 3.972,91 |
| 1,31 | 3.598,16 | 3.582,08 | 3.575,83 | 3.706,14 | 3.908,68 |
| 1,53 | 3.566,64 | 3.545,74 | 3.537,26 | 3.706,33 | 3.988,49 |
| 1,97 | 3.560,04 | 3.547,03 | 3.543,23 | 3.658,34 | 3.844,87 |
| 2,19 | 3.575,09 | 3.558,51 | 3.550,82 | 3.682,93 | 3.880,03 |

Tabela 36 – Logaritmo da Máxima Verossimilhança para $\kappa = 0,7$.

| ϕ | Gama | Lognormal | GEV. | Weibull | EV |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| 0 | 7.548,13 | 7.547,58 | 7.558,71 | 7.569,17 | 8.064,29 |
| 2×10^{-5} | 7.383,70 | 7.386,61 | 7.393,28 | 7.407,47 | 7.925,23 |
| 7×10^{-5} | 7.108,71 | 7.121,69 | 7.120,66 | 7.129,65 | 7.525,63 |
| $1,10 \times 10^{-4}$ | 6.905,68 | 6.935,23 | 6.914,81 | 6.912,65 | 7.175,12 |
| $1,50 \times 10^{-4}$ | 6.778,38 | 6.798,20 | 6.785,38 | 6.794,61 | 7.048,35 |
| $2,00 \times 10^{-4}$ | 6.648,00 | 6.674,37 | 6.654,10 | 6.655,53 | 6.880,91 |
| $2,20 \times 10^{-4}$ | 6.623,74 | 6.654,48 | 6.627,37 | 6.626,59 | 6.827,13 |
| $2,40 \times 10^{-4}$ | 6.550,52 | 6.594,50 | 6.544,38 | 6.536,16 | 6.706,40 |
| $2,80 \times 10^{-4}$ | 6.454,48 | 6.481,93 | 6.456,30 | 6.463,00 | 6.667,23 |
| $3,30 \times 10^{-4}$ | 6.392,97 | 6.427,11 | 6.389,37 | 6.386,38 | 6.533,50 |
| $4,40 \times 10^{-4}$ | 6.240,95 | 6.272,91 | 6.234,82 | 6.232,75 | 6.369,17 |
| $5,00 \times 10^{-4}$ | 6.131,89 | 6.158,63 | 6.128,29 | 6.141,21 | 6.308,78 |
| $5,50 \times 10^{-4}$ | 6.118,06 | 6.152,12 | 6.109,12 | 6.116,16 | 6.261,38 |
| $6,60 \times 10^{-4}$ | 6.039,25 | 6.061,25 | 6.038,02 | 6.051,10 | 6.219,62 |
| $8,80 \times 10^{-4}$ | 5.872,54 | 5.901,85 | 5.864,19 | 5.871,19 | 6.001,17 |
| $1,10 \times 10^{-3}$ | 5.707,78 | 5.735,95 | 5.698,05 | 5.705,49 | 5.822,91 |
| $1,31 \times 10^{-3}$ | 5.612,81 | 5.634,93 | 5.610,53 | 5.627,75 | 5.783,91 |
| $1,53 \times 10^{-3}$ | 5.556,72 | 5.578,55 | 5.552,42 | 5.567,50 | 5.701,78 |
| $1,75 \times 10^{-3}$ | 5.453,89 | 5.474,67 | 5.447,83 | 5.456,93 | 5.567,24 |

| | | | | | |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|
| $1, 97 \times 10^{-3}$ | 5.391,56 | 5.409,40 | 5.387,46 | 5.407,47 | 5.527,52 |
| $2, 19 \times 10^{-3}$ | 5.331,54 | 5.352,14 | 5.325,49 | 5.337,29 | 5.446,22 |
