



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Informática
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional

ASPECTOS DA IMUNIDADE ADQUIRIDA À MALÁRIA E SUA
MODELAGEM MATEMÁTICA

Francisco Allyson Andrade Vieira

João Pessoa
Fevereiro de 2024



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Informática
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional

ASPECTOS DA IMUNIDADE ADQUIRIDA À MALÁRIA E SUA MODELAGEM MATEMÁTICA

Francisco Allyson Andrade Vieira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, UFPB, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática e Computacional.

Orientador: Ana Paula Pintado Wyse

João Pessoa
Fevereiro de 2024

Ata da Sessão Pública de Defesa de Dissertação de Mestrado de **FRANCISCO ALLYSON ANDRADE VIEIRA**, candidato ao título de Mestre em Modelagem Matemática e Computacional, realizada no dia 29 de fevereiro de 2024.

1 Aos vinte e nove dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e quatro, às 16h, via
2 videoconferência, reuniram-se os membros da Banca Examinadora constituída para julgar o
3 Trabalho Final do discente FRANCISCO ALLYSON ANDRADE VIEIRA, vinculado a
4 Universidade Federal da Paraíba sob a matrícula nº 20211025865, candidato ao grau de Mestre
5 em “*Modelagem Matemática e Computacional*”, na linha de pesquisa “*Modelagem e Simulação*
6 *de Sistemas*”, do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional. A
7 comissão examinadora foi composta pelos seguintes membros: Ana Paula Pintado Wyse,
8 Orientadora e Presidente da Banca; Antonio José Boness dos Santos, Examinador Interno ao
9 Programa; e Juarez dos Santos Azevedo, Examinador Externo ao Programa. Dando início aos
10 trabalhos, a Presidente da Banca cumprimentou os presentes, comunicou a finalidade da reunião e
11 passou a palavra ao candidato para que fizesse, oralmente, a exposição do trabalho de dissertação
12 intitulado “*ASPECTOS DA IMUNIDADE ADQUIRIDA À MALÁRIA E SUA MODELAGEM*
13 *MATEMÁTICA*”. Concluída a exposição, o candidato foi arguido pela Banca Examinadora, que
14 emitiu o seguinte parecer: “**aprovado**”. Do ocorrido, eu, Gean Paulo P. M. de Barros, secretário
15 do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional (PPGMMC), lavrei
16 a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Banca Examinadora.

João Pessoa, 29 de fevereiro de 2024.

Gean Paulo Pereira Mauricio de Barros
Secretário do PPGMMC
SIAPE 2326476

Prof. Dra. Ana Paula Pintado Wyse
Orientadora(PPGMMC)

Prof. Dr. Antonio José Boness dos Santos
Examinador Interno ao Programa (PPGMMC)

Prof. Dr. Juarez dos Santos Azevedo
Examinador Externo ao Programa (UFBA)

Documento assinado digitalmente
 **ANA PAULA PINTADO WYSE**
Data: 17/10/2024 17:35:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 **ANTONIO JOSE BONESS DOS SANTOS**
Data: 17/10/2024 17:41:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 **JUAREZ DOS SANTOS AZEVEDO**
Data: 17/10/2024 19:35:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

ASPECTOS DA IMUNIDADE ADQUIRIDA À MALÁRIA E SUA
MODELAGEM MATEMÁTICA

Francisco Allyson Andrade Vieira

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL
(PPGMMC) DO CENTRO DE INFORMÁTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DA PARAÍBA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM MODELAGEM
MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL.

Examinada por:

Profa. Ana Paula Pintado Wyse, D.Sc.

Prof. Juarez dos Santos Azevedo, D.Sc.

Prof. Antonio José Boness dos Santos, D.Sc.

JOÃO PESSOA, PB – BRASIL
FEVEREIRO DE 2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

V658a Vieira, Francisco Allyson Andrade.

Aspectos da imunidade adquirida à malária e sua
modelagem matemática / Francisco Allyson Andrade
Vieira. - João Pessoa, 2024.

71 f.

Orientação: Ana Paula Pintado Wyse.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CI.

1. Malária. 2. Modelo matemático. 3. Imunidade
adquirida. 4. Modelagem epidemiológica. I. Wyse, Ana
Paula Pintado. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.936(043)

*Dedico esse trabalho a Deus, que
me dar força e proteção.
Aos meus pais Francisco Vieira e
Maria Aparecida, por todo amor
e companheirismo.
Aos meus irmãos.
A minha sobrinha.
A minha família.
Aos meus amigos..*

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, pela força e proteção a mim concedida nessa jornada acadêmica, e por estar a todos os momentos comigo, me concedendo saúde e capacidade para superar os obstáculos e concretizar os sonhos almejados.

Aos meus pais, que são a minha inspiração, Francisco Vieira de Oliveira e Maria Aparecida Andrade Vieira que sempre primaram por minha educação, dando apoio nos momentos difíceis, aconselhando nos momentos de dúvidas e dando amor nos momentos de medo e incertezas durante toda minha vida e por ser minha base. Aos meus irmãos Patrícia, Márcia, Carolini e Janielys, que sempre estiveram comigo, me dando apoio e amor, obrigado por todas as ajudas nessa caminhada, por todo cuidado, companheirismo e por serem irmãos extraordinários.

A todos meus familiares que estiveram torcendo para que eu conseguisse alcançar meus objetivos.

A minha sobrinha Ana Livia por todo amor e alegria que me proporciona.

Aos colegas de mestrado, em especial Ana Neri, pela amizade, apoio, companheirismo e partilha de conhecimentos.

A minha orientadora, professora Doutora Ana Paula Pintado Wyse, um exemplo de profissional, por todos os ensinamentos, contribuições e paciência na construção desse trabalho.

Também quero agradecer a todos os professores que fizeram parte dessa história.

Por fim quero agradecer a todos que de alguma forma ajudaram nessa caminhada, o meu muito obrigado.

Resumo da Dissertação apresentada ao PPGMMC/CI/UFPB como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

ASPECTOS DA IMUNIDADE ADQUIRIDA À MALÁRIA E SUA MODELAGEM MATEMÁTICA

Francisco Allyson Andrade Vieira

Fevereiro/2024

Orientador: Ana Paula Pintado Wyse

Programa: Modelagem Matemática e Computacional

A malária ainda é um problema grave de saúde pública no contexto mundial e as discussões geradas a partir dos estudos dessa doença são muito importantes para sua compreensão e contenção. Ao longo do tempo, diversos modelos epidemiológicos surgiram visando capturar a essência da transmissão da malária, alguns levando em conta efeitos sazonais, reinfecções, tipos de mosquitos, imunidade e até mesmo sua dinâmica frente a tratamentos e vacinas. A malária é uma doença infecciosa que apresenta maior incidência de casos nas regiões de climas tropicais e subtropicais, devido às altas temperaturas e a pluviosidade, fatores esses que tornam o ambiente propício ao desenvolvimento do mosquito transmissor. No que concerne à duração da infecção causada pelo vetor da malária, este período pode apresentar variações de acordo com a exposição do indivíduo ao protozoário. Este trabalho busca apresentar aspectos da imunidade adquirida à malária através da modelagem epidemiológica relacionando humanos e mosquitos em um modelo compartimental. O estudo qualitativo e simulações do modelo apresentado atestam a influência da imunidade adquirida no processo dinâmico de transmissão da malária.

Abstract of Dissertation presented to PPGMMC/CI/UFPB as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

ASPECTS OF ACQUIRED IMMUNITY TO MALARIA AND ITS MATHEMATICAL MODELING

Francisco Allyson Andrade Vieira

February/2024

Advisor: Ana Paula Pintado Wyse

Program: Computational Mathematical Modelling

Malaria is still a serious public health problem worldwide and the discussions generated from studies of this disease are very important for its understanding and containment. Over time, several epidemiological models have emerged aiming to capture the essence of malaria transmission, some taking into account seasonal effects, reinfections, types of mosquitoes, immunity and even its dynamics in relation to treatments and vaccines. Malaria is an infectious disease that has a higher incidence of cases in regions with tropical and subtropical climates, due to high temperatures and rainfall, factors that make the environment conducive to the development of the transmitting mosquito. Regarding the duration of the infection caused by the malaria vector, this period may vary depending on the individual's exposure to the protozoan. This work seeks to present aspects of acquired immunity to malaria through epidemiological modeling relating humans and mosquitoes in a compartmental model. The qualitative study and simulations of the model presented attest to the influence of acquired immunity on the dynamic process of malaria transmission.

Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
1 Introdução	1
1.1 Justificativa	6
1.2 Objetivos	7
1.2.1 Objetivo Geral	7
1.2.2 Objetivos específicos	7
2 Revisão Bibliográfica dos modelos matemáticos para transmissão da malária	9
2.1 Conceitos básicos dos modelos	10
2.2 Modelos matemáticos de malária	12
2.2.1 Modelo Ross-Macdonald	13
2.2.2 Modelo de Aron - 1988	15
2.2.3 Modelo de Yang - 2000	18
2.2.4 Modelo de Chiyaka - 2007	20
2.2.5 Modelo de Keegan - 2013	22
2.2.6 Modelo de Bakary, Boureima e Sado, - 2018	24
2.2.7 Modelo de Ndamuzi - 2021	26
3 Modelo Matemático de transmissão da Malária	29
3.1 Controle ótimo em um modelo de Malária	29
3.1.1 Problema de controle LQR (<i>Linear Quadratic Regulator</i>)	30
3.1.2 Problema de controle ótimo para o modelo de malária	32
3.1.2.1 Cenário 1	35
3.1.2.2 Cenário 2	39
3.1.2.3 Cenário 3	44
3.1.2.4 Cenário 4	48
4 Conclusões	53

