

Pablo Amauri Carvalho de Araujo e Souza

Modelagem Matemática de Controle Ótimo para Vacinação Contra a Gripe H1N1

Seropédica

13 de junho de 2016

Pablo Amauri Carvalho de Araujo e Souza

Modelagem Matemática de Controle Ótimo para Vacinação Contra a Gripe H1N1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional
PPGMMC

Orientador: Prof. Dra. Claudia Mazza Dias
Coorientador: Prof. Dr. Edilson Fernandes de Arruda

Seropédica
13 de junho de 2016

511.8
S729m
T

Souza, Pablo Amauri Carvalho de Araujo e, 1986-
Modelagem matemática de controle ótimo para
vacinação contra a gripe H1N1 / Pablo Amauri
Carvalho de Araujo e Souza. - 2016.
61 f.: il.

Orientador: Claudia Mazza Dias.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação
em Modelagem Matemática e Computacional, 2016.

Bibliografia: f. 59-61.

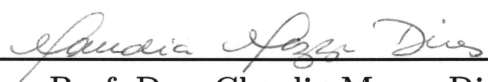
1. Modelos matemáticos - Teses. 2.
Epidemiologia - Modelos matemáticos - Teses. 3.
Influenza A (H1N1) - Vacinação - Modelos
matemáticos - Teses. 4. Teoria do controle -
Tese. 5. Otimização matemática - Teses. 6.
Diferenças finitas - Teses. I. Dias, Claudia
Mazza, 1969- II. Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em
Modelagem Matemática e Computacional. III.
Título.

Pablo Amauri Carvalho de Araujo e Souza

Modelagem Matemática de Controle Ótimo para Vacinação Contra a Gripe H1N1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre

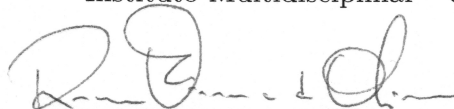
Seropédica, 13 de junho de 2016:



Prof. Dra. Claudia Mazza Dias
Orientadora
Instituto Multidisciplinar - UFRRJ



Prof. Dr. José Weberszpil
Instituto Multidisciplinar - UFRRJ



Prof. Dra. Rosane Ferreira de Oliveira
Instituto de Ciências Exatas - UFRRJ



Prof. Dra. Stefanella Boatto
Instituto de Matemática - UFRJ

Seropédica
13 de junho de 2016

Este trabalho é dedicado aos entes queridos que sempre acreditaram neste momento, mas não puderam presenciá-lo.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço ao Criador, Deus, cuja genialidade infinita deixou que nós, seres humanos descobrissemos aos poucos seus mistérios através do que conhecemos como Ciências.

Agradeço aqueles que me conhecem desde o berço, pelo zelo que tiveram comigo. Foram essenciais para o caminho até aqui. Obrigado pelo carinho.

Agradeço aos colegas de curso, pela união que nos envolveu nessa caminhada. Vocês são ímpares.

Agradeço aos amigos de longa data, que se preocupam e que detêm minha preocupação. Sempre estão em meu pensamento.

Agradeço a minha esposa e melhor amiga, Nivia, por não deixar caducar o sentido desta jornada, pegando em minha mão e olhando nos meus olhos, dizendo o que eu precisava ouvir todas as vezes que foram necessárias. Repleto de sentimentos te amei pela primeira vez e pleno de razão continuo a te amar.

Agradeço a Professora Claudia Mazza Dias pela atenção, compromisso e paciência durante a caminhada, mesmo com todos passos em falso que dei. Acredito agora ser mais que um aprendiz por vê-la mais que uma professora.

Agradeço ao Professor Edilson Fernandes de Arruda pelas soluções práticas e diretas. Muito obrigado pela confiança em mim creditada.

Agradeço ao grupo EMMA - Estudos em Modelagem Matemática, pelos momentos de conhecimento que me foi proporcionado.

Agradeço à UFRRJ por ser um reduto de elementos tão positivos para mim, como amigos e sabedoria, por todos esses anos.

Agradeço ao PPGMMC e seus mestres, pelos valiosos ensinamentos e exemplos.

Agradeço à CAPES por colaborar financeiramente com este estudo.

Muito obrigado a todos vocês.

...

*We'll weave these strands together, we'll splice a rope and tether,
And though we won't know whether, it's fair or stormy weather,*

We'll quit this quay,

And we'll cast this net of souls upon the sea.

Pick up your tools, we're not fools to be treated lightly,

We'll weld our souls to the bulkheads, secure them tightly,

We'll use the skills and the crafts that our fathers taught us,

We work with pride, not as slaves, no one ever bought us.

We'll weave a net of our dreams and our hopes between us,

We'll be the envy of that sorry bunch who'll wish they'd been us,

We'll form a web of steel, a structure that will not be broken,

We'll be the heroes of the day whenever tales are spoken.

...

(Show Some Respect - Sting)

Resumo

Este trabalho ressalta a importância da vacinação bem administrada como atividade profilática, tornando-a elemento chave da modelagem matemática do espalhamento da infecção pelo vírus Influenza H1N1 em uma população humana. O modelo conta com a teoria de Controle Ótimo para alcançar uma estratégia de vacinação, que equilibre a prevenção da infecção e seu próprio custo em uma população hipotética exposta ao vírus. As soluções numéricas dos sistemas de equações diferenciais ordinárias gerados pelo modelo ficam a cargo do Método das Diferenças Finitas, revelando a dinâmica populacional no período de tempo em que a vacina é distribuída, em distintas situações de exposição ao vírus e custo da vacinação.

Palavras-chave: Modelagem Matemática. Influenza H1N1. Vacinação. Controle Ótimo. Método das Diferenças Finitas.

Abstract

This work highlights the importance of well administrated vaccination as prophylactic activity, making it a key element of mathematical modeling about the spreading of an infection by Influenza H1N1 virus in a human population. The model counts with Optimal Control theory to achieve a vaccination strategy that balance infection's prevention and your own cost in a hypothetical population exposed to a virus. The numerical solutions of ordinary differential equations systems generated by model is given via Finite Difference Method, that reveals the populational dynamics during the time while the vaccine is distributed, in various different situations of virus exposition and vaccination cost.

Keywords: Mathematical Modeling. Influenza H1N1. Vaccination. Optimal Control. Finite Differences Method.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Representação de nucleocapsídeo icosaédrico	26
Figura 2 – Representação de nucleocapsídeo helicoidal	27
Figura 3 – Representação de nucleocapsídeo complexo	28
Figura 4 – Diagrama do Modelo SIR	32
Figura 5 – Diagrama do Modelo SEIR	33
Figura 6 – Diagrama do Modelo SEIRS	35
Figura 7 – Diagrama do Modelo SVEIRS	36
Figura 8 – Diagrama do Modelo Proposto	38
Figura 9 – Diagrama simplificado de sistema de controle.	43
Figura 10 – Gráficos de solução do Experimento 1.	52
Figura 11 – Gráficos de solução do Experimento 2.	53
Figura 12 – Gráficos de solução do Experimento 3.	54
Figura 13 – Gráficos de solução do Experimento 4.	55

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros gerais de simulação	51
Tabela 2 – Referências do Experimento 1	52
Tabela 3 – Referências do Experimento 2	53
Tabela 4 – Referências do Experimento 3	54
Tabela 5 – Referências do Experimento 4	55

Lista de símbolos

β	Taxa de infecção
γ	Taxa de recuperação
k	Taxa de transição entre exposição e infecção
α	Crescimento populacional via natalidade e migração
μ	Taxa de mortalidade natural da população
π	Taxa de ressuscetibilidade
δ	Taxa de mortalidade devida a infecção
ϕ	Taxa de vacinação (Modelo SVEIRS)
ρ	Taxa de eficiência da vacina (Modelo SVEIRS)
u	Estratégia de vacinação
c	Custo da vacinação

Sumário

	Introdução	23
1	ASPECTOS BIOLÓGICOS	25
1.1	Virologia	25
1.1.1	Estrutura Viral	26
1.2	<i>Influenzavirus</i>	28
1.3	Vacinação contra o <i>Influenzavirus</i>	30
2	MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS	31
2.1	Modelo SIR	31
2.2	Modelo SEIR	33
2.3	Modelo SEIRS	34
2.4	Modelo SVEIRS	35
2.5	O Modelo Proposto	37
2.5.1	Pontos de Equilíbrio	38
3	A DINÂMICA DE CONTROLE E SUA SOLUÇÃO NUMÉRICA	43
3.1	Teoria de Controle e Controle Ótimo	43
3.2	Princípio Máximo de Pontryagin	44
3.3	Solução Numérica	47
3.3.1	Método das Diferenças Finitas (MDF)	48
4	EXPERIMENTOS	51
5	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	59

Introdução

Em 2009 o planeta Terra conheceu a primeira pandemia de influenza do século XXI. Tratava-se do vírus influenza A, subtipo H1N1, que alcançou 207 países e causou pelo menos 8768 óbitos (CARNEIRO et al., 2010). Além de histeria, a pandemia também aumentou o interesse das comunidades científicas que não lidavam exatamente com aspectos biológicos, entre elas a comunidade matemática. Exemplos de interesse da comunidade matemática em modelar a dinâmica da infecção por H1N1 em uma população são trabalhos como (BARTHÉLEMY et al., 2005), (COLIZZA et al., 2007), (TIZZONI et al., 2012), (JARDIM et al., 2014), (NAVARRO-ROBLES et al., 2012) e (ZHOU; GUO, 2012). Modelos matemáticos, além de proporcionar a melhor compreensão dos fenômenos modelados, podem se desdobrar em técnicas de apoio à decisão. É exatamente neste ponto em que este trabalho se ancora. Auxiliar a tomada de decisão estratégica para uma medida profilática, vacinação, que desempenhe papel preventivo da propagação viral em uma população, com o menor custo financeiro possível.

Modelos matemáticos voltados para dinâmicas de epidemias, ou apenas *Modelos Epidemiológicos*, começaram a ser estudados na primeira metade do século XX, através do primordial modelo SIR (KERMACK; MCKENDRICK, 1927). E então os modelos epidemiológicos passaram a evoluir, assimilando mais informações ao longo do tempo, recebendo outras denominações como SEIR, SIRS, SVEIR e outras, dependendo dos compartimentos que organizam a dinâmica populacional.

Este trabalho utiliza informações coletadas em outros modelos epidemiológicos, incorporadas ao modelo aqui proposto. A formulação do modelo também envolve organização em compartimentos, como o modelo SIR, e sua interpretação matemática fornecida por um sistema de Equações Diferenciais Ordinárias Não-Lineares. Além disso, o sistema de EDOs está acoplado a um funcional de minimização, necessário para que a estratégia ótima de vacinação seja encontrada, utilizando a teoria de Controle Ótimo, mais precisamente o Princípio Máximo de Pontryagin. A aplicação do princípio aumenta o tamanho do problema inicial, pois a sua solução necessita que um outro sistema de EDOs seja solucionado antes do sistema inicial. O processo de chegar até a melhor estratégia é iterativo e muito longo, fator que propicia a utilização do Método das Diferenças Finitas para solucionar os sistemas de EDOs e conduzir a estratégia de vacinação ao seu desempenho ótimo.

Este Trabalho é organizado como segue:

O capítulo 1, **Aspectos Biológicos**, apresenta a virologia básica de forma sucinta, mostrando propriedades e estruturas dos vírus em geral; definindo nomenclatura do *Influenzavirus*, suas proteínas primordiais e seu ciclo viral. Além disso, o capítulo conta

com informações sobre a vacinação contra o influenza e seu processo de confecção.

O capítulo 2, **Modelos Epidemiológicos**, introduz o *Modelo SIR* e outros modelos derivados do primeiro, ilustrando evolução dessa espécie de modelos ao leitor, construindo informação necessária para compreensão do modelo que se propõe neste texto, que começa a ser apresentado no final do capítulo, juntamente com a obtenção de seus pontos de equilíbrio em função dos seus parâmetros, sem que a vacinação seja ministrada.

No capítulo 3, **Dinâmica de Controle e sua solução numérica**, termina de apresentar o modelo proposto após breve explicação sobre a Teoria de Controle e Controle Ótimo, conhecimento essencial para a compreensão do funcional de minimização associado ao sistema de EDOs. O Princípio Máximo de Pontryagin é aplicado ao problema de minimização, gerando um novo sistema de EDOs, chamado Sistema Adjunto. Ainda neste capítulo é mostrada a formulação do Método das Diferenças Finitas para cada um dos sistemas resolvidos numericamente.

O capítulo 4, **Experimentos**, mostra resultados de quatro simulações que variam entre si em exposição inicial ao vírus e custo da vacinação, além de compará-las quantitativamente.

Por último, na **Conclusão**, o capítulo 5 comenta o avanço que este trabalho proporciona em relação ao que já foi realizado na temática e aponta o que evidentemente deve ser levado em conta em aprimoramentos futuros do modelo.