| $3, 29 \times 10^{-3}$ | 5.067,02 | 5.078,31 | 5.064,54 | 5.093,82 | 5.201,56 |
| $4, 38 \times 10^{-3}$ | 4.879,90 | 4.890,94 | 4.880,45 | 4.908,29 | 5.017,70 |
| $5, 48 \times 10^{-3}$ | 4.798,49 | 4.805,48 | 4.799,59 | 4.845,68 | 4.973,72 |
| $6, 57 \times 10^{-3}$ | 4.635,12 | 4.647,81 | 4.634,29 | 4.654,71 | 4.746,27 |
| $7, 67 \times 10^{-3}$ | 4.648,14 | 4.656,08 | 4.648,07 | 4.681,21 | 4.787,96 |
| $8, 76 \times 10^{-3}$ | 4.586,42 | 4.595,73 | 4.586,73 | 4.619,19 | 4.727,73 |
| $9, 86 \times 10^{-3}$ | 4.523,47 | 4.526,86 | 4.525,98 | 4.583,33 | 4.726,79 |
| $1, 10 \times 10^{-2}$ | 4.425,60 | 4.424,42 | 4.425,13 | 4.498,14 | 4.642,66 |
| $1, 21 \times 10^{-2}$ | 4.387,05 | 4.387,27 | 4.385,75 | 4.446,73 | 4.558,27 |
| $1, 31 \times 10^{-2}$ | 4.337,91 | 4.338,23 | 4.339,52 | 4.409,80 | 4.558,17 |
| $1, 42 \times 10^{-2}$ | 4.320,27 | 4.318,59 | 4.319,28 | 4.389,85 | 4.522,19 |
| $1, 53 \times 10^{-2}$ | 4.271,73 | 4.273,95 | 4.274,34 | 4.336,86 | 4.472,91 |
| $1, 64 \times 10^{-2}$ | 4.246,58 | 4.241,06 | 4.241,27 | 4.334,83 | 4.482,32 |
| $1, 75 \times 10^{-2}$ | 4.178,76 | 4.176,33 | 4.176,05 | 4.251,16 | 4.366,11 |
| $1, 86 \times 10^{-2}$ | 4.194,37 | 4.190,50 | 4.190,34 | 4.272,02 | 4.401,83 |
| $1, 97 \times 10^{-2}$ | 4.187,96 | 4.184,21 | 4.184,44 | 4.264,56 | 4.399,96 |
| $2, 08 \times 10^{-2}$ | 4.146,39 | 4.146,22 | 4.148,23 | 4.222,32 | 4.367,31 |
| $2, 19 \times 10^{-2}$ | 4.110,69 | 4.105,16 | 4.104,49 | 4.196,06 | 4.325,04 |
| $3, 29 \times 10^{-2}$ | 3.946,69 | 3.940,07 | 3.938,75 | 4.036,79 | 4.173,31 |
| $4, 38 \times 10^{-2}$ | 3.825,81 | 3.816,43 | 3.812,57 | 3.930,42 | 4.074,45 |
| $5, 48 \times 10^{-2}$ | 3.771,51 | 3.767,43 | 3.767,20 | 3.852,04 | 3.974,97 |
| $6, 57 \times 10^{-2}$ | 3.733,34 | 3.723,76 | 3.720,51 | 3.837,15 | 3.982,55 |
| $7, 67 \times 10^{-2}$ | 3.709,31 | 3.695,61 | 3.687,84 | 3.830,08 | 4.003,48 |
| $8, 76 \times 10^{-2}$ | 3.664,98 | 3.655,55 | 3.653,09 | 3.770,31 | 3.921,97 |
| $9, 86 \times 10^{-2}$ | 3.682,56 | 3.667,79 | 3.655,70 | 3.791,99 | 3.943,97 |
| $1, 10 \times 10^{-1}$ | 3.694,45 | 3.682,57 | 3.678,12 | 3.802,75 | 3.986,19 |