Referências Bibliográficas	55
A Programas em linguagem Python	57

Lista de Figuras

1.1	Descrição do ciclo de vida do Plasmodium (parasita da malária) . . .	3
1.2	Casos de malária notificados, Brasil	5
2.1	Evolução e agrupamento de diferentes tipos de modelos de malária (S-E-I-R)	13
2.2	Diagrama do modelo simples de Ross-Macdonald [12]	14
2.3	Curva de imunidade $\gamma(h)$, em função da taxa de infecção h	16
2.4	Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 5$	17
2.5	Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 5$	17
2.6	Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,05$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 5$	18
2.7	Diagrama do modelo compartimental proposto por Yang, 2000 [18] .	19
2.8	Diagrama do modelo compartimental SEIRS/SEI proposto em Chiyaka, 2007 [7]	21
2.9	Diagrama do modelo compartimental proposto em Keegan, 2013 [10]	23
2.10	Diagrama do modelo compartimental proposto em Bakary, 2018 [3] .	24
2.11	Diagrama do modelo compartimental proposto em Ndamuzi, 2021 [13]	26
3.1	Dinâmica do sistema (3.9) na ausência de controle, com taxa de in- fecção $h = 0,5$ e demais parâmetros $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	37
3.2	Dinâmica do sistema (3.9) controlado, com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	38
3.3	Desvio de trajetória.	38
3.4	Dinâmica da função de controle $u(a)$	39
3.5	Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	41

3.6	Dinâmica da população na presença do controle via vacina com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	42
3.7	Desvio de trajetória.	43
3.8	Dinâmica da função de controle $u(a)$	43
3.9	Dinâmica do sistema sem controle, com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	46
3.10	Dinâmica da população na presença do controle via vacina com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	46
3.11	Desvio de trajetória.	47
3.12	Dinâmica da função de controle $u(a)$	47
3.13	Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	50
3.14	Dinâmica da população na presença do controle via vacina com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$	51
3.15	Desvio de trajetória.	51
3.16	Dinâmica da função de controle $u(a)$	52

Lista de Tabelas

1.1	Distribuição geográfica, prevalência, letalidade e risco de resistência a medicamentos dos parasitas da malária humana.	2
-----	--	---

Capítulo 1

Introdução

A malária é uma doença infecciosa e tem sua transmissão relacionada às condições do clima, onde em algumas regiões a malária se mantém estável em baixos níveis, porém, nas regiões equatoriais, tropicais e subtropicais sua propagação é alta, considerando as elevadas temperaturas e o índice alto de umidade, fatores que contribuem diretamente para a proliferação de mosquitos, responsáveis pela transmissão. A malária é transmitida por meio da picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* (mosquito-prego), infectada por um parasita do gênero *Plasmodium* [15], [14]. São cinco as espécies desse parasita que causam malária humana: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi* [3]. Dessas cinco espécies o *Plasmodium falciparum* se apresenta como o gênero de maior letalidade devido ao intenso ataque aos glóbulos vermelhos, que pode levar o indivíduo à morte muito rapidamente [17],[7],[13]. Vale salientar que, embora o *Plasmodium knowlesi* não seja considerado na transmissão humana, ele é responsável pela infecção de primatas [4]. A Tabela 1.1 apresenta características importantes e específicas de cada espécie.

Tabela 1.1: Distribuição geográfica, prevalência, letalidade e risco de resistência a medicamentos dos parasitas da malária humana.

Espécies	Faixa	Prevalência	Risco de letalidade	Risco de resistência	recaída	reservatório animal
<i>P. falciparum</i>	pantropical	alta	alto	alto	não	não
<i>P. vivax</i>	pantropical, temperado	alta	alto	alto	sim	não
<i>P. malariae</i>	tropical	baixa, focal	baixo	baixo	não	não
<i>P. ovale</i>	África ocidental, sudeste asiático	rara	baixo	Baixo	sim	não
<i>P. knowlesi</i>	sudeste asiático	rara	alto	baixo	não	sim

Fonte: Doolan et al, 2009, p.15. (Traduzido)

Na Tabela 1.1, observa-se que a distribuição geográfica é um fator importante, sendo que a transmissão da malária está intimamente ligada com as condições do clima, onde a elevação das temperaturas e a grande umidade do ar favorecem a proliferação do vetor. De modo específico, as regiões tropicais são exemplos de locais em que mesmo apresentando uma temperatura estável, sua umidade passa por variação, sendo que o período chuvoso ou a falta dele determina o quantitativo da população de mosquitos nessa região.

Outro fator a ser destacado é o risco de letalidade, pois os protozoários dos gêneros *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, apresentam um alto risco de levar um indivíduo contaminado à morte, principalmente o primeiro deles, pois, sua multiplicação na corrente sanguínea é rápida e agressiva, destruindo os glóbulos vermelhos, o que exige uma intervenção médica e um início de tratamento imediato, pois, a infecção por *Plasmodium falciparum* induz a forma grave da doença, podendo ser fatal. Já o *Plasmodium vivax* causa a malária em um quadro clínico mais brando, porém, devido à sua alta resistência aos medicamentos, seu tratamento é mais complicado, além disso, é um tipo de *Plasmodium* que pode levar o paciente a recaídas. Esses dois protozoários são os responsáveis pela grande maioria dos casos de malária no cenário mundial [4] onde milhões de pessoas são acometidas pela doença a cada ano, mesmo diante das possibilidades de evitar e tratar a malária [13].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) [5],[9] no ano de 2020, foram diagnosticados 241 milhões de casos de malária, distribuídos em 85 países, resultando em 627 mil óbitos. Perante esses dados é possível verificar o cenário impactante que a malária ainda ocupa na saúde mundial mesmo diante de mudanças significativas no que tange ao seu combate, como intervenções, diagnósticos, trata-

mento e prevenção. Dentro dessas ações, cabe destacar que o diagnóstico é rápido, sendo necessário focar no combate ao mosquito com a utilização de inseticidas, realizando pulverização intra-domiciliária, o uso de redes mosquiteiras impregnadas e por meio de medicamentos com rápida ação, além dos projetos e campanhas de sensibilização voltadas principalmente as áreas com alta incidência da doença com medidas educacionais para evitar a transmissão [14].

No que concerne ao ciclo de vida do *Plasmodium*, ele passa por três estágios, sendo eles: “estágio pré-eritrocítico; estágio eritrocítico assexuado e estágio sexual e desenvolvimento no mosquito” [4]. Esse processo de infecção é iniciado quando o vetor causador da doença, infectado pelo protozoário pica o ser humano, seu hospedeiro, e libera esporozoítos que são conduzidos até o fígado por meio da corrente sanguínea, que se alojam em menos de 30 minutos, sendo absorvidos rapidamente. Esse ciclo pode ser visto de forma detalhada na Figura 1.1

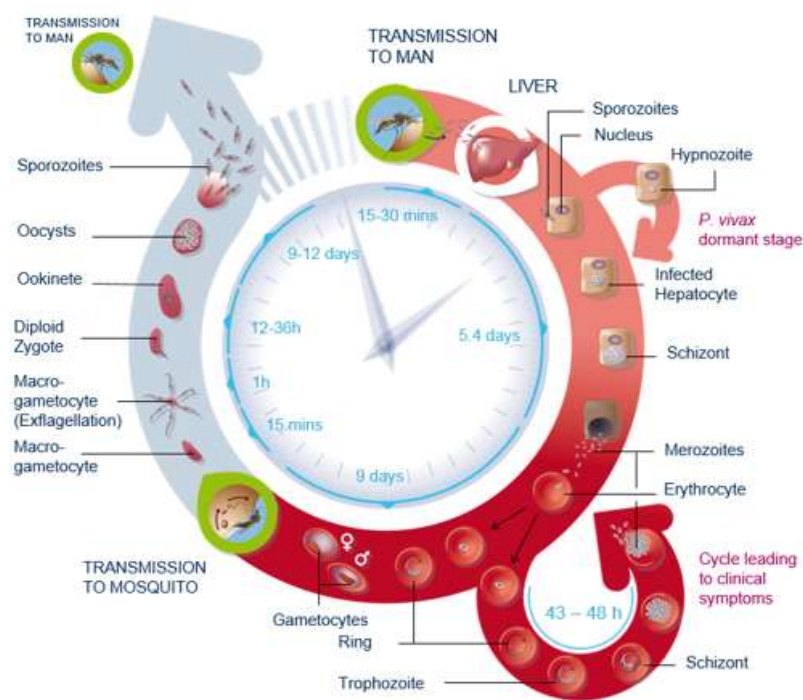


Figura 1.1: Descrição do ciclo de vida do Plasmodium (parasita da malária)

Fonte: <<https://www.mmv.org/malaria-medicines/lifecycle-malaria-parasite>>

Mais detalhadamente, a primeira fase inicia quando o vetor pica e inocula os esporozoítos na pele do indivíduo, seguindo até as células do fígado, chamadas de hepatócitos, onde passam por um processo de maturação e replicação, ou seja, uma reprodução assexuada, gerando assim os merozoítos; em seguida acontece uma liberação desses merozoítos na corrente sanguínea devido a um rompimento dos hepatócitos [4].

A fase seguinte se caracteriza pela invasão das hemácias (glóbulos vermelhos) ou eritrócitos, nesse momento as formas do protozoário rapidamente se replicam e

rompem as hemácias liberando merozoítos, que infectarão novos glóbulos vermelhos e levarão aos sintomas clínicos da doença, ou seja, esses sintomas se darão a partir da ruptura dos eritrócitos, sendo que a duração desse ciclo de multiplicação eritrocitária vai variar de acordo com o tipo de plasmódio [4].

Alguns sintomas que podem aparecer devido à infecção do indivíduo com a malária, são: febre, dor de cabeça, vômitos, náuseas, calafrios moderados a grave e sudorese, que são sintomas considerados clínicos, podendo ocorrer uma variação desses sintomas em virtude da gravidade da infecção, principalmente em pessoas com respostas imunológicas comprometidas.

No que concerne à duração da infecção causada pelo vetor da malária, esse período não é fixo, podendo apresentar variações se considerado a imunidade clínica, onde de acordo com Keegan (2013) [10] se trata de uma resposta imunológica desenvolvida posteriormente à exposição a algum tipo de protozoário, sendo uma proteção que ameniza os sintomas clínicos e pode sofrer variação de acordo com a endemicidade da doença. Esse fator gera uma ausência de procura por tratamentos ou até mesmo uma ausência de identificação da infecção com malária junto aos órgãos de saúde. A busca tardia ou ausência de tratamento medicamentoso por parte do indivíduo pode prolongar a duração da doença [10].