1 Aspectos Biológicos

Este primeiro capítulo trata de uma apresentação das personagens do trabalho: Vírus *Influenza* (ou *Influenzavirus*) e Vacinação. A partir de agora serão mostrados aspectos biológicos destes dois conceitos de extrema importância para a realização deste trabalho.

1.1 Virologia

Antes de apresentar o vírus *Influenza* é necessário definir o que é um vírus a partir de suas propriedades, sem a preocupação de pormenorizar, levando em conta que muitos detalhes não são necessários para a compreensão do texto como todo.

Distante das controvérsias da comunidade científica a respeito do vírus ser ou não um ser vivo, as propriedades dos vírus são fatos indiscutíveis que os distinguem de outros microrganismos. Uma delas está relacionada ao seu tamanho, podendo variar de 10 a 300 nm, sendo considerados os menores microrganismos existentes, sendo enxergados apenas através de microscópios eletrônicos. Em comparação com bactérias (que podem ser identificadas por microscópios óticos), os vírus são em média de 10 a 15 vezes menores (MOLINARO et al., 2012).

Outra propriedade é que um vírus pode ser definido como *Parasita intracelular obrigatório*, ou seja, o vírus não realiza nenhuma atividade metabólica fora de células hospedeiras (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2008).

Uma terceira propriedade é referente ao genoma viral. Os vírus podem apresentar ou DNA (do inglês *deoxyribonucleic acid*) ou RNA (do inglês *ribonucleic acid*), exceto o *Mimivírus* que apresenta ambos ácidos nucleicos (SCOLA et al., 2003). O ácido nucleico contém os genes responsáveis pelas informações genéticas que codificam as proteínas com composição química muito bem definidas, causando respostas imunológicas específicas. O mecanismo de replicação viral favorece frequentes mutações, burlando o sistema imune, pois o mesmo produz respostas muito específicas e que não se adaptam às possíveis mutações. Mais detalhes sobre a replicação viral serão tratados ainda neste capítulo.

Propriedades físico-químicas dos vírus os tornam capazes de causar infecção através de receptores específicos presentes nas membranas das células hospedeiras. Essa afinidade entre o vírus e a célula hospedeira, denominada *tropismo viral* (CANN et al., 1993), propiciando a ação do vírus. Por exemplo, o vírus HIV (do inglês *Human immunodeficiency virus*) possui afinidade com as células do sistema imune, instaurando-se nele e comprometendo a função.

1.1.1 Estrutura Viral

Agora que algumas propriedades virais importantes foram apresentadas, deve-se ilustrar o vírus em sua forma e composição. Tal ilustração pode ser cansativa graças as diversas classes presentes na taxonomia viral, portanto a estratégia de definições mais gerais possíveis será continuada.

Os vírus são constituídos essencialmente por dois componentes: a parte central, *cerne*, onde o ácido nucleico fica armazenado; protegida por uma capa proteica, *capsídeo*. À este conjunto é dado o nome de *nucleocapsídeo*.

Ao término do processo de replicação viral, a progênie viral é constituída por partículas completas e infecciosas, *vírion*, e por outras partículas incompletas e não infecciosas. Em alguns gêneros de vírus, os vírions são constituídos além do nucleocapsídeo por uma membrana lipoproteica externa, chamada de envelope. Em muitos casos a aquisição do envelope ocorre durante a saída da célula hospedeira, levando consigo parte da membrana celular.

Quanto à estrutura do nucleocapsídeo, os vírus podem ser classificados como icosaédricos, helicodais e complexos. Na forma icosaédrica, o capsídeo está organizado em uma estrutura muito próxima de um poliedro regular com vinte faces triangulares. No vértice de cada face triangular encontram-se os capsômeros, que compõem o capsídeo. A diversidade entre a forma dos capsômeros é um fator útil na identificação desses vírus. Como exemplos desta morfologia existem os *Adenovírus*, os *Rinovírus*, dentre outros.

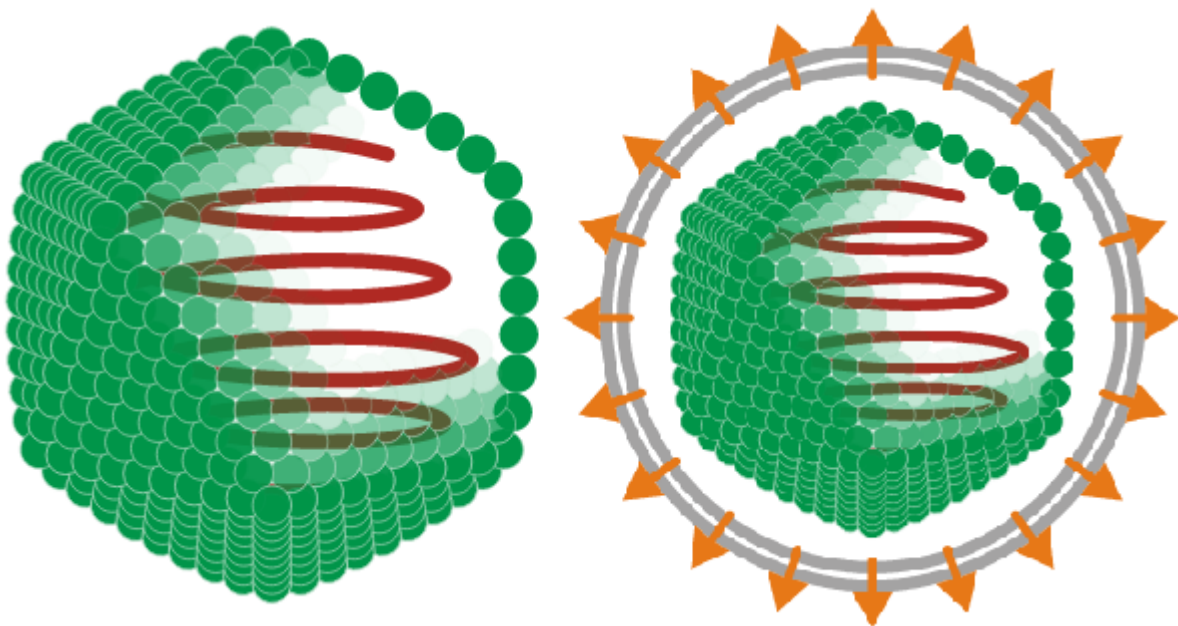


Figura 1 – Representação de nucleocapsídeo icosaédrico. Sem envelope à esquerda, envelopado à direita. Adaptado de (INTRODUÇÃO...,).

Na morfologia helicoidal o capsídeo protege a cerne de duas maneira possíveis: helicoidal rígido, quando se dispõe como bastonetes; ou helicoidal frouxo, onde o capsídeo se aninha entorno do genoma em forma de novelos. Um exemplo deste caso é o próprio vírus *Influenza*.

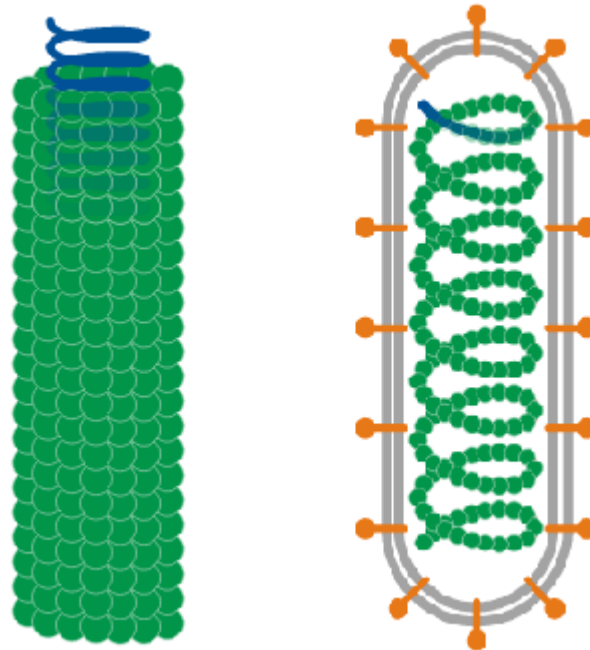


Figura 2 – Representação de nucleocapsídeo helicoidal. Sem envelope e rígido à esquerda, envelopado e frouxo à direita. Adaptado de (INTRODUÇÃO...,).

A maior parte dos vírus têm seus elementos organizados de forma icosaédrica e helicoidal. Contudo, alguns vírus apresentam organização morfológica mais complexa, por exemplo, os bacteriófagos. Como a própria nomenclatura remete, esses vírus parasitam as bactérias e para executar tal tarefa contam com uma cabeça poliédrica, cauda, bainha contrátil, placa basal e fibras (Figura 3). Nem todos os bacteriófagos apresentam estrutura complexa, podendo também ter simetria icosaédrica.

A estrutura do genoma é dependente de seu tipo (DNA e/ou RNA). O DNA tem adenosina, citosina, guanina e timina como nucleotídeos, enquanto o RNA possui uracila ao invés de timina. O material genético pode ser constituído por uma única fita (ss) ou por duas fitas (ds). Fitas positivas de RNA contêm o código que será traduzido pelos ribossomos. Fitas positivas de DNA contêm a mesma base sequencial do RNA mensageiro. Fitas negativas são fitas que possuem base sequencial complementar às fitas positivas.

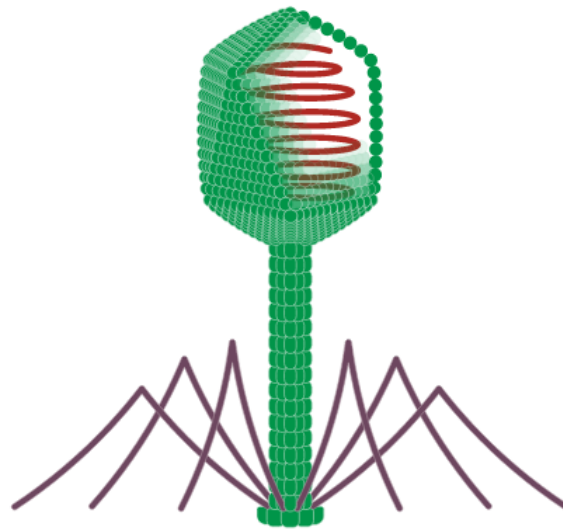


Figura 3 – Representação de nucleocapsídeo complexo. Adaptado de (INTRODUÇÃO...).

1.2 *Influenzavirus*

O vírus *Influenza*, pertence à família *Orthomyxoviridae*, cujos membros são os mais frequentes agentes causadores de quadros sintomáticos em seres humanos, apesar de atingir outros vertebrados e alguns invertebrados. O termo *myxo* é de origem grega e significa "mucosas", o que denota o tropismo viral e, conseqüentemente, infecções do trato respiratório.

A família *Orthomyxoviridae* é constituída por cinco gêneros: os *Isavirus*, que infectam o Salmão; os *Thogotovirus*, agentes infeccionantes em vertebrados e invertebrados, como os insetos e; os *Influenzavirus* A, B e C.

Os gêneros *Influenzavirus* são identificados por diferenças antigênicas na nucleoproteína e na proteína de matriz que reveste o capsídeo. Esses gêneros tem a capacidade de infectar diversos vertebrados, mas possuem alvos prediletos. Os *Influenza* A, responsáveis por todas as pandemias de influenza, agridem células de humanos, de outros mamíferos e também de aves; os *Influenza* B atingem principalmente humanos; enquanto o *Influenza* C infecciona humanos e porcos. Acerca das propriedades estruturais do nucleocapsídeo dos *Influenzavirus*, pode-se afirmar que possuem simetria helicoidal, são envelopados, seu genoma é RNA de fita simples, de polaridade negativa e segmentado (A e B têm oito segmentos, C tem sete segmentos). A estrutura viral é constituída de nove proteínas entre estruturais e não-estruturais. São elas:

- Polimerases (PB1, PB2 e PA);
- Neuraminidase (NA);

- Hemaglutinina (HA);
- Proteína do nucleocapsídeo (NP);
- Proteínas de matriz (M1 e M2);
- Proteínas não-estruturais (NS).

Dentre as proteínas listadas é importante a compreensão sobre as funções de algumas delas. A hemaglutinina, presente no envelope, é a proteína responsável pela fusão peptídica do vírus com a membrana da célula hospedeira e abertura do canal de derramamento do RNA no citoplasma por meio da alteração do pH da membrana celular (RUSSELL *et al.*, 2008). São conhecidos 18 antígenos (formas) de hemaglutinina, sendo seus subtipos nomeados de H1 até H18 e diferenciados pela variação da sua base de aminoácidos.

Assim como a hemaglutinina, a neuraminidase é encontrada na superfície viral, contudo a sua função é oposta. A neuraminidase promove a saída do vírus recém-sintetizado (um novo vírus), através da remoção do ácido siálico.

A nomenclatura do *Influenzavirus* é influenciada por diversos aspectos, inclusive por estas duas proteínas. Por convenção são utilizados o tipo do vírus (A, B ou C), local onde o vírus foi isolado, designação da linhagem, ano de isolamento e subtipo de hemaglutinina e neuraminidase. Um exemplo de como a nomenclatura é disposta pode ser A/Sydney/5/97/H3N2.