| $1, 20 \times 10^{-1}$ | 3.652,92 | 3.641,68 | 3.636,93 | 3.756,42 | 3.921,31 |
| $1, 31 \times 10^{-1}$ | 3.664,72 | 3.648,23 | 3.637,60 | 3.784,24 | 3.973,45 |
| $1, 42 \times 10^{-1}$ | 3.631,97 | 3.616,36 | 3.607,13 | 3.751,04 | 3.936,08 |
| $1, 53 \times 10^{-1}$ | 3.617,91 | 3.608,79 | 3.607,57 | 3.719,35 | 3.892,65 |
| $1, 64 \times 10^{-1}$ | 3.613,52 | 3.602,73 | 3.600,50 | 3.722,54 | 3.918,57 |
| $1, 75 \times 10^{-1}$ | 3.608,15 | 3.593,00 | 3.582,20 | 3.714,62 | 3.881,19 |
| $1, 86 \times 10^{-1}$ | 3.563,20 | 3.549,50 | 3.542,23 | 3.676,83 | 3.863,27 |
| $1, 97 \times 10^{-1}$ | 3.603,74 | 3.584,75 | 3.569,65 | 3.729,15 | 3.928,02 |
| $2, 08 \times 10^{-1}$ | 3.585,70 | 3.574,46 | 3.570,85 | 3.688,14 | 3.863,49 |
| $2, 19 \times 10^{-1}$ | 3.574,77 | 3.563,66 | 3.558,85 | 3.669,11 | 3.826,23 |
| $4, 38 \times 10^{-1}$ | 3.608,44 | 3.590,68 | 3.582,60 | 3.728,70 | 3.966,40 |

| | | | | | |
|-----------------------|----------|----------|-----------------|----------|----------|
| $6,57 \times 10^{-1}$ | 3.607,58 | 3.592,73 | 3.586,27 | 3.705,91 | 3.886,61 |
| 1,1 | 3.559,51 | 3.541,52 | 3.533,33 | 3.679,26 | 3.894,20 |
| 1,31 | 3.538,20 | 3.529,65 | 3.528,48 | 3.626,35 | 3.797,25 |
| 1,53 | 3.550,86 | 3.532,74 | 3.524,37 | 3.669,75 | 3.898,31 |
| 1,97 | 3.534,01 | 3.520,35 | 3.515,42 | 3.634,43 | 3.819,62 |
| 2,19 | 3.521,74 | 3.504,92 | 3.497,29 | 3.640,54 | 3.865,89 |

Tabela 37 – Logaritmo da Máxima Verossimilhança para
 $\kappa = 1$.

| ϕ | Gama | Lognormal | GEV. | Weibull | EV |
|-----------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|----------|
| 0 | 7.353,77 | 7.362,85 | 7.371,29 | 7.371,16 | 7.857,33 |
| 2×10^{-5} | 7.275,23 | 7.286,13 | 7.288,37 | 7.295,74 | 7.812,11 |
| 7×10^{-5} | 7.009,31 | 7.029,58 | 7.023,69 | 7.023,86 | 7.400,50 |
| $1,10 \times 10^{-4}$ | 6.833,11 | 6.856,41 | 6.844,80 | 6.844,76 | 7.136,05 |
| $1,50 \times 10^{-4}$ | 6.771,95 | 6.796,72 | 6.782,31 | 6.785,36 | 7.112,77 |
| $2,00 \times 10^{-4}$ | 6.622,03 | 6.649,85 | 6.630,13 | 6.629,35 | 6.878,28 |
| $2,20 \times 10^{-4}$ | 6.571,02 | 6.614,78 | 6.568,07 | 6.564,39 | 6.772,43 |
| $2,40 \times 10^{-4}$ | 6.518,14 | 6.547,15 | 6.521,27 | 6.522,38 | 6.718,68 |