No Brasil, a malária ainda tem seu espaço bem definido e firme, sendo uma das principais doenças causada por protozoários [4]. No ano de 2020 foram notificados cerca de 145.205 (centro e quarenta e cinco mil e duzentos e cinco) casos, um número expressivo, porém, houve uma redução significativa no ano de 2021, sendo diagnosticados 139.211 (centro e trinta e nove mil e duzentos e onze) casos de malária [5]. A Figura 1.2 apresenta dados de 2019, 2020 e 2021 considerando o tipo de protozoário.

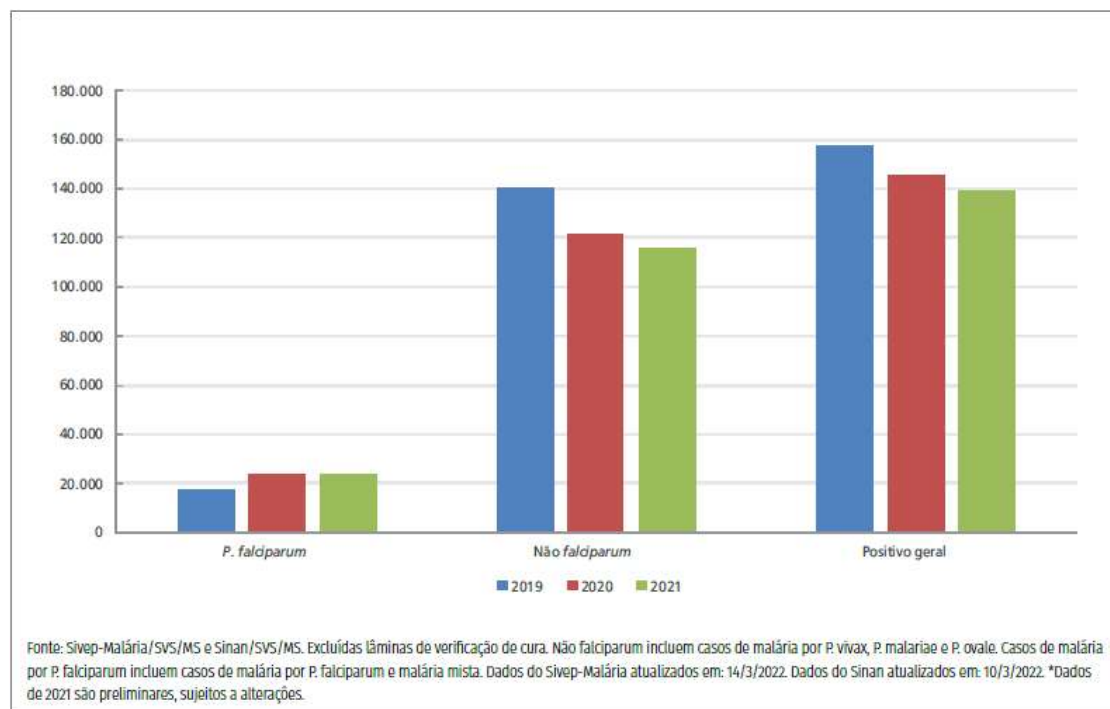


Figura 1.2: Casos de malária notificados, Brasil

Fonte: Boletim epidemiológico Malária (2022)

A Figura 1.2, apresenta dados sobre a situação de casos de malária notificados segundo espécie parasitária no Brasil, onde é feita uma organização dos casos de pessoas acometidas pelo *Plasmodium falciparum* juntamente com as pessoas acometidas pela malária mista que seria a contaminação por *Plasmodium falciparum* e algum outro plasmódio, simultaneamente, assim como são apresentados os casos de pessoas não acometidas pelo *Plasmodium falciparum*, o que inclui as outras três espécies, além de um panorama geral de casos positivados nos três anos.

Os números de casos, tanto mundial como nacionalmente, tem apresentado um crescimento bastante significativo, e um dos fatores que pode estar ocasionando esse aumento de casos está relacionado com a diminuição da eficácia dos métodos de controle da malária devido ao desenvolvimento de resistência dos protozoários aos medicamentos e dos mosquitos aos inseticidas [18], dessa forma a malária persiste, mesmo diante dos medicamentos e inseticidas regularmente utilizados [8].

A imunidade se apresenta como uma forma de resistência do organismo ao patógeno. Segundo Doolan *et al.*, (2009) [8] a imunidade adquirida pode ser ativa ou passiva, e ela consiste na resposta inibitória gerada ao longo da vida, sendo que a imunidade ativa consiste no resultado da exposição do indivíduo ao agente causador da doença, seja de forma natural ou induzida, já a imunidade passiva incide na transferência de substâncias protetoras de forma natural da mãe para o filho, ou ingerindo tais substâncias. Para Keegan (2013) [10] a imunidade clínica, que ameniza os sintomas da doença, é desenvolvida a partir da exposição do indivíduo ao agente

parasitário.

Este trabalho busca apresentar aspectos da imunidade adquirida à malária, a partir de modelos compartimentais desenvolvidos e estudados ao longo da história, uma vez que tais modelos considerem informações imprescindíveis para ajudar na compreensão da dinâmica de propagação dessa doença.

No presente capítulo dessa dissertação foi apresentada uma concisa introdução a respeito da temática, abordando a incidência de malária no Brasil e no mundo bem como a forma de transmissão e seus vetores. No segundo capítulo serão apresentados alguns dos modelos matemáticos encontrados na literatura para transmissão da malária, dando principal ênfase à imunidade adquirida e sua modelagem nas equações apresentadas. O terceiro capítulo destaca um modelo matemático compartimental representando a imunidade adquirida, descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias, considerando a interação entre humanos, juntamente com um estudo qualitativo e simulações de possíveis cenários que atestam a influência da imunidade adquirida. Por fim, são apresentadas as considerações finais evidenciando os principais elementos inferidos no decorrer da pesquisa.

1.1 Justificativa

A modelagem matemática da transmissão de doenças é um tema bastante relevante, visto que incidência de doenças, em particular, da malária, tem se mantido em um patamar acima do desejado. a sofisticação da modelagem epidemiológica tem-se aumentado constantemente, se fazendo assim necessário o estudo de modelos para buscar entender os mecanismos de controle epidêmico e os meios interativos entre agentes causadores e população. Deste modo, considerando que alguns modelos descrevem a dinâmica de transmissão da malária começaram a considerar fenômenos de imunidade adquirida devido à sua relevância e variações na prevalência da malária, buscou-se refletir sobre a influência da imunidade adquirida a malária no contexto de transmissão dessa doença.

Assim, Yang (2000) [18], destaca que a interação entre a imunidade e a infecção é um dos pontos que apresentam maior complexidade no estudo epidemiológico da malária, levando em consideração o estudo e a compreensão dessa interação propendendo para o controle dessa doença.

O estudo referente à imunidade adquirida é de suma importância para a perspectiva de controle da malária, principalmente em áreas endêmicas, pois, a falta de controle ou de até mesmo estudo para diagnosticar de forma rápida e eficaz pode influenciar consideravelmente o seu crescimento.

Partindo do pressuposto que a imunidade é um fator complexo e muitos estudos tem omitido uma possível reversão de tal imunidade, pelo simples fato de não con-

siderar a perda de imunidade quando a transmissão é reduzida significativamente, deste modo, é necessário focar o estudo da imunidade adquirida fazendo testes com um modelo e considerando certa reexposição do indivíduo, tendo em vista que a exposição contínua à infecção ajuda na manutenção da imunidade.

Considerando também que estudos guiam no entendimento de que a imunidade adquirida a respeito da malária é um fenômeno gradual e que o desenvolvimento de um modelo com precisão não é fácil, pois, existe uma incompreensão dos mecanismos que levam as respostas imunes. Principalmente pelo fato de ser ou não considerado a perda de imunidade, ocorrendo quando tem uma redução significativa da transmissão.

Sob essa ótica, a contribuição deste trabalho se dá em vertentes diferentes, a primeira delas se refere ao âmbito social/governamental, uma vez que, quanto maior o conhecimento sobre essa doença, melhor será o direcionamento na elaboração de futuras políticas públicas que forneçam subsídios para o melhoramento na qualidade de vida das populações que vivem e convivem com altos índices de incidência da malária, além de ter uma sociedade cada vez mais assistida.

Também é importante ressaltar a vertente científica, considerando o desejo de contribuir com os estudos relacionados à malária, principalmente com foco na imunidade adquirida, deixando reflexões e questionamentos que orientem outros estudos.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Apresentar aspectos da imunidade adquirida à malária e sua modelagem matemática através de modelos epidemiológicos que descrevam sua dinâmica de transmissão, considerando as formas que são abordadas na literatura ao longo da história e, respectivamente, suas contribuições imprescindíveis ao controle e combate dessa doença, sendo estudado um modelo e realizado um estudo qualitativo e várias simulações para atestar a influência da imunidade adquirida.

1.2.2 Objetivos específicos

Para alçar o objetivo geral da pesquisa, este estudo tem como objetivos específicos os seguintes:

- Analisar alguns modelos matemáticos para transmissão da malária;
- Estudar a dinâmica de transmissão da malária e os principais aspectos epidemiológicos que caracterizam essa doença;

- Estudar um modelo matemático considerando humanos;
- Realizar um estudo qualitativo e várias simulações para atestar a influência da imunidade adquirida.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica dos modelos matemáticos para transmissão da malária

A utilização de modelos matemáticos como forma de compreender a maneira de transmissão e propagação de uma doença (infecção) em determinada população tem sido de extrema importância, considerando que esses modelos podem proporcionar resultados significativos, pois envolvem diversos fatores, por exemplo: idade, fatores ambientais, efeitos migratórios e imunidade. Pensando nisso, se torna imprescindível a elaboração de modelos da malária que apresentem uma contribuição científica e social, no sentido de auxiliar efetivamente a tomada de decisões com base na compreensão da dinâmica da doença e do efeito causado por fatores de interesse. Para este trabalho, em particular, o efeito da imunidade adquirida.