As manifestações clínicas classicamente causadas pela infecção do *Influenzavirus* são principalmente febre alta, dor de cabeça, dores musculares e tosse seca. Em geral, os sintomas persistem entre três e quatro dias. O quadro infeccioso pode se agravar, causando pneumonia, miosite e complicações neurológicas, evidenciadas principalmente em indivíduos idosos, imunodeficientes e com alterações pulmonares ou cardíacas (MOLINARO *et al.*, 2012).

O ciclo viral do *Influenzavirus* é realizado no interior da célula hospedeira, pois é parasita intracelular obrigatório e é dito ciclo lisogênico, por não acarretar a destruição da célula ao final do ciclo. Para tal, a liberação dos vírions é através de brotamento, possibilitada pela neuraminidase, acumulada na membrana celular durante a fusão peptídica. O influenza é uma exceção entre os vírus RNA pelo fato da realização da síntese viral (formação das proteínas estruturais e não-estruturais) não ser realizada exclusivamente no citoplasma, mas sendo realizada também no núcleo, promovida pela presença da enzima polimerase, responsável pela replicação do material genético.

1.3 Vacinação contra o *Influenzavirus*

A hemaglutinina e a neuraminidase possuem a característica de sofrerem mutações e recombinações gênicas sem haver perda de função. Segundo (MOLINARO et al., 2012), "...as recombinações gênicas ocorrem devido o genoma ser segmentado. Esses processos acarretam o *drift* e o *shift* antigênicos. Os *drifts* são mutações menores no genoma viral, levando a epidemias anuais. Já o *shift* são mutações mais extensas, levando a possibilidade de pandemias". Por conta desta variação genética em um curto espaço de tempo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) coordena um sistema de vigilância internacional para monitorar os aspectos epidemiológicos do influenza. Entre os objetivos do sistema de segurança da OMS figura o processo de determinar, duas vezes ao ano, quais variedades do vírus são as maiores candidatas à se alastrarem pela população para que vacina contra aquelas variedades comece a ser manufaturada (GERDIL, 2003). Este processo de predição é complicado e uma falha na seleção pode significar em total suscetibilidade da população mundial à uma variedade do vírus.

A vacina contra o influenza é o método profilático de maior eficiência, pois além de imunizar o indivíduo contra as variedades do vírus selecionadas pela vacina, também o torna incapaz de ser transmissor da doença, por simplesmente não desenvolver carga viral suficiente para se tornar um agente infeccioso.

A produção de vacinas que imunizam contra o vírus influenza é realizada em ovos de galinha já embrionados. A ampla disponibilidade do material, o ambiente estéril e a ausência da produção de anticorpos pelo embrião tornam o ovo embrionado o ambiente ideal para a produção do vírus inativado. Ou seja, com poder de replicação, mas sem a capacidade patogênica, que será inoculado na população. No caso da vacina contra o influenza, o vírus inativado é produzido em uma região específica do ovo, conhecida por cavidade alantóide, responsável pela troca gasosa com o meio exterior e armazenamento de excrementos. No entanto, só há presença da cavidade alantóide em ovos embrionados com mais de 7 dias e a partir de 19 dias o embrião já apresenta anticorpos, impossibilitando a produção da vacina fora deste período.

No Brasil, a campanha de vacinação contra a gripe é voltada ao público prioritário, composto de gestantes, puérperas com no máximo 45 dias de pós-parto, crianças maiores de 6 meses e menores de 5 anos, idosos, trabalhadores da saúde e indígenas. Além do grupo prioritário, pessoas portadoras de doenças respiratórias crônicas, população privada de liberdade e trabalhadores do sistema prisional também são vacinados. Em 2015, estima-se que ao término da campanha 36 milhões de pessoas foram vacinadas contra 3 subtipos de gripe determinados pela OMS (A/H1N1, A/H3N2 e influenza B). Dos quase 50 milhões de indivíduos pertencentes ao grupo prioritário, aproximadamente 24% da população nacional (PORTAL... ,).

2 Modelos Epidemiológicos

Transcrever fenômenos naturais em linguagem matemática tornou a Física em uma ciência de enorme relevância, elevando a compreensão humana sobre tudo aquilo que a cerca. Ao mesmo tempo, o ser humano passou a criar seus próprios fenômenos, como construções civis, linhas de produção, itinerário de transporte e outros, todos com o potencial de serem transcritos em linguagem matemática. Essas transcrições são ditas *Modelos Matemáticos*.

Um modelo matemático é muita das vezes, mas não somente, o equacionamento de um fenômeno, natural ou não, com a finalidade de melhor compreendê-lo ou aplicá-lo. Um modelo, como o próprio nome já denuncia, compreende a simplificação de alguns elementos presentes no fenômeno real. Como exemplo, durante o Ensino Médio no Brasil os alunos são convidados a aprender, no estudo da cinemática, sobre lançamento vertical, compreendendo a ação da aceleração da gravidade sobre um corpo, onde a resistência do ar é omitida em nome da simplificação do modelo. É evidente que existem modelos mais elaborados que o apresentado aos estudantes do Ensino Médio. No entanto, o modelo estudado cumpre perfeitamente sua finalidade, sem a necessidade de uma complexidade maior. Desta forma, o objetivo do modelo define o quão complexo ele é.

Este capítulo ressaltará a evolução dos modelos matemáticos em epidemiologia que podem ser aplicados ao influenza ao longo do tempo através de diagramas compartimentais e sistemas de equações diferenciais relativos a eles. A apresentação e explanação do modelo proposto por este trabalho precederá o término do capítulo.

2.1 Modelo SIR

O modelo criado por Kermack e McKendrick ([KERMACK; MCKENDRICK, 1927](#)) é considerado o predecessor de todos os demais modelos matemáticos em epidemiologia, ilustrando a dinâmica de uma população hipotética que se divide em três grupos, chamados *compartimentos*. O compartimento da população suscetível à infecção (S) é composto pelos indivíduos que têm o potencial de serem infectados em algum momento. O ato da transmissão se dá através do contato direto com algum indivíduo que apresente o quadro infeccioso. Logo, este sujeito pertence ao compartimento dos indivíduos infectados (I). O último compartimento é o dos indivíduos recuperados (R). Muito embora o nome leve à conclusão que apenas indivíduos que já estiveram adoentados e se recuperaram da infecção estejam contidos neste grupo, é comum assumir que existam sujeitos imunes, que permanecem no compartimento R durante toda a dinâmica. Obviamente o nome, modelo SIR, é originado pela combinação das letras representantes dos compartimentos.

Aqui, a palavra dinâmica revela o fato de que a população circula pelos compartimentos de acordo com determinadas razões (ou taxas), que representam características do processo infeccioso. No modelo SIR duas dessas taxas são representadas. A taxa de infecção, β , representa o quanto a infecção consegue se propagar, dado o encontro entre indivíduos suscetíveis e infectados. Já a taxa de recuperação, γ , representa a razão média com a qual um indivíduo se recupera da doença. Em geral, trata-se do comportamento médio da resposta imunológica da população.



Figura 4 – Diagrama do Modelo SIR.

Neste modelo, a população do compartimento S não é acrescida em nenhuma quantidade. No entanto parte desta população transita para o compartimento I, levando em consideração a taxa de infecção β e ao encontro entre indivíduos suscetíveis e infectados, matematicamente interpretado pelo produto entre a taxa de infecção β , a população suscetível e a população infectada (βSI). É importante observar a característica conservativa do sistema, ainda mais pelo fato da única saída do compartimento S ser simultaneamente a única entrada para o compartimento I. Da mesma forma que a saída do compartimento I e entrada do compartimento R obedecem à proporcionalidade γI . Compreendidos estes efeitos de essencial importância no modelo SIR, o mesmo pode ser descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais não lineares:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI; \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I; \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I.\end{aligned}\tag{2.1}$$

O sistema (2.1) trata da variação da população presente em cada compartimento do modelo em função do tempo t . Este modelo bem simples é, como dito anteriormente, inspiração para estudos mais avançados e é um exemplo ideal para introduzir como a matemática pode interpretar fenômenos epidemiológicos.

2.2 Modelo SEIR

Um passo evolutivo à frente do modelo SIR, o modelo SEIR contempla a característica de que um indivíduo que entra em contato com o agente infectante não se torna contagioso imediatamente, pois para que haja a possibilidade de contágio é necessário que a infecção, virótica ou bacteriológica, se multiplique o suficiente no indivíduo, tornando-o infeccioso. Assume-se que o indivíduo torna-se infectado quando apresenta sintomas clínicos da doença em questão. Com tal característica contemplada no modelo SEIR, faz-se necessária a criação de um compartimento para os indivíduos que possuem a doença em estado latente, isto é, com agentes infecciosos em multiplicação no organismo. Em outras palavras, os indivíduos expostos à doença. Portanto, trata-se do compartimento da população exposta ao agente contagioso (E).

Nesta situação, diferente do modelo SIR, não há transição direta entre o compartimento S ao compartimento I, sendo o compartimento E um intermediário entre os compartimentos anteriores. Isto significa que a transição de S para E acontece da mesma forma que a primeira transição no modelo SIR, βSI , já que a população exposta não apresenta (excetuando-se alguns casos) possibilidade de infectar indivíduos suscetíveis à infecção. No entanto a transição entre o compartimento E e o compartimento I obedece a um novo parâmetro, chamado de taxa de transição κ . A taxa κ é inversamente proporcional ao tempo médio de latência de uma doença no organismo humano. Isto quer dizer, por exemplo, que se o vírus influenza demora em média 3 dias para manifestar sintomas desde a exposição do indivíduo à ele, sua taxa de transição é aproximadamente $\kappa = 0,333$.

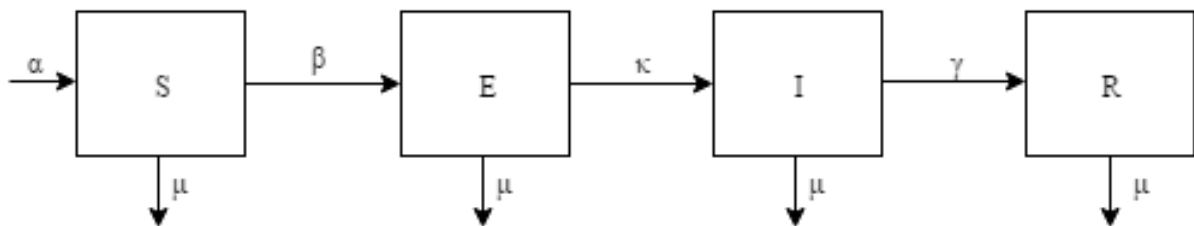


Figura 5 – Diagrama do Modelo SEIR.

Importante notar que novos parâmetros foram adicionados ao diagrama do modelo SEIR, em relação ao modelo SIR. O parâmetro α representa o crescimento populacional, seja via natalidade ou imigração. Contudo, não se trata de taxa, pois não admite proporcionalidade, mas sim de uma estimativa de incremento da população observada. Já o parâmetro μ tem natureza matematicamente simétrica, representando o decréscimo da população, através da taxa de mortalidade natural média da população. Tanto α quanto μ podem figurar no modelo SIR, mas como dito anteriormente, o modelo apresentado tinha como objetivo ser o mais simples possível.

Uma vez explicados todos os elementos no modelo SEIR, eis seu sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \alpha - \beta SI - \mu S; \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta SI - \kappa E - \mu E; \\
 \frac{dI}{dt} &= \kappa E - \gamma I - \mu I; \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.
 \end{aligned}
 \tag{2.2}$$

Portanto, o sistema (2.2) representa a dinâmica populacional do modelo SEIR, considerando que a população hipotética total pode variar em função do tempo.

2.3 Modelo SEIRS

Não raras são as vezes que um indivíduo, uma vez recuperado, possa ser infectado pela mesma doença, causando recorrência da infecção. Obedecendo o fluxo dos modelos já apresentados, um indivíduo só se torna infectado, caso não seja esta sua condição inicial, se o mesmo for suscetível à infecção. Muitas vezes este fenômeno em um modelo é dito apenas *reinfeção (ou possibilidade de -)* (YANG, 2001), mas neste trabalho, devido ao fluxo populacional admitido, será tratado pelo nome de *ressuscetibilidade* (DIAS; ARRUDA; SOUZA, 2015).

Desta maneira, admite-se uma taxa de ressuscetibilidade π , inversamente proporcional ao tempo médio (em dias) que um sujeito, uma vez recuperado da infecção, se tornaria suscetível novamente, criando um novo fluxo populacional, desta vez do compartimento R ao compartimento S. Sobre tal efeito, infecções diferentes possuem taxa de ressuscetibilidade diferentes e certas vezes não possuem chance de ressuscetibilidade, como ocorre com a infecção objeto deste trabalho, o influenza vírus, onde o mesmo vírus não consegue se replicar no organismo de um indivíduo que já produziu anticorpos contra ele. No entanto, o influenza vírus sofre mutações rapidamente, tornando-se outra variedade, uma a qual o organismo humano não está preparado para combater. Estas mutações impactantes ocorrem em um período inferior à um ano e, para fins de modelagem, pode ser considerado como ressuscetibilidade.