| $2,80 \times 10^{-4}$ | 6.480,27 | 6.513,11 | 6.482,41 | 6.477,46 | 6.653,85 |
| $3,30 \times 10^{-4}$ | 6.344,16 | 6.379,32 | 6.339,79 | 6.341,20 | 6.503,61 |
| $4,40 \times 10^{-4}$ | 6.242,59 | 6.278,00 | 6.237,28 | 6.233,92 | 6.380,94 |
| $5,00 \times 10^{-4}$ | 6.143,51 | 6.176,06 | 6.138,35 | 6.138,68 | 6.285,22 |
| $5,50 \times 10^{-4}$ | 6.090,34 | 6.125,31 | 6.081,56 | 6.078,84 | 6.215,16 |
| $6,60 \times 10^{-4}$ | 6.007,18 | 6.039,18 | 5.999,38 | 6.002,58 | 6.139,86 |
| $8,80 \times 10^{-4}$ | 5.871,56 | 5.901,93 | 5.863,26 | 5.867,13 | 5.997,11 |
| $1,10 \times 10^{-3}$ | 5.717,08 | 5.740,91 | 5.711,90 | 5.722,12 | 5.854,15 |
| $1,31 \times 10^{-3}$ | 5.647,41 | 5.675,06 | 5.639,72 | 5.642,41 | 5.765,74 |
| $1,53 \times 10^{-3}$ | 5.506,54 | 5.527,91 | 5.500,74 | 5.518,09 | 5.641,36 |
| $1,75 \times 10^{-3}$ | 5.466,00 | 5.490,16 | 5.458,37 | 5.465,17 | 5.577,78 |
| $1,97 \times 10^{-3}$ | 5.385,94 | 5.404,27 | 5.383,17 | 5.405,42 | 5.540,76 |
| $2,19 \times 10^{-3}$ | 5.313,81 | 5.332,41 | 5.311,53 | 5.333,76 | 5.471,36 |
| $3,29 \times 10^{-3}$ | 5.075,22 | 5.085,68 | 5.076,32 | 5.118,93 | 5.267,36 |
| $4,38 \times 10^{-3}$ | 4.953,23 | 4.965,99 | 4.952,20 | 4.979,81 | 5.099,70 |
| $5,48 \times 10^{-3}$ | 4.797,84 | 4.808,52 | 4.796,48 | 4.826,17 | 4.932,66 |
| $6,57 \times 10^{-3}$ | 4.668,22 | 4.677,51 | 4.668,00 | 4.703,94 | 4.810,96 |
| $7,67 \times 10^{-3}$ | 4.625,66 | 4.632,25 | 4.626,18 | 4.670,54 | 4.790,04 |
| $8,76 \times 10^{-3}$ | 4.573,89 | 4.582,46 | 4.573,86 | 4.608,58 | 4.716,56 |
| $9,86 \times 10^{-3}$ | 4.494,95 | 4.504,87 | 4.493,06 | 4.526,13 | 4.622,32 |

| | | | | | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|
| 1, 10 × 10 ⁻² | 4.409,37 | 4.413,05 | 4.412,16 | 4.471,76 | 4.607,91 |
| 1, 21 × 10 ⁻² | 4.382,57 | 4.386,95 | 4.384,42 | 4.441,69 | 4.570,84 |
| 1, 31 × 10 ⁻² | 4.336,71 | 4.341,20 | 4.336,45 | 4.382,79 | 4.486,01 |
| 1, 42 × 10 ⁻² | 4.298,79 | 4.301,73 | 4.300,85 | 4.355,34 | 4.479,01 |
| 1, 53 × 10 ⁻² | 4.293,16 | 4.293,99 | 4.292,94 | 4.352,53 | 4.470,92 |
| 1, 64 × 10 ⁻² | 4.199,70 | 4.200,10 | 4.199,96 | 4.266,25 | 4.384,92 |