De acordo com Yang (2000) [18] a imunidade contra a malária é desenvolvida em diferentes estágios, assim como apresentar ou não a imunidade adquirida, e também a existência de estágios da imunidade. Além disso, Bakary *et al.*, (2018) [3] cita o que se chama de imunidade clínica, que consiste em um efeito comumente visto em regiões endêmicas, onde a exposição ao protozoário *Plasmodium falciparum* é constante, causando a infecção sem presença de sintomas clínicos.

A imunidade adquirida à malária é obtida com a exposição contínua a infecções e como consequência ocorre a aquisição de anticorpos antimaláricos, ou seja, os indivíduos que são por sucessivas vezes expostos ao parasita que causa a malária desenvolvem anticorpos (proteção) contra os antígenos da malária.

Segundo Doolan *et al.*, (2009) [8] a imunidade adquirida pode ser “passiva” ou “ativa”, sendo que a primeira delas se encontra vinculada a ligação e transferência de substâncias importantes da mãe para o filho, e, a segunda delas se caracteriza pelo aperfeiçoamento das células de defesa do organismo acometido a partir de um

contato anterior com o agente causador da malária.

Sendo assim, no contexto da biologia da malária, a imunidade adquirida é um fator de extrema importância, apesar de se tratar de um componente complexo. No que se refere à infecção do indivíduo por essa doença, a imunidade que protege o indivíduo da malária ainda guarda alguns segredos que aos poucos vem sendo desvendados e analisados em diversos estudos [16], [2].

Para tanto, é importante observar que a imunidade adquirida é um quesito significativo quando se pensado em estudar ou entender a dinâmica de propagação da malária, pois, esse fator pode determinar o compartimento a qual a pessoa pertence no modelo matemático em questão, considerando a possibilidade de a pessoa ser suscetível à doença ou não.

De acordo com Bakary *et al.*, (2018) [3], os modelos matemáticos que descrevem as doenças infecciosas, têm sido caracterizados pela busca de entender a dinâmica de propagação dessas doenças, sendo que eles podem fornecer informações acerca da permanência e propagação da doença em determinada população ou até mesmo o desaparecimento dela, podem ainda ajudar no conhecimento sobre os impactos que as medidas de controle adotadas acarretam.

Considerando a existência de vários modelos que foram formulados para descrever a dinâmica de transmissão da malária em humanos, apresenta-se a seguir uma revisão, em ordem cronológica, dos modelos de malária, com foco principalmente na imunidade adquirida.

2.1 Conceitos básicos dos modelos

Os modelos matemáticos de epidemiologia são comumente representados por modelos compartimentais, pois a população é dividida em compartimentos (ou classes), que indicam em qual estado se encontra o indivíduo, buscando descrever como acontece a transmissão do agente infeccioso na população.

Dependendo do tipo de doença e dos compartimentos que a caracterizam, encontramos variados modelos compartimentais, sendo o modelo do tipo S-E-I-R um dos mais amplos utilizados na epidemiologia de doenças infecciosas. A sigla que o representa é constituída da seguinte forma:

- **S** – Suscetível: é a parte da população hospedeira que está sujeita à infecção da doença;
- **E** – Expostos: é a parte da população composta por indivíduos estão infectados, mas que ainda não são capazes de transmitir a doença, encontrando-se em um período chamado de latência;

- **I** – Infectados: é a parte da população composta por indivíduos que estão infectados pela doença e são plenamente capazes de transmiti-la aos indivíduos suscetíveis;
- **R** – Recuperados: é a parte da população composta por indivíduos que se recuperaram da infecção e estão em fase de imunidade permanente ou temporária. Em alguns casos, os indivíduos mortos pela doença também compõem esse compartimento.

Dependendo da doença podem surgir variantes desse modelo, com acréscimo ou omissão de alguns compartimentos. Segundo Mandal et al (2011) [11] um exemplo claro é quando o indivíduo infectado no lugar de se recuperar vem a falecer e essa quantidade precisa ser contabilizada em separado, outro fator é o isolamento de indivíduos, bastante comum na dinâmica da covid-19, onde uma parcela da população suscetível evitou contato com indivíduos infectados criando um novo compartimento de pessoas suscetíveis mas com redução na taxa de contato com outros indivíduos, ou ainda o surgimento de uma classe de pessoas infectadas que se isolaram criando o compartimento de "quarentenados".

Nessa classe de modelos compartimentais, é importante destacar um modelo muito relevante e que teve grande influência no desenvolvimento de modelos matemáticos epidemiológicos que foi o modelo SIR (Suscetível – Infectado – Recuperado), estudado em 1927, por Kermack e McKendrick. Esse modelo matemático é mais simples e clássico sendo utilizado na modelagem da propagação de doenças infecciosas em uma população, sendo considerado na epidemiologia devido à sua capacidade de descrever o comportamento de epidemias [6].

A dinâmica desse modelo é descrita por um conjunto de equações diferenciais que representam como indivíduos se movem entre os compartimentos ao longo do tempo, sendo assim, esse modelo é considerado fundamental na epidemiologia que retrata como as doenças infecciosas podem se espalhar e oferece percepções e análises cruciais para o gerenciamento de surtos de doenças [6].

A solução exata para o modelo SIR pode ser complexa e, em muitos casos, requer a utilização de métodos numéricos. Entretanto, algumas propriedades podem ser deduzidas analiticamente. Sendo assim de acordo com Carvalho 2020 [6] encontrar uma solução analítica que descreva a evolução temporal do estado da epidemia dentro do contexto do modelo Kermack-McKendrick permanece como um desafio em aberto na pesquisa científica.

Cabe ressaltar que no caso da malária a divisão dos compartimentos epidemiológicos serve para a classe dos humanos que são os hospedeiros e também para a classe dos mosquitos que são os vetores, porém, nos mosquitos eles só chegam à classe dos Infectados (I), pois em seguida eles morrem [4],[11].

2.2 Modelos matemáticos de malária

Desde que foi introduzido em 1911 por Ronald Ross o primeiro modelo, os avanços e evolução dos modelos que representam como acontece a propagação da malária em uma população tem ganhado novos componentes. Essas adaptações iniciaram alguns anos depois, quando em 1957 Macdonald melhorou o modelo de Ross, que posteriormente em 1991 foi revisado por Anderson e May e ganharam novos componentes muito importantes, entre eles o período de imunidades em humanos [3],[4].

O modelo que também ficou conhecido como “ modelo de Ross” apesar de um modelo simples apontava a relação existente entre a quantidade de mosquitos, ou seja, sua redução ou crescimento e a incidência da malária numa determinada população, além disso, esse modelo serviu de ponto inicial para o desenvolvimento de vários outros, inclusive com a introdução da imunidade adquirida e alguns outros aspectos que podem influenciar (MANDAL; SARKAR e SINHA, 2011) [11].

No entanto foram os modelos de Ross (1911), Macdonald (1957) e Anderson e May (1991) [1] que serviram como base para o surgimento de diversos outros, alguns mais complexos e outros mais simples. À medida que as variáveis iam sendo disponibilizadas elas eram introduzidas aos modelos e estudadas (BALIEIRO,2021)[4]. Como se pode observar na Figura 2.1, uma gama de modelos que consideram tanto os vetores que são os mosquitos como os hospedeiros para realização da divisão dos compartimentos.

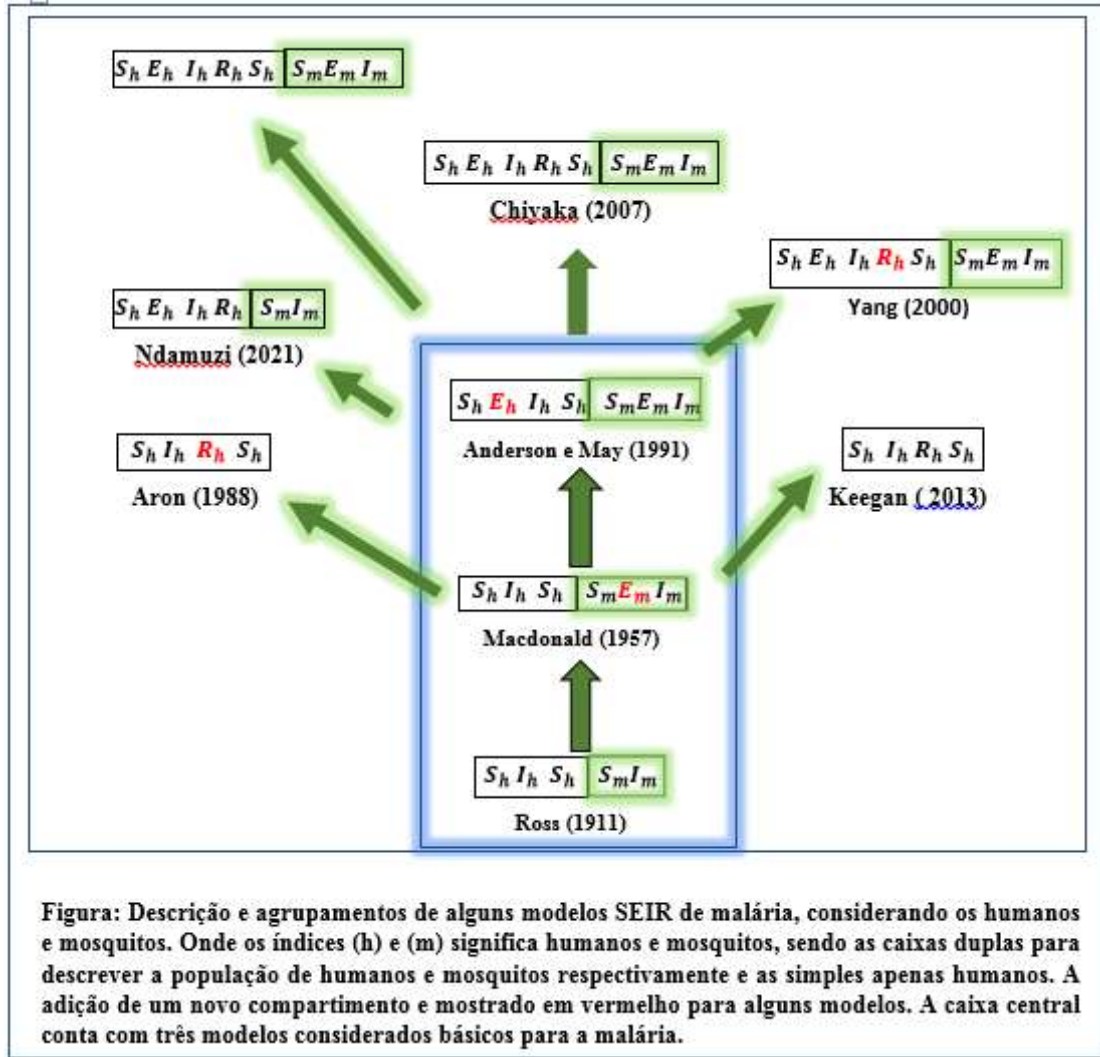


Figura 2.1: Evolução e agrupamento de diferentes tipos de modelos de malária (S-E-I-R)

Fonte: (Adaptado pelo autor, 2024)

A Figura 2.1 apresenta o agrupamento de alguns modelos e mostra que todos partiram dos três modelos bases, inclusive mostra a estrutura simplificada do primeiro deles, o de Ross (1911) no qual se constitui da seguinte forma: SIS (Suscetível – Infectado – Suscetível), sendo um modelo com poucas equações diferenciais que descreve a variação na densidade de pessoas e mosquitos suscetíveis e infectados.