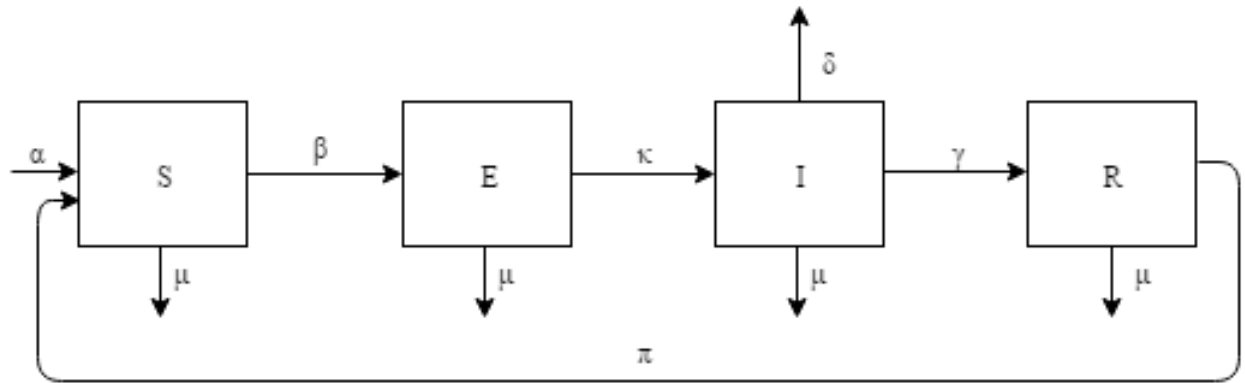


Figura 6 – Diagrama do Modelo SEIRS.

Mais uma vez, um parâmetro foi introduzido com o modelo. O parâmetro δ representa a taxa de mortalidade incidida pela infecção, por isso ela atua apenas sobre a população infectada. Cabe esclarecer que nem toda infecção causa óbito, então este parâmetro deve ser omitido em nome da simplificação do modelo. Contudo, existem infecções que podem deixar sequelas permanentes, mesmo que não sejam fatais, podendo se tornar outra vertente para o parâmetro δ , mesmo que não contemplada ao logo deste texto.

$$\frac{dS}{dt} = \alpha + \pi R - \beta SI - \mu S;$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \kappa E - \mu E;$$

$$\frac{dI}{dt} = \kappa E - \gamma I - \mu I - \delta I;$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R - \pi R.$$

(2.3)

No sistema de equações (2.3) está expresso o comportamento matemático do modelo SEIRS, contendo a mortalidade devido a infecção.

2.4 Modelo SVEIRS

A vacinação é um método de profilaxia de grande eficiência contra diversas infecções e já foi interpretado através de modelos matemáticos. Existem diversas hipóteses sobre como a vacinação atua na população, mas nesta apresentação do modelo SVEIRS será apresentada como uma abordagem possível e distinta da que será apresentada por este trabalho. Suponha que a vacina seja ministrada à uma parcela da população suscetível,

pois por ordem econômica seria demasiado custoso vacinar uma população inteira, além de um desperdício, exceto o caso de uma infecção mortal. A taxa que define qual a parcela da população será vacinada é chamada de taxa de vacinação, representada pela letra grega ϕ .

Outra hipótese abordada é a não eficiência total da vacina, significando que o indivíduo vacinado possa se tornar vulnerável à infecção ao longo do tempo. A taxa de eficiência da vacina é dada pela letra grega ρ . Logo, um indivíduo pode deixar o compartimento dos vacinados (V) para o compartimento E, pela associação da ineficiência da vacina e a taxa de infecção, dado que o indivíduo vacinado entrou em contato com um indivíduo infectado (DIAS; ARRUDA; SOUZA, 2015). Esta dinâmica pode ser melhor avaliada com o auxílio do seguinte diagrama:

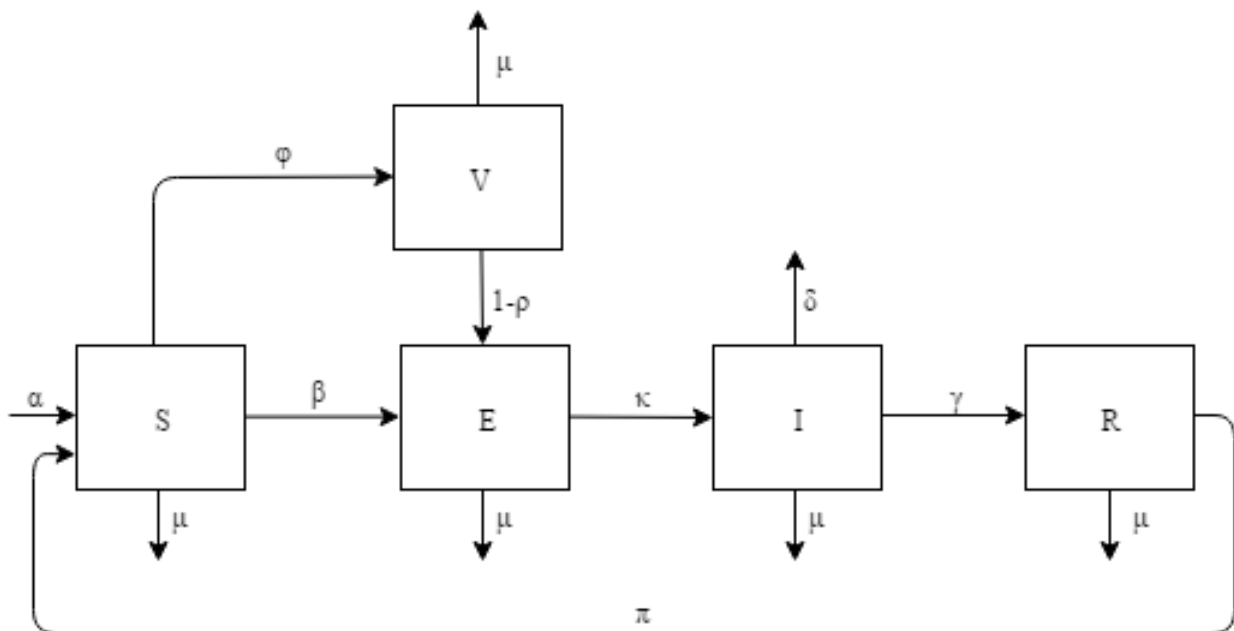


Figura 7 – Diagrama do Modelo SVEIRS.

Como dito anteriormente, a taxa de eficiência da vacina, ρ , indica o percentual de sujeitos vacinados que não correm risco de exposição ao agente infeccioso. Desta maneira, $0 < \rho \leq 1$. Conclui-se então que seu complementar, a taxa de não-eficiência da vacina, é matematicamente descrito por $1 - \rho$. A inclusão de um compartimento implica na inclusão

de uma nova equação ordinária no sistema, como explicitado a seguir.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \alpha + \pi R - \beta SI - \phi S - \mu S; \\
 \frac{dV}{dt} &= \phi S - (1 - \rho)\beta SI - \mu V; \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta SI + (1 - \rho)\beta SI - \kappa E - \mu E; \\
 \frac{dI}{dt} &= \kappa E - \gamma I - \mu I - \delta I; \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R - \pi R.
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

A apresentação destes 4 modelos matemáticos em epidemiologia tem o objetivo de familiarizar o possível leitor à apresentação do modelo proposto por este trabalho, por conter diversos elementos similares ou até mesmo idênticos.

2.5 O Modelo Proposto

Todo modelo é criado com um ou mais propósitos. Apresentar e explicar o modelo que é proposto, sem considerar com clareza os porquês de sua criação é como presentear um amigo com uma ferramenta, sem dizer-lhe qual a utilidade da mesma. O estudo dos modelos anteriores permitem, aditivamente, a compreensão do fenômeno de espalhamento de uma infecção, com possível ressuscetibilidade e vacinação da população. Contudo, o modelo proposto está interessado em procurar uma estratégia de vacinação (u) que previna o amplo espalhamento da infecção, mais especificamente o influenza A H1N1, levando em consideração o custo (c) atribuído à obtenção e distribuição da vacina. Em outras palavras, é a busca de uma estratégia ótima de vacinação, ao longo da campanha de vacinação, que minimize o balanço entre população infectada e custo vacinal. Mais detalhes sobre a minimização serão fornecidos em capítulo posterior.

A preocupação deste modelo é de duplo caráter. De ordem sanitária, por considerar de extrema importância a prevenção de infecções que se alastram rapidamente, podendo causar o óbito; em segundo plano, o caráter econômico da vacinação, compreendendo que toda política pública deve aliar o zelo pela população com as condições orçamentárias dos cofres públicos, pretendendo a melhor utilização do dinheiro do contribuinte.

À nível de dinâmica de modelo, uma hipótese essencial é assumida. Diferente do modelo SVEIRS apresentado, é assumido que a vacina possui total eficiência, levando qualquer indivíduo vacinado do compartimento S diretamente ao compartimento R.

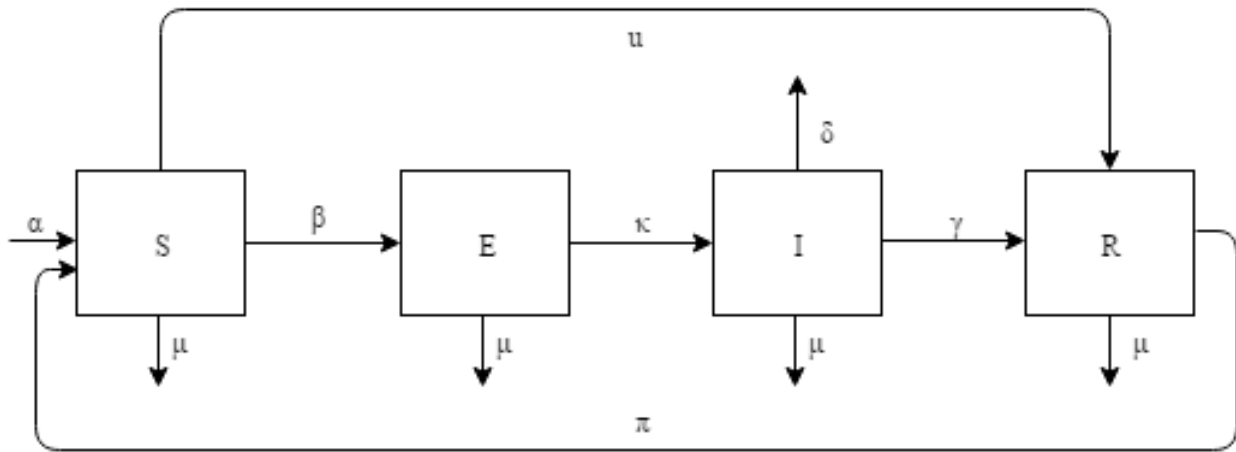


Figura 8 – Diagrama do Modelo Proposto.

O diagrama do modelo aparenta o retorno à uma espécie de Modelo SEIR, alterado por uma taxa de imunização. No entanto, a minimização presente no cômputo da estratégia de vacinação tem grande complexidade matemática, e transforma a natureza do modelo, deixando de ser puramente compartimental.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \alpha + \pi R - \beta IS - \mu S - uS; \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta IS - \kappa E - \mu E; \\
 \frac{dI}{dt} &= \kappa E - \delta I - \gamma I - \mu I; \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \pi R - \mu R + uS.
 \end{aligned}
 \tag{2.5}$$

Embora o influenzavirus de mesma variedade não possa infectar o mesmo indivíduo mais de uma vez sem passar por mutações, sejam *shifts* ou *drifts*, a ressucescibilidade será estabelecida levando em conta a sazonalidade dos surtos de gripe, implicando em um pequeno valor para o parâmetro π .

Uma vez que o modelo proposto é revelado, é necessário que sejam abordados aspectos como os pontos de equilíbrio e estabilidade do modelo, introduzindo notações ainda não abordadas neste texto.

2.5.1 Pontos de Equilíbrio

Seja $X(t)$ o conjunto de todas as variáveis do sistema 2.5 em um instante de tempo $t \geq 0$, ou seja, $X(t) = \{S(t), E(t), I(t), R(t)\}$. Um ponto de equilíbrio é um

conjunto $X(t)$ estacionário, matematicamente falando, $X(t) = X(t_0) \forall t \geq t_0$ (SEGEL; EDELSTEIN-KESHET, 2013). Do ponto de vista diferencial significa que para algum $t \geq 0$, $\frac{dS}{dt} = \frac{dE}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0$ (YANG, 2001). É possível encontrar pontos de equilíbrio do modelo, no entanto isso deve ser feito sem adicionar o controle da vacinação, por dois motivos. Primeiramente, deixando de considerar a vacinação é possível entender o comportamento da infecção viral sem a interferência humana agindo diretamente, revelando a *razão de reprodutibilidade basal* (R_0), um parâmetro virtual importante para o estudo epidemiológico, indicando quantos casos novos de infecção podem ser causados em média por um indivíduo infectado (HEFFERNAN; SMITH; WAHL, 2005). Em segundo lugar, de forma prática, a estrutura da estratégia de vacinação u , a ser detalhada no próximo capítulo, não é viável para tal análise. Por agora basta saber que não se trata apenas de um parâmetro.