| 1, 75 × 10 ⁻² | 4.212,24 | 4.210,52 | 4.210,05 | 4.281,90 | 4.403,27 |
| 1, 86 × 10 ⁻² | 4.217,60 | 4.215,87 | 4.215,22 | 4.289,28 | 4.418,39 |
| 1, 97 × 10 ⁻² | 4.161,66 | 4.157,23 | 4.157,94 | 4.252,93 | 4.401,98 |
| 2, 08 × 10 ⁻² | 4.161,76 | 4.156,88 | 4.158,15 | 4.252,80 | 4.413,86 |
| 2, 19 × 10 ⁻² | 4.108,83 | 4.103,95 | 4.104,80 | 4.197,10 | 4.349,70 |
| 3, 29 × 10 ⁻² | 3.947,32 | 3.945,09 | 3.945,57 | 4.027,34 | 4.152,63 |
| 4, 38 × 10 ⁻² | 3.861,52 | 3.856,54 | 3.855,98 | 3.944,23 | 4.070,97 |
| 5, 48 × 10 ⁻² | 3.792,75 | 3.779,43 | 3.772,54 | 3.914,78 | 4.089,66 |
| 6, 57 × 10 ⁻² | 3.753,37 | 3.744,52 | 3.741,71 | 3.851,99 | 3.996,07 |
| 7, 67 × 10 ⁻² | 3.697,98 | 3.689,42 | 3.688,36 | 3.805,40 | 3.985,08 |
| 8, 76 × 10 ⁻² | 3.695,29 | 3.682,08 | 3.678,32 | 3.823,20 | 4.034,19 |
| 9, 86 × 10 ⁻² | 3.674,04 | 3.664,10 | 3.661,30 | 3.779,48 | 3.974,08 |
| 1, 10 × 10 ⁻¹ | 3.636,28 | 3.622,90 | 3.620,48 | 3.773,50 | 4.010,34 |
| 1, 20 × 10 ⁻¹ | 3.664,96 | 3.651,96 | 3.647,89 | 3.786,59 | 4.011,02 |
| 1, 31 × 10 ⁻¹ | 3.646,46 | 3.630,47 | 3.622,06 | 3.778,29 | 4.004,60 |
| 1, 42 × 10 ⁻¹ | 3.636,22 | 3.619,59 | 3.604,98 | 3.748,11 | 3.907,28 |
| 1, 53 × 10 ⁻¹ | 3.645,52 | 3.625,79 | 3.610,04 | 3.775,88 | 3.984,68 |
| 1, 64 × 10 ⁻¹ | 3.571,49 | 3.555,31 | 3.545,68 | 3.703,18 | 3.918,80 |
| 1, 75 × 10 ⁻¹ | 3.621,42 | 3.611,61 | 3.608,97 | 3.717,06 | 3.879,47 |
| 1, 86 × 10 ⁻¹ | 3.640,25 | 3.630,23 | 3.627,29 | 3.731,42 | 3.891,25 |
| 1, 97 × 10 ⁻¹ | 3.610,11 | 3.588,81 | 3.570,54 | 3.748,43 | 3.979,25 |
| 2, 08 × 10 ⁻¹ | 3.591,59 | 3.580,34 | 3.576,66 | 3.694,24 | 3.873,71 |
| 2, 19 × 10 ⁻¹ | 3.576,83 | 3.562,34 | 3.553,64 | 3.683,92 | 3.857,22 |
| 4, 38 × 10 ⁻¹ | 3.578,03 | 3.562,80 | 3.555,39 | 3.684,92 | 3.868,54 |
| 6, 57 × 10 ⁻¹ | 3.563,55 | 3.551,10 | 3.546,21 | 3.654,76 | 3.822,01 |
| 1,10 | 3.569,51 | 3.551,57 | 3.542,93 | 3.687,92 | 3.915,40 |
| 1,31 | 3.534,59 | 3.524,56 | 3.522,00 | 3.623,28 | 3.784,51 |
| 1,53 | 3.554,91 | 3.538,86 | 3.532,62 | 3.666,49 | 3.879,50 |
| 1,97 | 3.564,48 | 3.540,84 | 3.522,19 | 3.696,38 | 3.948,41 |
| 2,19 | 3.594,29 | 3.574,22 | 3.563,48 | 3.714,39 | 3.958,71 |