2.2.1 Modelo Ross-Macdonald

O modelo de Ross-Macdonald se desenvolveu no decorrer da história, considerando que inicialmente foi desenvolvido um modelo simples onde não se considerou o período de latência, ou seja, a "principal análise é observar a influência dos parâmetros presentes nas equações na prevalência da malária"[12] Pode-se observar na Figura 2.2 uma representação em forma de diagrama do modelo.

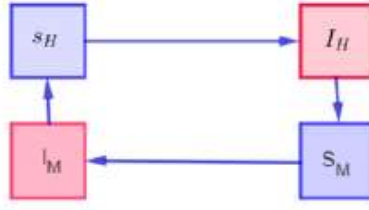


Figura 2.2: Diagrama do modelo simples de Ross-Macdonald [12]

Fonte: Ndacherenga, 2019, p.40

O diagrama apresenta a transmissão considerando a picada do mosquito, onde a população infectada de mosquitos I_M é responsável pela população infectada de pessoas I_H e vice-versa através da picada em indivíduos suscetíveis. Esse é um modelo do tipo SIS, onde uma vez livre da doença o humano retorna à classe dos suscetíveis, veja em (2.1) o sistema de equações que descreve a variação das populações de humanos e mosquitos infectados ao longo do tempo t :

$$\begin{cases} \frac{dI_H}{dt} = \left(\frac{a}{N}\right) q I_M (N - I_H) - \alpha I_H, \\ \frac{dI_M}{dt} = \left(\frac{a}{N}\right) p I_H (M - I_M) - \mu I_M, \end{cases} \quad (2.1)$$

onde N representa o número total de humanos ($S_H + I_H$), p quantifica a proporção de picadas em que um mosquito suscetível adquire infecção, α refere-se a taxa de recuperação de humanos, a representa a taxa de picada de mosquitos em humanos, M é o número total de mosquitos ($S_M + I_M$), q quantifica a proporção de picadas que produzem infecção em humanos e μ representa a taxa de mortalidade de mosquitos. Observa-se que o modelo de Ross-Macdonald é bastante simplificado, é um modelo que omite alguns aspectos, como tendência à imunidade em humanos e ausência de fatores de mortalidade voltados à infecção.

Foi apresentado o modelo simples, mas, vale salientar a existência do modelo de Ross-Macdonald com atrasos sendo considerado o período de latência do parasita no mosquito, bem como, um período de latência no corpo humano que é definido como o intervalo de tempo que decorre da infecção inicial até o surgimento de gametócitos no sangue. Sendo esses os dois atrasos considerados, além de contar com presença de realismo biológico como a relação da temperatura ambiental com o período latente do vetor.

2.2.2 Modelo de Aron - 1988

Aron (1988) [2] apresenta uma adaptação do modelo para malária, fazendo a descrição da dinâmica da malária, em função da idade a da população humana, considerando o seguinte modelo compartimental:

$$\begin{cases} \frac{dx}{da} = -hx + ry + \gamma(h)z, \\ \frac{dy}{da} = hx - ry - qy, \\ \frac{dz}{da} = qy - \gamma(h)z, \end{cases} \quad (2.2)$$

onde $x(a) + y(a) + z(a) = 1$ e $x(0) = 1$.

O modelo (3.9) divide a população em três compartimentos que são: Suscetíveis (x), Infectados (y) e Imunes (z), sendo que a classe dos imunes engloba indivíduos com infecções leves e assintomáticas, onde h representa a taxa de infecções por ano, assumindo que todos os indivíduos nascem suscetíveis, r é a taxa de recuperação da doença e q refere-se a taxa de imunidade. Sendo que $\gamma(h)$ é uma taxa de reversão que se baseia num pressuposto de que a imunidade tem durabilidade de τ unidades de tempo sem exposição e é dado pela seguinte forma:

$$\gamma(h) = \frac{he^{-h\tau}}{1 - e^{-h\tau}}. \quad (2.3)$$

Considerando que h é uma taxa de infecção e γ é uma taxa de perda de imunidade, a equação $\gamma(h)$ apresenta uma relação importante entre essas duas taxas, principalmente pelo fato de que a mortalidade pode ser assumida igual para todos os indivíduos. Observa-se que quanto maior for o valor de h , que é a taxa de infecção menor será a taxa de perda de imunidade γ , sempre considerando τ que é o um período fixo de tempo sem exposição. Já quando h tende à zero o valor de γ aumenta atingindo $\frac{1}{\tau}$, isso com o passar do tempo.

A seguir apresentam-se uma simulação computacional que descreve a curva de imunidade em função da taxa de infecção h , considerando o que está definido na Equação (2.3).

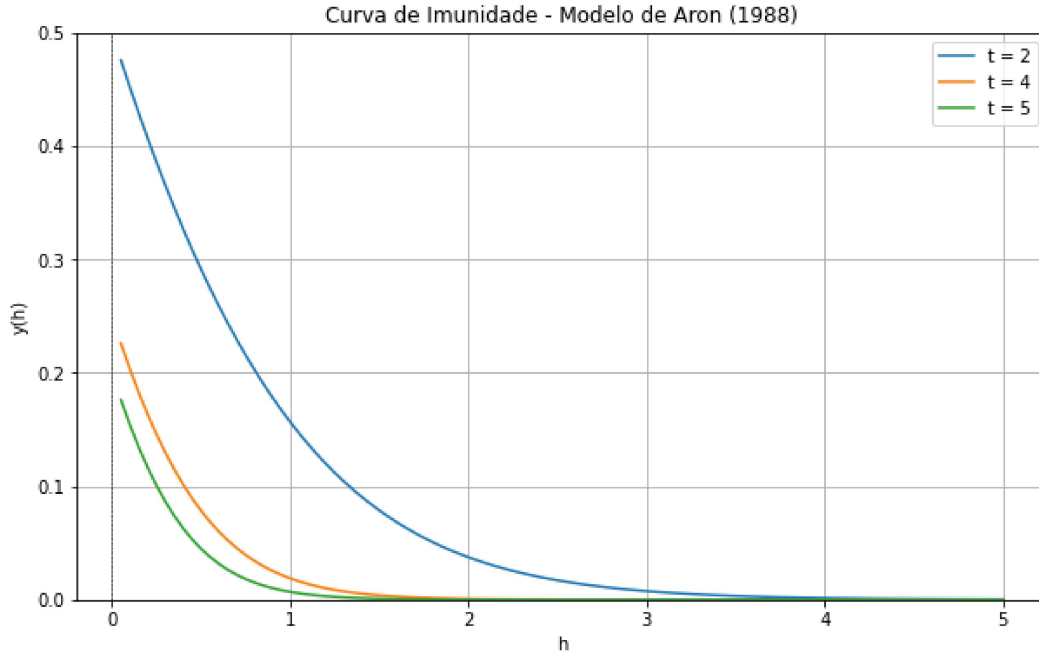


Figura 2.3: Curva de imunidade $\gamma(h)$, em função da taxa de infecção h .

A seguir apresentam-se algumas simulações computacionais com valores obtidos de Aron (1988) [2], para indicar o comportamento do modelo para diferentes taxas de infecções. As Figuras 2.4, 2.5 e 2.6 mostram a dinâmica do modelo (3.9), ilustrando as curvas de indivíduos suscetíveis, infectados e imunes com idades de 0 a 25 anos, onde a taxa de recuperação da doença é de $r = 0,8$, a taxa de imunidade é de $q = 0,2$ e $\tau = 5$, isto é, uma situação em que os indivíduos passam um período de 5 anos sem exposição à doença.

A simulação mostrada na Figura 2.4 mostra a dinâmica das 3 classes simultaneamente, para uma taxa de infecção $h = 5$. Observa-se que, nessa situação, todos os indivíduos adultos com 25 anos ou mais já adquiriram imunidade à doença, enquanto que crianças na faixa dos 0 aos 5 anos são as mais afetadas, sendo que no primeiro ano de idade, 80% das crianças contraem a doença.

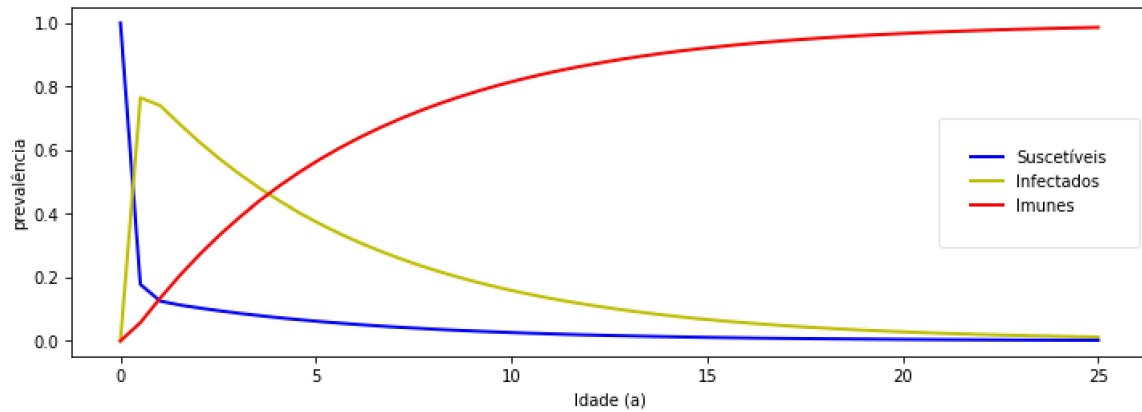


Figura 2.4: Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 5$.