Partindo das informações citadas anteriormente, pode-se ter os pontos de equilíbrio do modelo através da solução do seguinte sistema de equações:

$$\begin{aligned}
 0 &= \alpha + \pi R - \beta IS - \mu S; \\
 0 &= \beta IS - kE - \mu E; \\
 0 &= kE - \delta I - \gamma I - \mu I; \\
 0 &= \gamma I - \pi R - \mu R.
 \end{aligned}
 \tag{2.6}$$

Existe uma condição óbvia de equilíbrio, chamada de *equilíbrio trivial*. Ocorre quando não há risco de infecção futura e nem vestígio de infecção anterior. Tal condição é satisfeita quando toda a população é suscetível. Denota-se e define-se toda a população em determinado instante $t \geq 0$ por $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. Portanto, matematicamente, o equilíbrio trivial é expresso por $X(teq) = \{N(teq), 0, 0, 0\}$, onde $teq \geq 0$ é o instante de tempo onde o equilíbrio é estabelecido.

É dita *fração suscetível* (YANG, 2001) a porcentagem da população que pode contrair a infecção. O conceito pode se estender para as demais variáveis do modelo. As frações populacionais são denotadas por letras minúsculas. Portanto, $x(t) = \frac{X(t)}{N(t)} = \left\{ \frac{S(t)}{N(t)}, \frac{E(t)}{N(t)}, \frac{I(t)}{N(t)}, \frac{R(t)}{N(t)} \right\} = \{s(t), e(t), i(t), r(t)\}$.

No entanto, busca-se ainda condições de equilíbrio não-triviais. O passo a ser dado é substituir as variáveis por suas respectivas frações populacionais nas equações do sistema

2.6 e separá-las à esquerda, estabelecendo:

$$s = \frac{a + \pi r}{\beta i + \mu}; \quad (2.7)$$

$$e = \frac{\beta i s}{k + \mu}; \quad (2.8)$$

$$i = \frac{k e}{\delta + \gamma + \mu}; \quad (2.9)$$

$$r = \frac{\gamma i}{\pi + \mu}. \quad (2.10)$$

Realizar esta mudança implica em tornar a estimativa de incremento da população (α) em uma fração proporcional à população total. Por este motivo houve a substituição de α por a , onde $a = \alpha/N$. Substituindo a equação 2.9 na equação 2.8 obtém-se

$$e = \frac{\beta k e s}{\delta + \gamma + \mu} \cdot \frac{1}{k + \mu}.$$

Ao isolar s , o valor da fração suscetível da população em caso de equilíbrio não-trivial, revela-se:

$$s = \frac{(\delta + \gamma + \mu)(k + \mu)}{\beta k}. \quad (2.11)$$

Em (YANG, 2001) é realizada vasta preleção acerca do equilíbrio e a razão de reprodutibilidade basal, relatando:

[...]A razão de reprodutibilidade basal [...] é um parâmetro virtual, no sentido da impossibilidade de estimá-la experimentalmente. Entretanto, este parâmetro pode ser determinado matematicamente e pode ser expresso de duas maneiras: em função das taxas que descrevem o modelo, ou calculando como o inverso da fração de indivíduos suscetíveis. A razão de reprodutibilidade [...] só pode ser determinada em regime de equilíbrio estacionário (YANG, 2001).

A equação 2.11 é exatamente a fração suscetível da população em situação de equilíbrio estacionário. Então conclui-se que:

$$R_0 = \frac{1}{s} = \frac{\beta k}{(\delta + \gamma + \mu)(k + \mu)}, \quad (2.12)$$

é a razão de reprodutibilidade basal relativa ao modelo proposto, de acordo com a segunda maneira apresentada na citação acima.

Agora que s e R_0 estão evidentes, é simples demonstrar as demais frações populacionais. Substituindo a equação 2.10 em 2.7, obtém-se o seguinte desenvolvimento:

$$s = \frac{a + \pi \frac{\gamma^i}{\pi + \mu}}{\beta i + \mu}$$

$$s(\beta i + \mu) = a + \frac{\pi \gamma^i}{\pi + \mu}.$$

Por 2.12, obtém-se:

$$\beta i + \mu = R_0 a + \frac{R_0 \pi \gamma^i}{\pi + \mu}$$

$$\beta i - \frac{R_0 \pi \gamma^i}{\pi + \mu} = R_0 a - \mu$$

$$(\pi + \mu) \beta i - R_0 \pi \gamma^i = (\pi + \mu)(R_0 a - \mu)$$

$$i((\pi + \mu)\beta - R_0 \pi \gamma) = (\pi + \mu)(R_0 a - \mu).$$

Logo,

$$i = \frac{(\pi + \mu)(R_0 a - \mu)}{(\pi + \mu)\beta - R_0 \pi \gamma} \quad (2.13)$$

Substituindo a equação 2.13 na equação 2.10, adquire-se:

$$r = \frac{\gamma(\pi + \mu)(R_0 a - \mu)}{(\pi + \mu)((\pi + \mu)\beta - R_0 \pi \gamma)}$$

$$r = \frac{\gamma(R_0 a - \mu)}{(\pi + \mu)\beta - R_0 \pi \gamma}. \quad (2.14)$$

Manipulando a equação 2.9, isolando e :

$$e = \frac{i(\delta + \gamma + \mu)}{k}.$$

Substituindo a equação 2.13,

$$e = \frac{(\delta + \gamma + \mu)(\pi + \mu)(R_0 a - \mu)}{(\pi + \mu)\beta k - R_0 \pi \gamma k}. \quad (2.15)$$

Portanto, o ponto de equilíbrio não-trivial é dado pelo conjunto formado pelas equações 2.11, 2.13, 2.14 e 2.15. Repare que todos os pontos de equilíbrio dependem apenas de parâmetros admitidos pelo modelo, sendo $a = \alpha/N$ a única variável, pois depende da população total, que por sua vez é variável fora do equilíbrio. Este cenário leva a concluir que nem todo conjunto de parâmetros pode ser adotado, já que em termos reais o contexto da população estudada define os parâmetros, levando o sistema à uma condição de equilíbrio.

3 A Dinâmica de Controle e sua solução numérica

Este capítulo mostrará a parte final do modelo como um problema de *Controle Ótimo* e as ferramentas teóricas e computacionais utilizadas para resolvê-lo.

3.1 Teoria de Controle e Controle Ótimo

Uma definição curta para o sistema de controle é apresentada em (NISE; SILVA, 2002): “Um sistema de controle consiste em subsistemas e processos [...] reunidos com o propósito de controlar as saídas de um processo [...]”. Embora os sistemas de controle sejam indispensáveis para a vida contemporânea, eles datam de antes do marco da invenção da escrita, já que existem respostas biológicas na própria natureza com o objetivo de alcançar um equilíbrio. Por exemplo, no corpo humano, o pâncreas tem a função de regular o nível de açúcar no sangue.

Um sistema de controle é dito *retroativo* quando a resposta obtida no final do processo é comparada com a desejada pelo controlado e, a partir disto, o sistema controlador age para corrigir qualquer diferença entre a resposta real e a resposta desejada, ou seja, há uma retroalimentação do sistema.

Em 300 a.c. (NISE; SILVA, 2002), em um relógio de água inventado pelo grego Ktesibios, o tempo era indicado pelo nível da água em um reservatório, incrementado através de um gotejamento constante. A velocidade do gotejamento era controlada por uma bóia, semelhante às encontradas nas caixas de descarga dos sanitários atuais.

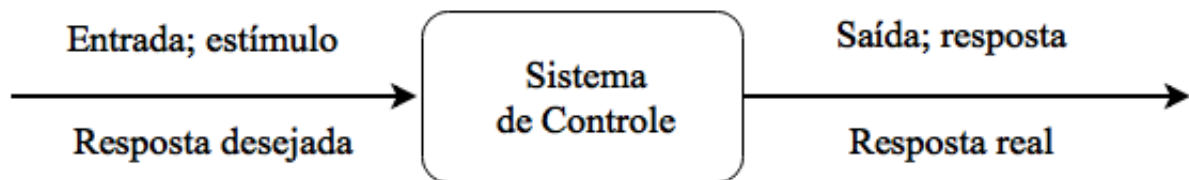


Figura 9 – Diagrama simplificado de sistema de controle.

Na vida moderna os sistemas de controle tornaram-se mais complexos, assim como suas aplicações. O ônibus espacial contém diversos sistemas de controle, operados por seu computador de bordo, possibilitando a sua navegação orbital e eventual retorno à superfície.

Em geral, ao aplicar um sistema de controle, já se sabe a saída desejada. No

entanto, em problemas como o presente neste trabalho, não existe uma saída desejada que seja conhecida. Então busca-se uma saída que melhor se ajuste aos objetivos do modelo. Busca-se uma *saída ótima*. O *Controle Ótimo*, a aliança entre a teoria de controle e a Otimização, será capaz de operar a conclusão do modelo proposto.

Como dito anteriormente, o objetivo deste trabalho é encontrar uma estratégia de vacinação que diminua incidência de casos de infecção ao longo de um período de tempo, levando em conta o custo atrelado à vacinação. Em Otimização, os vocábulos “Minimizar” e “Maximizar” são de uso comum, pois representam seus objetivos. Desta maneira, pode-se dizer que o objetivo deste trabalho é minimizar tanto a quantidade de infectados quanto o custo monetário para aplicar a estratégia de vacinação.

$$J[u] = \min \int_0^T (I(t) + c u(t)^2) dt \quad (3.1)$$

A equação 3.1 está retratada tal como é apresentada em (SOUZA; DIAS; ARRUDA, 2015). Contudo, os resultados apresentados sugerem a vacinação de uma grande parcela ou a totalidade da população, pois a estratégia de controle não está limitada ao intervalo $[0, 1]$. A maneira encontrada para limitar o controle u é realizar a mudança de variável $u(t) = (1 - v(t))$, onde $v(t)$ é a proporção da população que não será vacinada. Reescrevendo o funcional 3.1, obtêm-se:

$$J[v] = \min \int_0^T (I(t) + c(1 - v(t))^2) dt \quad (3.2)$$

A equação 3.2 é a *Função Objetivo* do problema de Controle Ótimo proposto pelo trabalho. Em conjunto com o sistema de equações 2.5 completa o modelo proposto. A partir deste momento o sistema 2.5 será chamado de *sistema de estado* e suas variáveis, passam a ser chamadas *variáveis de estado*. Os termos quadráticos encontrado em 3.2 e 3.1 são convenientes à solução numérica, já que é necessário o cálculo de uma norma. Portanto, adotou-se a norma euclidiana, que é um caso específico da norma p , com $p = 2$ (LIMA, 1983).

3.2 Princípio Máximo de Pontryagin

Uma vez que o sistema dinâmico, que é o modelo, se apresenta como um problema de controle ótimo, é possível encontrar o melhor controle possível fazendo uso do *Princípio Máximo (ou Mínimo) de Pontryagin* (FLEMING; RISHEL, 2012), formulado em 1956 pelo matemático russo Lev Pontryagin e seus alunos. A partir deste ponto o Princípio Máximo de Pontryagin será citado diversas vezes, então será abreviado por **PMP**, em nome da praticidade. O PMP pode ser interpretado como o Teorema de multiplicadores de Lagrange em um espaço de dimensões finitas. Para este trabalho não cabe a extensa e

complicada demonstração do Princípio Máximo de Pontryagin, mas é possível o enunciado do teorema, adaptado de (SILVA; TORRES; TRÉLAT, 2009):

Teorema 3.1 (Princípio Máximo de Pontryagin). *Considere o sistema de controle em \mathfrak{R}^n*

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)),$$

onde, $f : \mathfrak{R}^n \times \mathfrak{R}^m \rightarrow \mathfrak{R}^n$ é de classe C^1 e onde os controles são aplicações mensuráveis e limitadas, definidos em $[0, t(u)] \in \mathfrak{R}$. Denotemos por Υ o conjunto dos controles admissíveis cujas trajetórias associadas unem um ponto inicial de M_0 a um ponto final de M_1 . Para dado controle definimos o custo

$$C(u) = \int_0^{t(u)} f^0(x(t), u(t)) dt,$$

onde $f^0 : \mathfrak{R}^n \times \mathfrak{R}^m \rightarrow \mathfrak{R}$ é de classe C^1 .

Se o controle $u \in \Upsilon$ é ótimo em $[0, t_*]$, então existe uma aplicação não trivial (i.e., não identicamente nula) $(p(\cdot), p^0) : [0, t_*] \rightarrow \mathfrak{R}^n \times \mathfrak{R}$ absolutamente contínua, chamada vetor adjunto, onde p^0 é uma constante negativa ou nula, tal que a trajetória ótima x associada ao controle u verifica, em quase todos os pontos de $[0, t_*]$, o sistema hamiltoniano

$$\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial p}(x, p, p^0, u), \dot{p} = -\frac{\partial H}{\partial x}(x, p, p^0, u)$$

e a condição de máximo

$$H(x(t), p(t), p^0, u(t)) = \max_{v \in \Omega} H(x(t), p(t), p^0, v), t \in [0, t_*],$$

onde o Hamiltoniano H é dado por $H(x, p, p^0, u) = \langle p, f(x, u) \rangle + p^0 f^0(x, y)$. Além disso, tem-se $\forall t \in [0, t_*]$ que

$$\max_{v \in \Omega} H(x(t), p(t), p^0, v) = 0.$$

Se M_0 e/ou M_1 são variedades de \mathfrak{R}^n com espaços tangentes $T_{x(0)}M_0$ em $x(0) \in M_0$ e $T_{x(t_*)}M_1$ em $x(t_*) \in M_1$, então o vetor adjunto satisfaz as seguintes condições de transversalidade:

$$p(0) \perp T_{x(0)}M_0 \text{ e } p(t_*) \perp T_{x(t_*)}M_1.$$

O leitor pode apreciar melhor o assunto em textos referências como (ATHANS; FALB, 1966), (NEUSTADT; OPTIMIZATION, 1976), (FALEIROS; YOUNEYAMA, 2002) e (SILVA; TORRES; TRÉLAT, 2009), artigo que mostra o assunto com uma breve historicidade e aplicações. Segundo o PMP, é possível estabelecer um conjunto de condições

necessárias para a otimalidade do problema. Seja o Hamiltoniano do sistema de estado, sistema 2.5:

$$H = I + c(1 - v)^2 + w_1[\alpha + \pi R - \beta IS - \mu S - (1 - v)S] + w_2[\beta IS - kE - \mu E] + w_3[kE - \delta I - \gamma I - \mu I] + w_4[\gamma I - \pi R - \mu R + (1 - v)S] + zu. \quad (3.3)$$

Na equação 3.3 as w_i , com $i=1..4$, são funções dependentes de t , com $t \geq 0$, chamadas de *variáveis adjuntas* ou *variáveis de co-estado*. O conjunto de todas as variáveis adjuntas será denotado por $W(t)$ ou, em nome da simplicidade da notação presente no texto, apenas por W . A variável z é uma variável de folga, adotada para garantir que u , quando o problema alcançar a otimalidade, seja não-negativo, isto é, $u^* = 1 - v^* \geq 0$. Para assegurar tal afirmação, $z(t)u^*(t) = 0, \forall t \geq 0$ é condição suficiente. O PMP estabelece que uma estratégia de controle ótima v^* maximiza (ou minimiza) o Hamiltoniano 3.3 e necessariamente todas as suas componentes são pontos críticos distribuídos ao longo do domínio, no caso $0 \leq t \leq T$. Portanto:

$$\frac{\partial H}{\partial v^*} = 0 \quad (3.4)$$

A equação 3.4 possibilita o cálculo de uma estratégia ótima teórica, já que:

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial v^*} &= -2c(1 - v^*) + S(w_1 - w_4) = 0 \\ v^* &= 1 - \frac{S(w_1 - w_4)}{2c}, \end{aligned}$$

portanto,

$$v^* = \max\left\{0, 1 - \frac{S(w_1 - w_4)}{2c}\right\}. \quad (3.5)$$

Fica claro que é necessário saber quais são as variáveis adjuntas W para se chegar à estratégia ótima de controle. As quatro variáveis adjuntas podem ser encontradas através de outro sistema de equações diferenciais, estabelecido pelo PMP por $\frac{dW}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial X}$, a condição de otimalidade que relaciona as variáveis de estado e as variáveis adjuntas, dando origem ao seguinte sistema:

$$\begin{aligned}
\frac{dw_1}{dt} &= w_1(\beta I + \mu + 1 - v) - w_2\beta I - w_4(1 - v); \\
\frac{dw_2}{dt} &= w_2(k + \mu) - w_3k; \\
\frac{dw_3}{dt} &= -1 + w_1\beta S - w_2\beta S + w_3(\delta + \gamma + \mu) - w_4\gamma; \\
\frac{dw_4}{dt} &= w_4(\pi + \mu) - w_1\pi.
\end{aligned}
\tag{3.6}$$

O sistema 3.6 é chamado de Sistema Adjunto e está sujeito às Condições de Transversalidade (FLEMING; RISHEL, 2012), que são condições finais impostas ao sistema:

$$w_i(T) = 0, \tag{3.7}$$

onde $i = 1 \dots 4$ e T é o tempo final observado. Para o problema proposto, o tempo T é o marco do término da campanha de vacinação.

Conclui-se que a solução do problema de controle ótimo passa por solucionar o sistema 3.6, sujeito à 3.7. Sabendo as variáveis adjuntas é possível estimar uma estratégia e assim solucionar o sistema 2.5, sujeito à condições iniciais oriundas da situação populacional, que minimiza o funcional 3.2.

3.3 Solução Numérica

A solução analítica é, para modelos complexos, demasiadamente difícil de ser adquirida, portanto utiliza-se uma abordagem numérica, dentre tantas, para resolver de forma eficiente. No problema de controle ótimo apresentado neste trabalho, é desejado encontrar a melhor estratégia de vacinação possível, partindo das hipóteses do modelo. Vale ressaltar que as soluções encontradas nos cenários simulados assumem populações contínuas, o que não traduz com fidelidade a realidade, pois a população é discreta. No entanto, tal assunção é tomada prezando a simplicidade do algoritmo solucionador, que seria acrescido de complexidade despendiosa, pois seria tratado com aspectos de otimização inteira e não-linear (ARENALES; ARMENTANO; MORABITO, 2007).

Na seção passada foi visto que existe uma condição de otimalidade teórica (Eq.3.5), mas para chegar até um controle que se aproxime tanto quanto se queira desta condição de otimalidade é necessária a aplicação de um *método de descida*. Isto significa que o método age iterativamente, fazendo com que a estratégia de controle computada se aproxime do ótimo teórico, através de uma métrica, até que esteja dentro de uma tolerância pré-estabelecida. Tecnicamente é necessário resolver dois sistemas de equações diferenciais, 3.6 e 2.5. O Primeiro como problema de valor final e o segundo como problema de valor

inicial. É certo que esses sistemas são interligados, a solução de um depende da solução do outro, no entanto é necessário que 2.5 seja resolvido primeiro, com ausência de estratégia de controle, para que seja possível criar uma primeira instância para o sistema 3.6.

3.3.1 Método das Diferenças Finitas (MDF)

O método selecionado para resolver os sistemas de equações diferenciais foi o Método das Diferenças Finitas (CUNHA, 2003), que consiste em aproximações utilizando série de Taylor, considerando a diferença entre os nós vizinhos de uma malha, a discretização do domínio em pontos chamados nós. No caso do problema proposto, o domínio é o tempo, definido por $D = \{t \in \mathbb{R} | 0 \leq t \leq T\}$, onde T é o tempo final de observação nos experimentos (Capítulo 4). Descritivamente, o método aproxima a derivada da função em um nó dependendo de seus nós vizinhos. Como o domínio possui apenas uma dimensão, existem no máximo dois nós vizinhos próximos. Sejam t_i e t_{i+1} nós vizinhos, eles são separados por uma distância $h = |t_i - t_{i+1}|$. A medida h é responsável pelo refinamento da malha, isto significa, quanto menor o valor de h , mais precisa é a aproximação por série de Taylor, no entanto, maior é o custo computacional do método. Seja $f(x)$ uma função real, sua aproximação por série de Taylor com $n = 1$ é:

$$f(x) \approx f(x_0) + hf'(x_0), \quad (3.8)$$

onde x_0 é um primeiro ponto de aproximação, no qual $f(x)$ é conhecida. É necessário apontar que a convergência do método só pode ser garantida no entorno de x_0 , contudo esta característica da aproximação por série de Taylor não é problema para a execução desse trabalho, já que h é pequeno o suficiente para garantir que a vizinhança seja próxima o bastante do ponto conhecido.

Para que o Método das Diferenças Finitas seja aplicado no problema de controle ótimo, as variáveis dos sistemas 2.5 e 3.6 devem ser escritas como aproximações por série de Taylor. Note que no problema existem apenas equações diferenciais de primeira ordem, portanto o polinômio de Taylor que descreve uma aproximação para cada uma delas será de primeiro grau. Ao realizar o truncamento de uma série, que por definição é um somatório infinito, admite-se um erro, que pode ser calculado através da *Fórmula do Erro de Lagrange*. Portanto, o erro admitido para o Método de Diferenças Finitas de ordem 1 é $r_1 = \frac{f''(\xi)}{2}(x - x_0)^2$, onde ξ é um valor entre x e x_0 . A saber, a Fórmula do Erro de Lagrange não é a única métrica conhecida para a previsão do erro de truncamento. Sua generalização para um grau $n \geq 1$ é $r_n = \frac{f^{(n+1)}(\xi)}{(n+1)!}(x - x_0)^{n+1}$.

Os sistemas 2.5 e 3.6 têm particularidades diferentes. Enquanto o primeiro é um problema de valor inicial, o outro é um problema de valor final e por esta diferença devem ser resolvidos através diferentes formulações do Método das Diferenças Finitas. Para 2.5 utiliza-se a *Fórmula de Diferenças Avançadas*, que estabelece a aproximação em um nó da

malha levando em conta o nó que o antecede. Para 3.6 é utilizada a *Fórmula de Diferenças Atrasadas*, que age de forma simétrica, aproximando o nó desejado através da apreciação do seu nó sucessor. Logo, as variáveis de estado, são aproximadas por:

$$\begin{aligned}
S(i+1) &= S(i) + h(\alpha + \pi R(i) - \beta I(i)S(i) - \mu S(i) - (1 - u(i))S(i)); \\
E(i+1) &= E(i) + h(\beta I(i)S(i) - kE(i) - \mu E(i)); \\
I(i+1) &= I(i) + h(kE(i) - \delta I(i) - \gamma I(i) - \mu I(i)); \\
R(i+1) &= R(i) + h(\gamma I(i) + (1 - u(i))S(i) - \pi R(i) - \mu R(i)),
\end{aligned} \tag{3.9}$$

onde i varia de 1 até o índice do penúltimo nó.

Pela Fórmula de Diferenças Atrasadas, as variáveis adjuntas são aproximadas por:

$$\begin{aligned}
w_1(i-1) &= w_1(i) - h(w_1(i)(\beta I(i) + \mu + (1 - v(i))) - w_2(i)\beta I(i) - w_4(i)(1 - v(i))); \\
w_2(i-1) &= w_2(i) - h(w_2(i)(k + \mu) - w_3(i)k); \\
w_3(i-1) &= w_3(i) - h(-1 + \beta S(i)(w_1(i) - w_2(i)) + (\delta + \gamma + \mu)w_3(i) - \gamma w_4(i)); \\
w_4(i-1) &= w_4(i) - h(-w_1(i)\pi + (\pi + \mu)w_4(i)),
\end{aligned} \tag{3.10}$$

onde i decresce do índice do último nó até 2.

Após a solução dos dois sistemas é computada uma nova estratégia de vacinação, orientada pela aplicação do PMP. Desta forma, uma única iteração deste algoritmo contém a solução de 3.9, solução de 3.10, ambas pelo Método de Diferenças Finitas, e o cômputo de uma estratégia de vacinação. Caso a tolerância admitida não seja satisfeita, uma nova iteração é iniciada. O algoritmo de solução foi implementado em *MATLAB*[®]. Contudo, não houve utilização de rotinas de solução (*solvers*) nativas do *software*, em busca do melhor entendimento do processo de solução computacional.

4 Experimentos

Este capítulo é dedicado à exibição dos resultados adquiridos em simulações e análise do comportamento, considerando parâmetros como a incidência de indivíduos infectados na população no instante inicial de observação e o custo para a realização da estratégia de vacinação. Todos os experimentos foram simulados no *software MATLAB*[®] R2016a, em uma versão teste. Os resultados dos experimentos serão expostos e brevemente comentados. A comparação entre eles será realizada após a exibição de todos.

Tabela 1 – Parâmetros gerais de simulação

Parâmetro	Valor
α	$1/dia$
β	0.00018
k	$0.3333/dia$
δ	$0.001/dia$
γ	$0.14/dia$
μ	$0.0000548/dia$
π	$0.0333/dia$
T	100 dias

Parte dos dados utilizados para as simulações, apresentados na Tabela 1 foram extraídos de (ZHOU; GUO, 2012), exceto pelo fator de reinfeção, já que é especificidade deste trabalho. A descrição dos parâmetros está contida na lista de símbolos e no capítulo 2, onde cada um deles é introduzido. A escolha de $T = 100$ dias está diretamente ligada ao tempo de duração de uma campanha de vacinação nacional, contando seus períodos normalmente prorrogados. Para o parâmetro $\pi = 0.0333/dia$, levando em conta que o vírus tem uma pequena taxa de ressuscitabilidade.