Na Figura 2.5 a taxa de infecção foi reduzida para $h = 0,5$ e, apesar das crianças serem menos afetadas pela doença, atingindo cerca de 35% das crianças até os 2 anos de idade, a infecção persiste entre os adultos, embora em níveis reduzidos, significando que adultos a partir dos 20 anos tem uma prevalência da doença em torno de 18% e pouco mais de 60% da população nesta faixa etária está imune a doença.

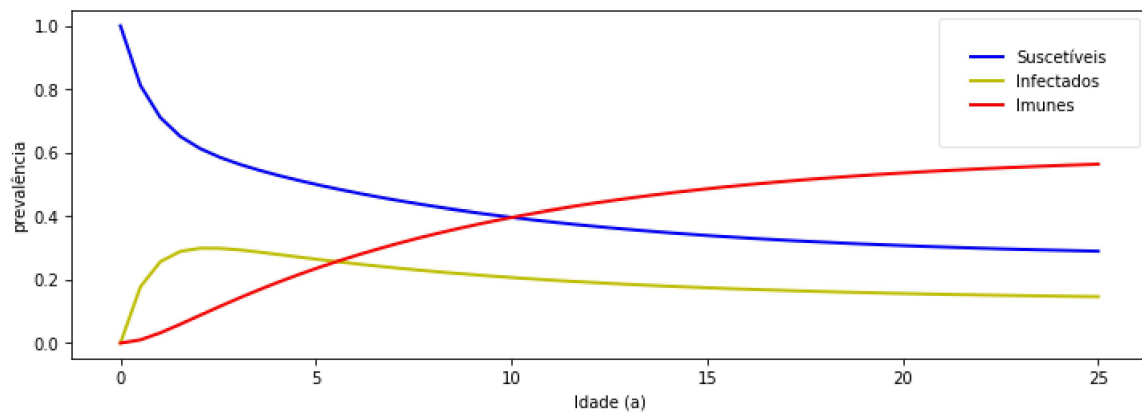


Figura 2.5: Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 5$.

Na figura 2.6 estão representadas as 3 classes de indivíduos consideradas no modelo, mas com uma taxa de infecção ainda mais reduzida, com $h = 0,05$. Nessa situação a imunidade a doença evolui levemente a partir dos primeiros anos de vida, se estabilizando em valores muito baixos na idade adulta, com cerca de 5% de adultos imunes a doença e a mesma percentagem de infectados. O nível de suscetibilidade, por outro lado, decai pouquíssimo com a idade, mantendo cerca de 90% da população suscetível a doença.

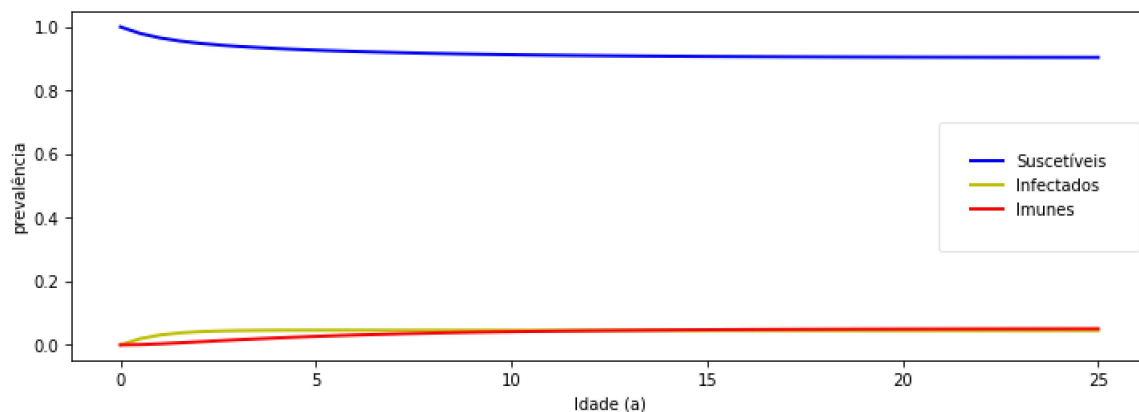


Figura 2.6: Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,05$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 5$.

Esse modelo considera o nível de transmissão observado nas taxas de infecções. Esse artigo ainda apresenta um estudo qualitativo com simulações, considerando a perda da imunidade dada à infecção e prevalência da infecção considerando a idade e alguns níveis de endemia. O autor mostrou ainda a importância e necessidade do indivíduo ter uma reexposição com o parasita para que possa manter uma imunidade, além disso, foi possível concluir a respeito da importância de ser considerada a intensidade de transmissão no estudo da malária.

2.2.3 Modelo de Yang - 2000

No estudo realizado por Yang, em 2000 [18], foi formulado um modelo compartimental que buscou estudar a transmissão da malária em diferentes níveis de imunidade, considerando tanto o hospedeiro (humano) quanto o mosquito (vetor). Na construção do modelo levou-se em consideração que Yang 2000[18] descreve a imunidade como sendo “um contínuo de diferentes tipos de proteção em vez de resposta sim/não” e foram consideradas também as percepções biológicas inferidas pelo autor, principalmente a imunidade protetora da malária e sua dificuldade de duração. Foi possível a partir do modelo desenvolvido, obter os valores do equilíbrio e realizar a análise da estabilidade dos pontos de equilíbrio, dados importantes a serem considerados. O diagrama mostrando o fluxo dos indivíduos entre os compartimentos tanto para hospedeiros como para vetor está representado na Figura 2.7

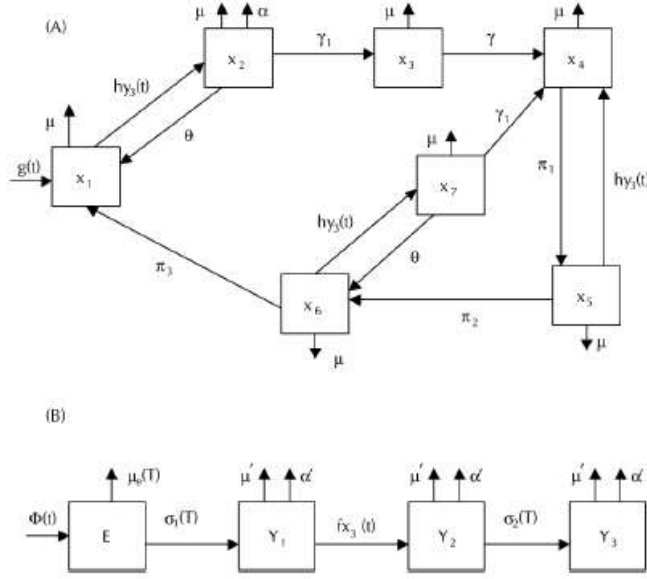


Figura 2.7: Diagrama do modelo compartimental proposto por Yang, 2000 [18]
 Fonte: Yang, 2000, p.225

Para os humanos a representação dos compartimentos é descrita da seguinte forma: x_1 suscetíveis, x_2 incubados, x_3 infecciosos, x_4 imunes, x_5 parcialmente imunes, x_6 não imunes, mas com memória imunológica e x_7 incubados após reinfecção. Já para o vetor a representação é da seguinte forma: Y_1 suscetíveis, Y_2 expostos e Y_3 infectados, ou seja, temos um modelo que para o hospedeiro o modelo é o SEIRS e para o vetor o modelo é o SEI. Com base nas variáveis e parâmetros do diagrama, foram formuladas as equações diferenciais que regem o modelo de transmissão da malária para hospedeiros.

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1(t) = \mu + (\theta + \alpha)x_2(t) + \pi_3x_6(t) - [hy_3(t) + \mu]x_1(t) \\ \dot{x}_2(t) = hy_3(t)x_1(t) - (\theta + \gamma_1 + \mu + \alpha)x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) = \gamma_1x_2(t) - (\gamma + \mu)x_3(t) \\ \dot{x}_4(t) = \gamma x_3(t) + hy_3(t)x_5(t) + \gamma_1x_7(t) - (\pi_1 + \mu)x_4(t) \\ \dot{x}_5(t) = \pi_1x_4(t) - [hy_3(t) + \pi_2 + \mu]x_5(t) \\ \dot{x}_6(t) = \pi_2x_5(t) + \theta x_7(t) - [hy_3(t) + \pi_3 + \mu]x_6(t) \\ \dot{x}_7(t) = hy_3(t)x_6(t) - (\theta + \gamma_1 + \mu)x_7(t), \end{array} \right. \quad (2.4)$$

onde μ representa a taxa de mortalidade natural, α refere-se a taxa de mortalidade diferencial, θ quantifica a taxa de resistência natural, h é a taxa de inoculação, π_1 representa a taxa de diminuição da imunidade protetora, π_2 é a taxa de diminuição da imunidade parcial e π_3 refere-se a taxa de diminuição da memória imunológica, bem como $g(t)$ e $\Phi(t)$ são as taxas de entrada descritas no diagrama. Com base

nas variáveis e parâmetros foram formuladas matematicamente as equações que descrevem o vetor.

$$\begin{cases} \dot{Y}_1(t) = \phi \frac{\sigma_1(T)}{\sigma_1(T) + \mu_e(T)} [Y_1(t) + Y_2(t) + Y_3(t)] \\ \quad - [fx_3(t) + \mu' + \alpha'] Y_1(t), \\ \dot{Y}_2(t) = fx_3(t) Y_1(t) - [\sigma_2(T) + \mu' + \alpha'] Y_2(t), \\ \dot{Y}_3(t) = \sigma_2(T) Y_2(t) - (\mu' + \alpha') Y_3(t), \end{cases} \quad (2.5)$$

onde μ' é a taxa de mortalidade natural, α' é a taxa de mortalidade induzida, ϕ taxa de oviposição, T é a temperatura, f é a taxa de transmissão, $\mu_e(t)$ taxa de ovos inviáveis.

Para descrever a complexibilidade da interação entre hospedeiro-vetor-parasita o modelo considerou a homogeneidade da população entre humanos e mosquitos e a possibilidade de reforço da imunidade a partir de uma reinfecção do hospedeiro humano, bem como, a relação direta da temperatura ambiente com o desenvolvimento do mosquito infectado. Nesse estudo também foi realizada uma análise da estabilidade, considerando os pontos de equilíbrio que também foram calculados, pois eles são importantes para o estudo comportamental da doença em questão. Além disso é importante ressaltar que o modelo assumiu que a imunidade tem duração finita e requer reforço.

2.2.4 Modelo de Chiyaka - 2007

Outro estudo que realizou a adaptação de um modelo de disseminação da malária considerando tanto o hospedeiro humano como o vetor mosquito é baseado no modelo SEIRS e no modelo SEI, respectivamente, elaborado por Chiyaka em 2007 [7]. O estudo considerou atraso no período de latência (o indivíduo possui menor chance de transmitir a doença) e atraso devido a imunidade parcial, além disso, o modelo está centrado no parasita *Plasmodium falciparum* e foi construído baseado em alguns achados biológicos a respeito do que se chamou de imunidade parcial na transmissão da malária para o *Plasmodium falciparum*. Neste estudo foram admitidas algumas suposições, uma das principais consiste em afirmar que os humanos com imunidade parcial tem infecciosidade diferente dos que estão infecciosos e também foi considerado a temperatura ambiente no caso do desenvolvimento do mosquito (vetor). O diagrama compartimental do modelo desenvolvido nesse estudo considerando hospedeiro humano e mosquito vetor está representado na Figura 2.8.

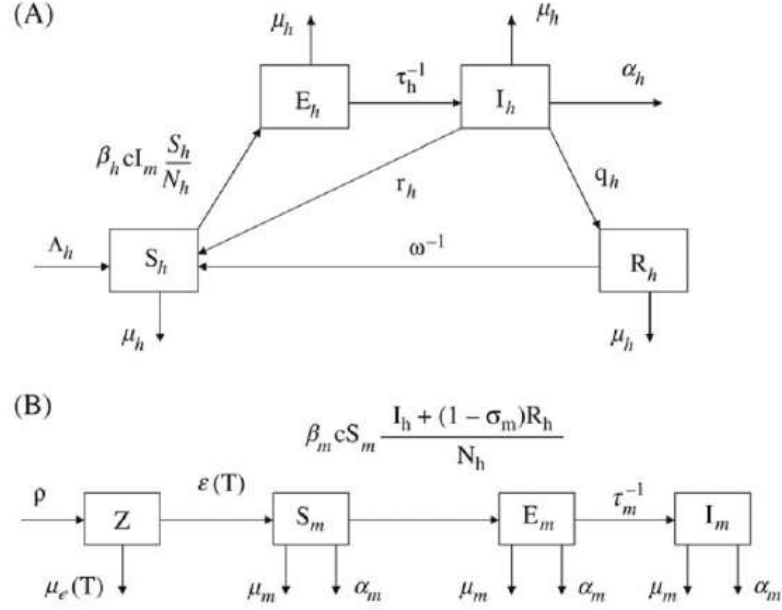


Figura 2.8: Diagrama do modelo compartimental SEIRS/SEI proposto em Chiyaka, 2007 [7]

Fonte: Chiyaka, 2007, p.810

O diagrama mostra os quatros compartimentos do modelo SEIRS para o hospedeiro humano e os três compartimentos do modelo SEI para o mosquito vetor, do qual o fluxo é representado pelas setas por meio de que os indivíduos (hospedeiro e mosquito) transitam entre os compartimentos de seus respectivos modelos. Os compartimentos para descrever o modelo são S_h (Suscetíveis), E_h (Expostos), I_h (Infecciosos) e R_h (Parcialmente imunes) no caso do hospedeiro humano, já para o mosquito, S_m (Suscetíveis), E_m (Expostos), I_m (Infecciosos). As equações que descrevem o modelo são:

$$\left\{ \begin{array}{l} S'_h(t) = \Lambda_h + r_h I_h(t) - \beta_h c I_m(t) \frac{S_h(t)}{N_h(t)} - \mu_h S_h(t) + q_h I_h(t - \omega) e^{-\mu_h \omega}, \\ E'_h(t) = \int_{t-\tau_h}^t \beta_h c I_m(u) \frac{S_h(u)}{N_h(u)} e^{-\mu_h(t-u)} du, \\ I'_h(t) = \beta_h c I_m(t - \tau_h) \frac{S_h(t - \tau_h)}{N_h(t - \tau_h)} e^{-\mu_h \tau_h} - (r_h + \mu_h + q_h + \alpha_h) I_h(t), \\ R'_h(t) = \int_{t-\omega}^t q_h c I_m(u) e^{-\mu_h(t-u)} du, \\ S'_m(t) = \frac{\rho \in (T)}{\in (T) + \mu_e(T)} - \beta_m c S_m(t) \frac{I_h(t) + (1 - \sigma_m) R_h(t)}{N_h(t)} - (\mu_m + \alpha_m) S_m(t), \\ E'_m(t) = \int_{t-\tau_h}^t \beta_h c S_m(u) \frac{I_h(u) + (1 - \sigma_m) R_m(u)}{N_h(u)} e^{-(\mu_m + \alpha_m)(t-u)} du, \\ I'_m(t) = \beta_m c S_m(t - \tau_m) \frac{I_h(t - \tau_m) + (1 - \sigma_m) R_h(t - \tau_m)}{N_h(t - \tau_m)} e^{-(\mu_m + \alpha_m) \tau_m} - (-\mu_m + \alpha_m) I_m(t), \end{array} \right. \quad (2.6)$$

Os coeficientes do modelo são o $\Lambda_h > 0$ (taxa de admissão de humanos a classe suscetível, por nascimento), $\mu_h > 0$ (taxa de mortalidade natural), $\alpha_h > 0$ (taxa de mortalidade induzida por doenças), $r_h > 0$ (taxa de recuperação), $\tau_h > 0$ (período de tempo desde a infecção até o aparecimento de gametócitos no sangue), $\omega > 0$ (duração da imunidade parcial), $\beta_{hc} > 0$ (taxa de inoculação), $q_h > 0$ (resposta imune efetiva - (tempo)), $\rho > 0$ (taxa de oviposição), T (temperatura), $\mu_e(T) > 0$ (taxa de ovos inviáveis), $\mu_m > 0$ (taxa de mortalidade natural) e $\alpha_m > 0$ (taxa de mortalidade induzida).

Nesse artigo, foi realizada uma análise qualitativa do modelo, onde foi analisada a estabilidade do equilíbrio livre da doença por meio dos autovalores da matriz jacobiana e também foi estudado o equilíbrio endêmico e, com base em simulações numéricas, foi apontado que quando considerada uma população com imunidade parcial as possíveis vacinas teriam eficácias. Os autores conseguiram apontar ainda que uma população que possui imunidade parcial, a duração dessa imunidade pode interferir no contexto endêmico da doença naquela população.

Também em 2007, Tumwiine *et al.*, [17] formulou um modelo para estudar a propagação da malária e considerou a imunidade temporária nos indivíduos. Neste modelo foi admitido que todos os recém-nascidos pudessem ser infectados e não haverá transmissão da genitora para o filho. Através do estudo qualitativo, os autores conseguiram mostrar devido à perda de imunidade que com o passar do tempo e os nascimentos de novos indivíduos sempre terá uma classe de suscetíveis considerável e a busca pela erradicação da malária torna-se mais difícil.

2.2.5 Modelo de Keegan - 2013

Em 2013, Keegan [10] formulou um modelo simples buscando estudar o que chamaram de biestabilidade, considerando a imunidade clínica que foi apontada como um ponto importante para o controle da malária, pois, os indivíduos não apresentam sintomas mesmo estando com o parasita instalado no organismo, para tanto os autores ressaltaram a complexidade existente no estudo da imunidade clínica principalmente no seu desenvolvimento e variação. Eles usaram o modelo para simular duas situações com cenários diferentes no que se refere à infecciosidade. A Figura 2.9 representa o diagrama compartimental do modelo.

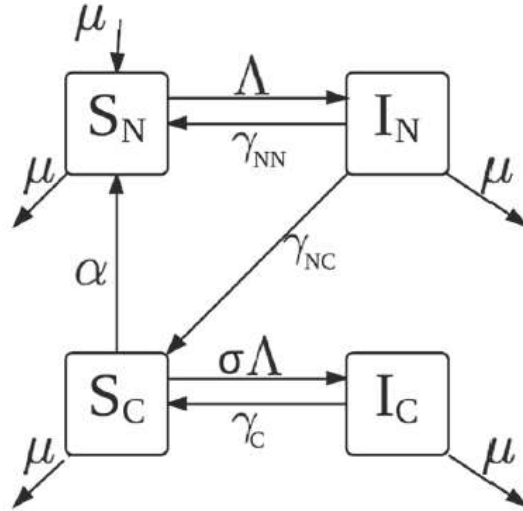


Figura 2.9: Diagrama do modelo compartimental proposto em Keegan, 2013 [10]
 Fonte: Keegan, 2013, p.4

Onde os parâmetros para descrever o modelo são S_N (indivíduos ingênuos suscetíveis), I_N (indivíduos ingênuos infectados), S_C (indivíduos clinicamente imunes suscetíveis), I_C (indivíduos clinicamente imunes infectados), Λ (taxa de infecção), α (taxa de perda da imunidade clínica), μ (taxa de nascimento/ mortalidade), σ (taxa de indivíduos suscetíveis a uma nova infecção, sendo eles clinicamente imunes), γ_{NN} (taxa de recuperados sem imunidade), γ_{NC} (taxa de recuperados com imunidade) e γ_C (taxa de recuperação de indivíduos clinicamente imunes). A formulação matemática do modelo é:

$$\begin{cases} \frac{dS_N}{dt} = -\Lambda S_N + \alpha S_C - \mu S_N + \mu T + \gamma_{NN} I_N, \\ \frac{dI_N}{dt} = \Lambda S_N - (\gamma_{NN} + \gamma_{NC}) I_N - \mu I_N, \\ \frac{dS_C}{dt} = -\sigma \Lambda S_C - \alpha S_C + \gamma_{NC} I_N + \gamma_C I_C - \mu S_C, \\ \frac{dI_C}{dt} = \sigma \Lambda S_C - \gamma_C I_C - \mu I_C, \end{cases} \quad (2.7)$$

A finalidade desse trabalho foi estudar e explorar aspectos que evidenciassem e comprovassem que a imunidade clínica pode proporcionar uma dinâmica de biestabilidade da malária, para as condições e critérios de ocorrência da biestabilidade os autores realizaram simulações e analisaram os resultados, concluindo que a imunidade clínica pode ser a causadora dessa condição em determinada população, porém os principais pontos inferidos foram com relação à eficácia da transmissão da malária por parte de indivíduos imunes, pois dada a duração da imunidade clínica se for longa é quase certa a dinâmica biestável naquela população.