A inicialização das variáveis de estado busca simular uma situação em que a população está livre da doença, porém suscetível à ela, até que um ou mais indivíduos infectados interagem com ela. No primeiro experimento, por exemplo, apenas um indivíduo infectado interage com a população saudável de mil habitantes. A cada experimento haverá uma tabela com seus dados de entrada, que são as condições iniciais do sistema de estado, o custo da estratégia de vacinação e a tolerância de erro permitida pelo método, para que não haja dúvida de suas instâncias. Na mesma tabela também serão exibidas informações sobre a solução computacional, como a quantidade de iterações necessárias para a convergência do método e o tempo de execução, em segundos. Segue a tabela de referência do Experimento 1:

As soluções dos experimentos serão exibidas em uma concatenação de quatro gráficos, dispostos em duas linhas e duas colunas. Os gráficos são: estratégia ótima de

Tabela 2 – Referências do Experimento 1

Variável	Valor
$S(0)$	1000
$E(0)$	0
$I(0)$	1
$R(0)$	0
Parâmetros	
Custo da Estratégia (c)	10
Tolerância	10^{-4}
Informações computacionais	
Iterações	50
Tempo de execução	0,3594

vacinação; população suscetível; população infectada e população temporariamente imune. Para o Experimento 1, obteve-se a seguinte solução:

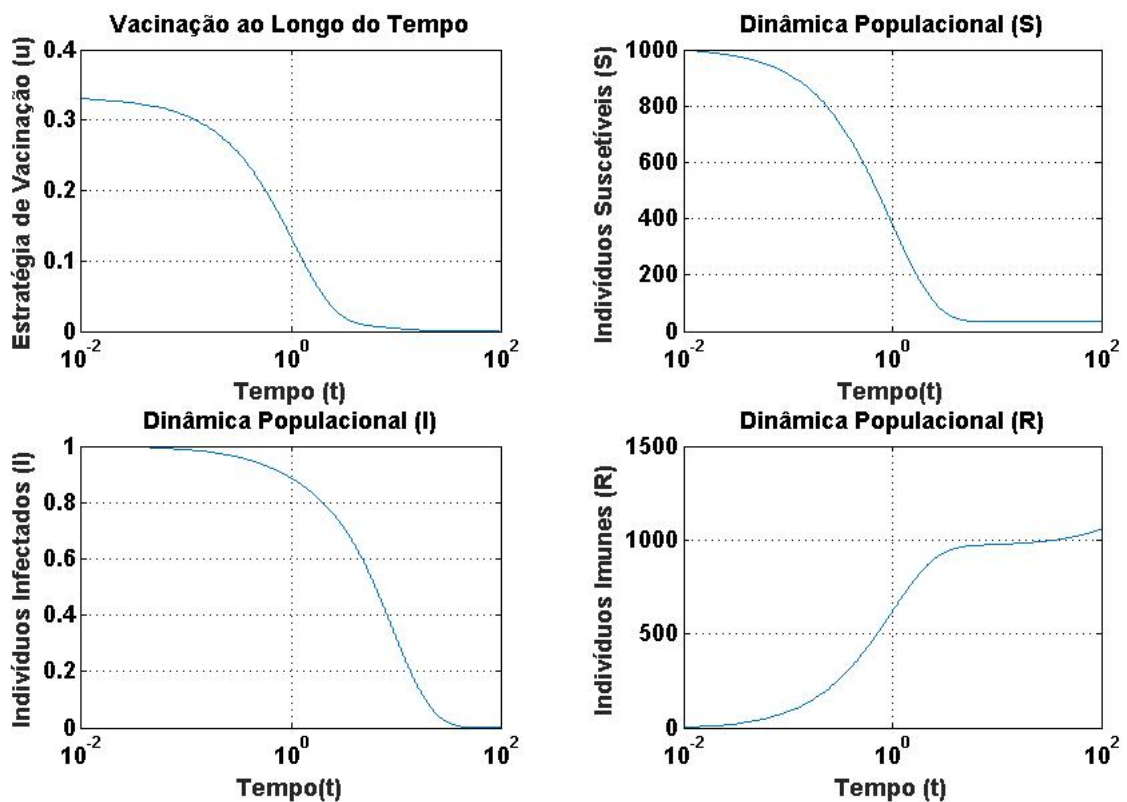


Figura 10 – Gráficos de solução do Experimento 1.

No gráfico da estratégia de vacinação a curva apresenta comportamento bem similar a função *Delta de Dirac* (CORDARO; KAWANO, 2002), o que é fenômeno recorrente em Controle Ótimo. Do ponto de vista matemático é compreensível já que a função objetivo pretende minimizar um funcional, ou seja, minimizar uma integral significa minimizar a área e a função Delta de Dirac contribui pouco com a área à ser calculada. Para o

Experimento 2 assume-se:

Tabela 3 – Referências do Experimento 2

Variável	Valor
$S(0)$	1000
$E(0)$	0
$I(0)$	5
$R(0)$	0
Parâmetros	
Custo da Estratégia (c)	10
Tolerância	10^{-4}
Informações computacionais	
Iterações	155
Tempo de execução	0,9219

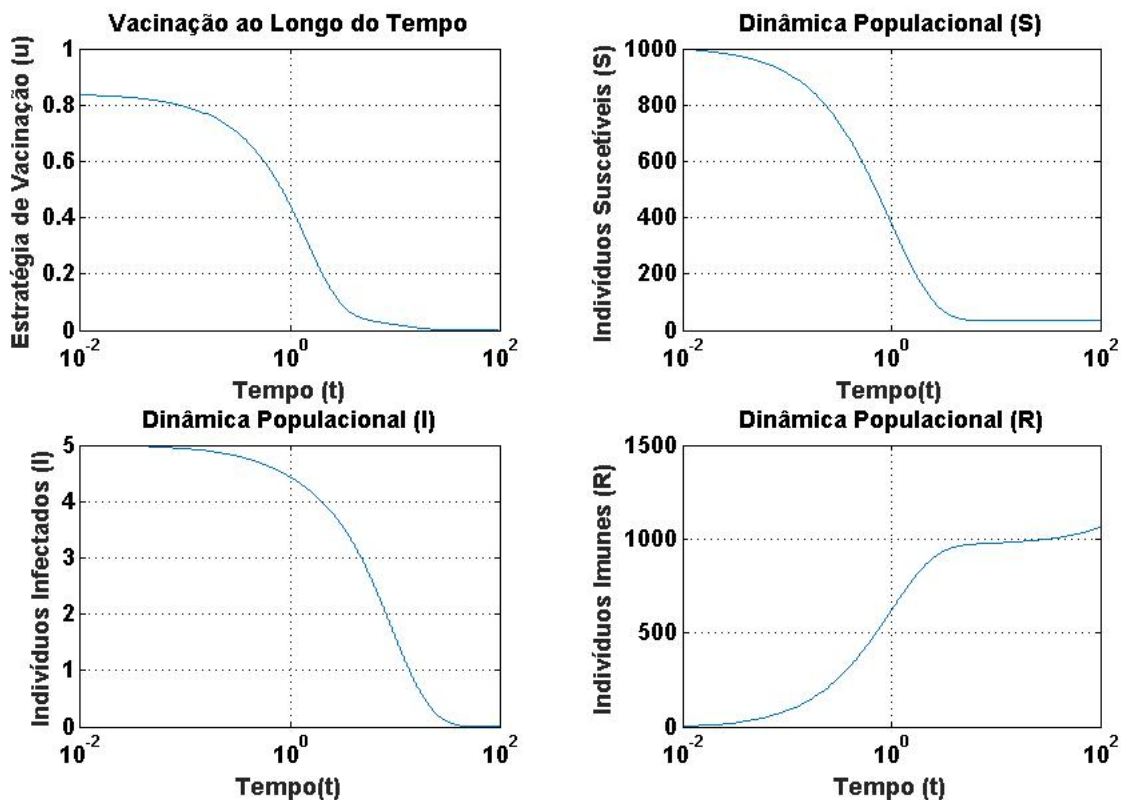


Figura 11 – Gráficos de solução do Experimento 2.

No Experimento 2 assume-se que a população tem um grau maior de exposição ao vírus, já que o a população infectada é maior inicialmente. Comparações entre os resultados seram realizadas posteriormente ainda neste capítulo, cabendo a essa parte apenas a exibição dos mesmos.

Tabela 4 – Referências do Experimento 3

Variável	Valor
$S(0)$	1000
$E(0)$	0
$I(0)$	5
$R(0)$	0
Parâmetros	
Custo da Estratégia (c)	80
Tolerância	5×10^{-4}
Informações computacionais	
Iterações	38
Tempo de execução	0,1875

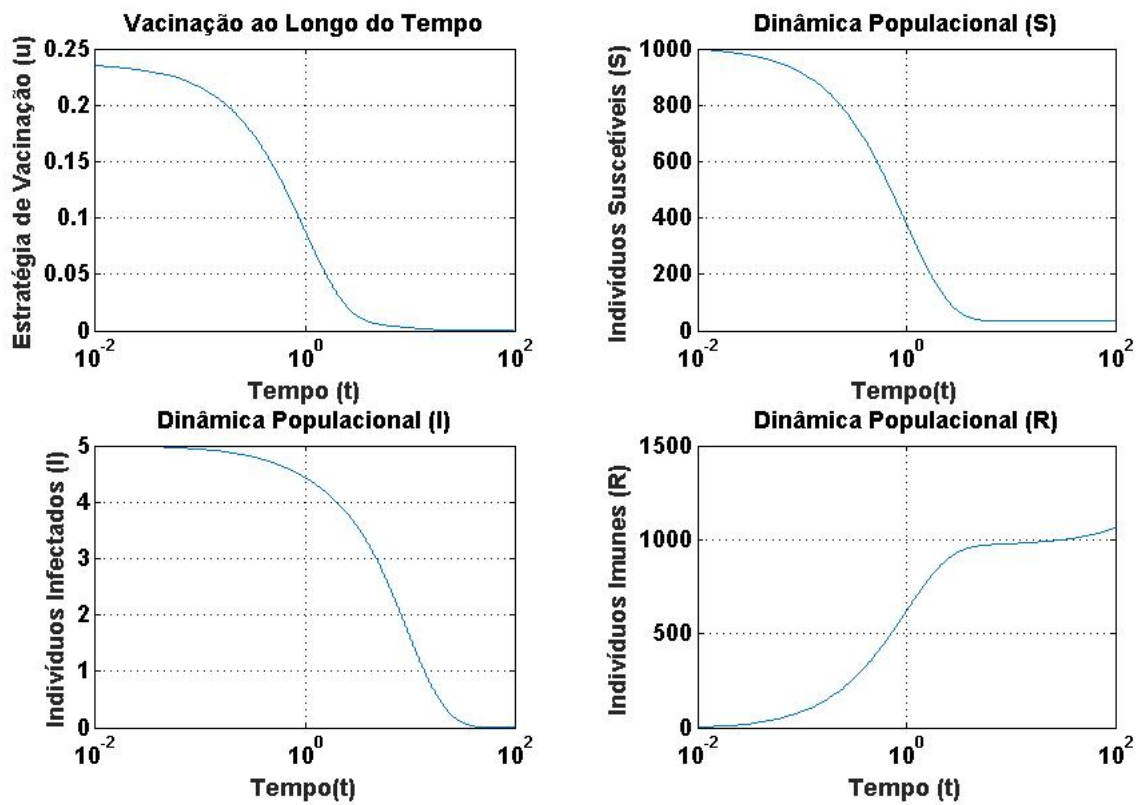


Figura 12 – Gráficos de solução do Experimento 3.

Para o Experimento 3 foi proposto um aumento substancial no custo da estratégia de vacinação. O objetivo é revelar o quanto o custo atrelado à vacinação interfere em sua distribuição.

Tabela 5 – Referências do Experimento 4

Variável	Valor
$S(0)$	1000
$E(0)$	0
$I(0)$	10
$R(0)$	0
Parâmetros	
Custo da Estratégia (c)	80
Tolerância	$7,5 \times 10^{-4}$
Informações computacionais	
Iterações	60
Tempo de execução	0,3594

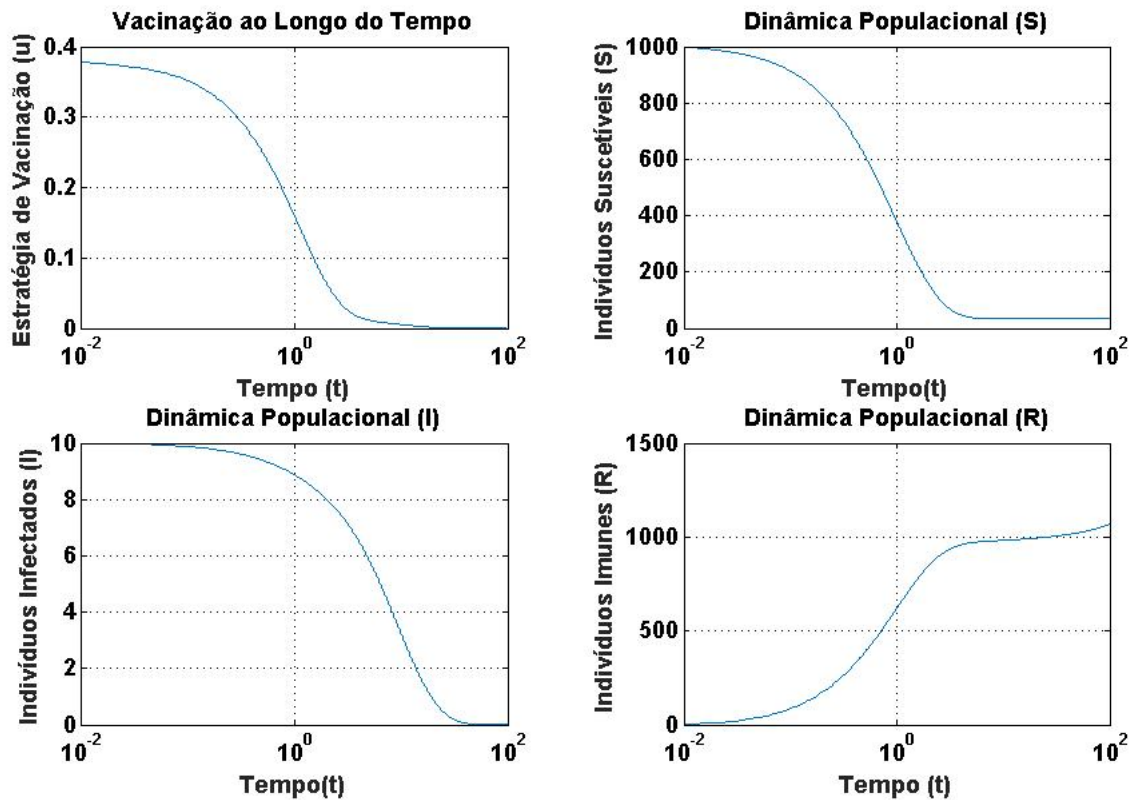


Figura 13 – Gráficos de solução do Experimento 4.

Finalmente, para o Experimento 4, aliou-se o aumento no custo da vacinação já implementado no Experimento 3 com uma exposição ainda maior ao vírus.

Como as instâncias variam em apenas um atributo a cada experimento, a análise comparativa ateve-se à estratégia ótima adquirida. Também serão levantadas as dificuldades computacionais dos experimentos analisados pela primeira vez.

- **Experimento 1 X Experimento 2** - As instâncias iniciais entre os experimentos

diferem no nível de exposição ao vírus, ocasionado pela quantidade inicial de infectados do Experimento 2 ser cinco vezes maior do que no Experimento 1. Essa força extra na exposição reflete a necessidade de uma vacinação mais intensiva, mais que dobrando a distribuição de vacinas, de 38% da população suscetível para 83% da mesma, no mesmo curto espaço de tempo.

- **Experimento 2 X Experimento 3** - Para o Experimento 3 o custo da estratégia de vacinação foi aumentado em oito vezes em comparação com o Experimento 2. O aumento no custo implicou na redução da taxa de vacinação de 83% da população suscetível para apenas 23,5%. Era esperado que o modelo respondesse à redução da taxa de vacinação com um certo aumento no tempo necessário para que não houvesse novos casos de infecção pelo vírus, o que não aconteceu, visto que o tempo para o desaparecimento do vírus na população foi mantido. Ajuste na tolerância do Experimento 3 foi realizado para garantir a convergência, mas a ordem de grandeza não foi alterada.
- **Experimento 3 X Experimento 4** - Para o Experimento 4 foi realizado um novo acréscimo na população infectada inicial, respondido pelo modelo com outro acréscimo na taxa de vacinação, contudo um acréscimo bem pequeno em relação ao anterior, por conta do custo elevado. Mais uma vez a tolerância foi ajustada, mas sem alteração na ordem de grandeza.

5 Conclusão

Ao término do trabalho existem diversos fatores que merecem observações pela necessidade de serem tratados com afinco em trabalhos futuros. No entanto, se um fato confirma que este texto cumpriu seu objetivo é que os resultados aqui presentes são um avanço em comparação aos apresentados em (SOUZA; DIAS; ARRUDA, 2015), com a consciência que diversos aspectos podem ser desenvolvidos, até chegar em estratégias de vacinação realmente viáveis para aplicação em uma população real.

O primeiro fator que pode ser observado é a qualidade dos parâmetros utilizados pelo modelo. Alguns dos parâmetros utilizados fogem da realidade da ação do influenza H1N1 no Brasil, por exemplo, onde em 2016, 230 óbitos foram registrados até o dia 16 de abril por complicações dos sintomas dos vírus. No entanto, a utilização desta informação, interpretada como taxa de mortalidade causada pela infecção (δ), não se adequa aos demais parâmetros. Esse fator pode ser resolvido através da análise de dados provenientes da mesma região, evitando que disparidades entre os parâmetros prejudiquem a solução numérica.

O acesso à dados confiáveis dessa natureza é um desafio à parte para o pesquisador/modelador matemático, inserido no campo da Saúde. Quantos indivíduos deixam de procurar o Sistema de Saúde por falta de acesso ou confiança no mesmo? Quantos subestimam o poder de uma infecção? Quantos se auto-medicam? Quantos são erroneamente diagnosticados? Não se sabe. A certeza é que a falta dessas informações causam interpretações erradas no modelo que é tão sensível aos próprios parâmetros.

Ainda para trabalhos posteriores, levantar uma perspectiva menos arbitrária do custo (c), do ponto de vista que os valores escolhidos para o parâmetro neste trabalho foram totalmente ilustrativos. Esta não é uma tarefa fácil, pois não se trata de mera monetarização do processo vacinatório, que já envolve pesquisa, manufatura, distribuição e outras etapas menores, mas custificar a vacinação no modelo implicitamente representa que existe outro custo, o de assumir que seres humanos, não alcançados pela vacina, podem sofrer com os sintomas da infecção e até mesmo fazer por eles. Neste ponto, a proposta em trabalhos vindouros é ajustar esses custos, explícitos ou não, de modo a melhor representá-los na função objetivo.

A taxa de ressuscitabilidade é uma característica específica do modelo aqui apresentado para o influenza H1N1. É sabido da sazonalidade do vírus por conta de suas mutações, o que não é tão relevante ao observar um curto período de tempo. No entanto, a Ciência não segue por caminhos lineares. Isto quer dizer que este trabalho pode inspirar outros que atuem em critérios de vacinação contra outras doenças, essas com alta frequência sazonal,

onde a mesma forma de agente infeccioso pode agir em um curto espaço de tempo em um mesmo indivíduo.

Por fim, outro aspecto a ser tratado em trabalhos futuros é a preocupação com a revacinação. É totalmente contra-indicado que o mesmo indivíduo receba múltiplas doses da mesma vacina. Para implementar esta espécie de controle seria necessário o aumento da complexidade do modelo, provavelmente criando um compartimento para indivíduos suscetíveis que já foram vacinados, evitando o fenômeno da revacinação.

Esses são os passos futuros que já são conhecidos e nada impede que outros sejam descobertos durante a trajetória. Leva-se em conta que o modelo apresentado é inovador, pois não há documentação de outro modelo matemático que tenha se preocupado com uma estratégia ótima de vacinação factível contra o influenza H1N1, sobretudo em âmbito nacional. Este trabalho é apenas o início de um caminho e não há caminho fácil que seja duradouro na Ciência.

Referências

- ARENALES, M.; ARMENTANO, V.; MORABITO, R. *Pesquisa operacional*. [S.l.: s.n.], 2007. Citado na página 47.
- ATHANS, M.; FALB, P. L. *Optimal control: an introduction to the theory and its applications*. [S.l.]: Courier Corporation, 1966. Citado na página 45.
- BARTHÉLEMY, M. et al. Dynamical patterns of epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 235, n. 2, p. 275–288, 2005. Citado na página 23.
- CANN, A. J. et al. *Principles of molecular virology*. Massachusetts, US: Academic Press, 1993. Citado na página 25.
- CARNEIRO, M. et al. Influenza h1n1 2009: revisão da primeira pandemia do século xxi. *Rev. AMRIGS*, v. 54, n. 2, p. 206–13, 2010. Citado na página 23.
- COLIZZA, V. et al. Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions. *PLoS Med*, Public Library of Science, v. 4, n. 1, p. e13, 2007. Citado na página 23.
- CORDARO, P. D.; KAWANO, A. *Delta de Dirac*. [S.l.]: Editora Livraria da Física, 2002. Citado na página 52.
- CUNHA, M. C. C. *Métodos numéricos*. [S.l.]: Editora da UNICAMP, 2003. Citado na página 48.
- DIAS, C. M.; ARRUDA, E. F.; SOUZA, P. A. C. A. A study for computational cost optimization for influenza flu including vaccination's impact. In: GUEDES, J. M. et al. (Ed.). *Livro de Resumos do Congresso de Métodos Numéricos em Engenharia, CMN2015* Lisboa, Portugal: APMTAC, 2015. p. 25. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 36.
- FALEIROS, A.; YOUNEYAMA, T. *Teoria matemática de sistemas*. [S.l.]: Arte & Ciência, 2002. Citado na página 45.
- FLEMING, W. H.; RISHEL, R. W. *Deterministic and stochastic optimal control*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. v. 1. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 47.
- GERDIL, C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*, Elsevier, v. 21, n. 16, p. 1776–1779, 2003. Citado na página 30.
- HEFFERNAN, J.; SMITH, R.; WAHL, L. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 2, n. 4, p. 281–293, 2005. Citado na página 39.
- INTRODUÇÃO à Virologia. <<http://www.virologiaanimal.com.br/>>. Acessado em 01/01/2016. Citado 3 vezes nas páginas 26, 27 e 28.
- JARDIM, C. L. et al. Estudo da influenza a (h1n1) aplicada ao modelo sirs. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 2, n. 1, 2014. Citado na página 23.

- KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In: THE ROYAL SOCIETY. *Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences*. [S.l.], 1927. v. 115, n. 772, p. 700–721. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 31.
- LIMA, E. L. *Espaços métricos*. [S.l.]: Instituto de Matemática Pura e Aplicada, 1983. v. 4. Citado na página 44.
- MOLINARO, E. M. et al. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde, v. 5. EPSJV, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 25, 29 e 30.
- NAVARRO-ROBLES, E. et al. Model to estimate epidemic patterns of influenza a (h1n1) in mexico. *Revista Panamericana de Salud Pública, SciELO Public Health*, v. 31, n. 4, p. 269–274, 2012. Citado na página 23.
- NEUSTADT, L. W.; OPTIMIZATION, A. A theory of necessary conditions. *Princeton University Press, Princeton, New Jersey*, 1976. Citado na página 45.
- NISE, N. S.; SILVA, F. R. da. *Engenharia de sistemas de controle*. [S.l.]: LTC, 2002. v. 3. Citado na página 43.
- PORTAL da Saúde - SUS. <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17990-campanha-de-vacinacao-contr-a-gripe-nao-tera-nova-prorrogaao>>. Acessado em 02/02/2016. Citado na página 30.
- RUSSELL, R. J. et al. Structure of influenza hemagglutinin in complex with an inhibitor of membrane fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences, National Academy of Sciences*, v. 105, n. 46, p. 17736–17741, 2008. Citado na página 29.
- SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. *Introdução à virologia humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Citado na página 25.
- SCOLA, B. L. et al. A giant virus in amoebae. *Science, American Association for the Advancement of Science*, v. 299, n. 5615, p. 2033, 2003. Citado na página 25.
- SEGEL, L. A.; EDELSTEIN-KESHET, L. *A Primer in Mathematical Models in Biology*. [S.l.]: SIAM, 2013. v. 129. Citado na página 39.
- SILVA, C. J.; TORRES, D. F.; TRÉLAT, E. O controlo óptimo e as suas múltiplas aplicações. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Matemática*, v. 61, p. 11–37, 2009. Citado na página 45.
- SOUZA, P. A. C. A.; DIAS, C. M.; ARRUDA, E. F. Optimal control of vaccination against h1n1 flu. In: DUMMONT, N. A. (Ed.). *Proceedings of the XXXVI Ibero-Latin American Congress on Computational Methods in Engineering, CILAMCE2015*. Rio de Janeiro, Brasil: ABMEC, 2015. p. 12. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 57.
- TIZZONI, M. et al. Real-time numerical forecast of global epidemic spreading: case study of 2009 a/h1n1pdm. *BMC medicine, BioMed Central*, v. 10, n. 1, p. 1, 2012. Citado na página 23.
- YANG, H. M. *Epidemiologia matemática: estudos dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. [S.l.]: Unicamp, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 34, 39 e 40.

ZHOU, X.; GUO, Z. Analysis of an influenza a (h1n1) epidemic model with vaccination. *Arabian Journal of Mathematics*, Springer, v. 1, n. 2, p. 267–282, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 51.