2.2.6 Modelo de Bakary, Boureima e Sado, - 2018

Um outro estudo com uma abordagem interessante a ser considerada foi realizado em 2018 por Bakary *et al.*, [3]. Os autores consideraram a população dividida em duas classes, os “não imunes” e os “semi-imunes”, construindo um modelo matemático composto de um sistema não autônomo de equações diferenciais. Essa divisão da população considera que o primeiro grupo trata de pessoas com vulnerabilidade maior considerando nunca terem adquirido imunidade à malária, já o segundo grupo é composto por pessoas que em algum momento já passaram por um período de imunidade. O modelo compartimental também foi dividido seguindo a classificação da população. Seu diagrama compartimental é apresentado na Figura 2.10

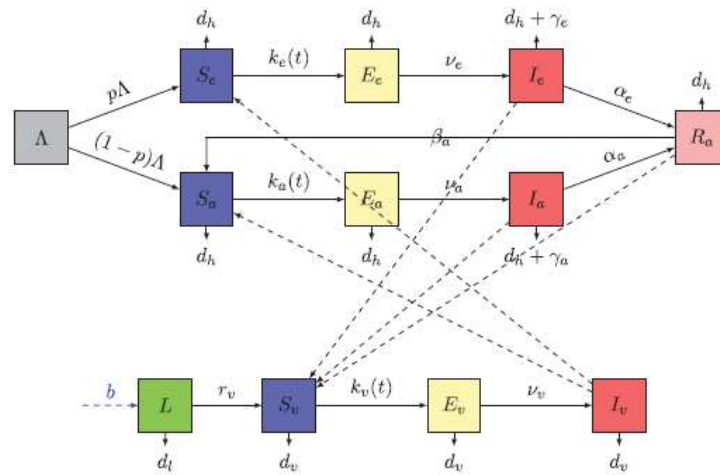


Figura 2.10: Diagrama do modelo compartimental proposto em Bakary, 2018 [3]

Fonte: Bakary, 2018, p.405

O diagrama mostra os sete compartimentos da população humana SEIR, e o fluxo, representados pelas setas, por meio do qual os indivíduos humanos e mosquitos transitam entre os compartimentos, sendo que os não imunes são distribuídos nos seguintes compartimentos (S_e – suscetíveis, E_e – expostos e I_e – infecciosos), já os semi-imune foram divididos em quatro compartimentos (S_a – suscetíveis, E_a – expostos, I_a – infecciosos e R_a – imunes), além disso, tem-se os mosquitos já maduros com dinâmica representada pelo SEI, sendo ainda Λ (taxa de recrutamento – humanos), $p\Lambda$ (novos recrutamentos da população não imune) e $(1-p)\Lambda$ (novos recrutamentos da população semi – imune). O modelo é representado matematicamente por:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \dot{S}_e(t) & = & p\Lambda - (k_e(t) + d_h)S_e(t), \\ \dot{E}_e(t) & = & k_e(t)S_e(t) - (\nu_e + d_h)E_e(t), \\ \dot{I}_e(t) & = & \nu_e E_e(t) - \alpha_e I_e(t) - (d_h + \gamma_e)I_e(t), \\ \dot{S}_a(t) & = & (1-p)\Lambda + \beta_a R_a(t) - (k_a(t) + d_h)S_a(t), \\ \dot{E}_a(t) & = & k_a(t)S_a(t) - (d_h + \nu_a)E_a(t), \\ \dot{I}_a(t) & = & \nu_a E_a(t) - d_h I_a(t) - (\alpha_a + \gamma_a)I_a(t), \\ \dot{R}_a(t) & = & \alpha_e I_e(t) + \alpha_a I_a(t) - (d_h + \beta_a)R_a(t), \\ \dot{L}(t) & = & b\left(1 - \frac{L(t)}{K}\right)(S_v(t) + E_v(t) + I_v(t)) - (d_l + r_v)L(t), \\ \dot{S}_v(t) & = & r_v L(t) - (d_v + k_v(t))S_v(t), \\ \dot{E}_v(t) & = & k_v(t)S_v(t) - (d_v + \nu_v)E_v(t), \\ \dot{I}_v(t) & = & \nu_v E_v(t) - d_v I_v(t), \end{array} \right. \quad (2.8)$$

Um fator interessante a ser considerado no sistema consiste na equação $L(t)$, que descreve a evolução dos mosquitos imaturos, tendo em vista os mosquitos serem divididos no modelo em duas classes, e terem uma evolução que faz o uso do crescimento logístico, pois, a taxa de ovoposição é:

$$L(t) = b\left(1 - \frac{L(t)}{K}\right)N_v(t) \quad (2.9)$$

A taxa apresentada em (2.9) representa a ovoposição, pois, dada as condições do ambiente, ou seja, a quantidade de água, de nutrientes presentes, e a quantidade de ovos depositados pela fêmea do mosquito é menor ou depositada em outro local, sendo assim, o crescimento é logístico a população, do qual poderá crescer até um limite máximo, apartir do qual tende a se estabilizar.

Os autores Bakary, Boureima e Sado (2018) [3] analisaram a estabilidade e equilíbrio da doença, bem como realizaram simulações numéricas, com isso conseguiram inferir que a taxa de reprodução do mosquito é a quantidade de picadas são parâmetros importante a se considerar, quando se busca combater a malária, quanto à imunidade à divisão da população em mais vulneráveis ou menos vulneráveis foi crucial no desenvolvimento do modelo, pois, a suscetibilidade dos indivíduos difundia a forma de propagação da doença.

2.2.7 Modelo de Ndamuzi - 2021

Um estudo mais recente produzido por Ndamuzi em 2021 [13] apresentou um modelo com uma abordagem compartimental SEIR. Por considerar humanos e mosquito foi construído um modelo que assumiu uma possível imunidade temporária, do qual aparece após a exposição à doença e uma posterior recuperação onde o indivíduo pôde ficar parcialmente imune e depois retornar a classe dos suscetíveis. Esse modelo utilizou-se para estudar a propagação da malária no Burundi, pequeno país do centro-leste da África.

O modelo é representado pelo seguinte diagrama:

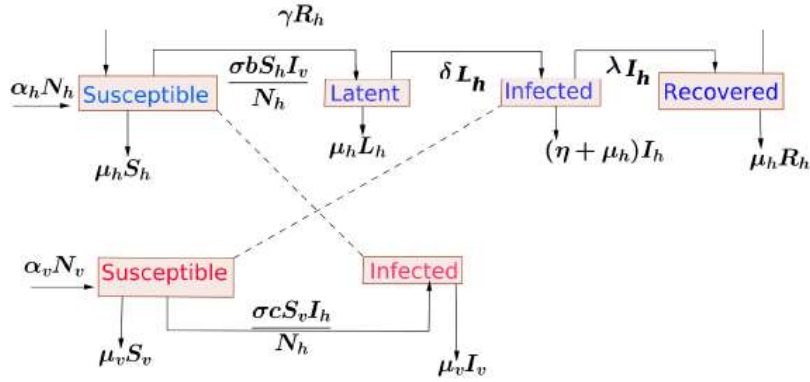


Figura 2.11: Diagrama do modelo compartimental proposto em Ndamuzi, 2021 [13]

Fonte: Ndamuzi, 2021, p.2449

As variáveis apresentadas são N_h que determina a população total de humanos os hospedeiros, N_v representa a população total de mosquitos os vetores, assim como os parâmetros para descrever o modelo são α_h refere-se a taxa de natalidade (humanos), α_v representa a taxa de natalidade dos mosquitos (vetor), σ quantifica o número de picadas de um mosquito no hospedeiro por unidade de tempo, b representa a probabilidade de ser infectado por um ser humano, c (probabilidade de ser infectado por um mosquito), δ (taxa de progressão do estado latente para o infeccioso em humanos), λ (taxa de progressão do estado infeccioso para o recuperado em humanos), γ (taxa de progressão do estado recuperado para o suscetível em humanos), μ_h (taxa de mortalidade natural em humanos), μ_v (taxa de mortalidade do mosquito) e η (taxa de mortalidade induzida em humanos). As equações matemáticas que formularam o modelo apresentado em [13] são:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \alpha_h N_h - \frac{\sigma b S_h I_v}{N_h} + \gamma R_h - \mu_h S_h, \\ \frac{dL_h}{dt} = \frac{\sigma b S_h I_v}{N_h} - (\mu_h + \delta) L_h, \\ \frac{dI_h}{dt} = \delta L_h - (\eta + \mu_h + \lambda) I_h, \\ \frac{dR_h}{dt} = \lambda I_h - (\mu_h + \gamma) R_h, \\ \frac{dS_v}{dt} = \alpha_v N_v - \frac{\sigma c S_v I_h}{N_h} - \mu_v S_v, \\ \frac{dI_v}{dt} = \frac{\sigma c S_v I_h}{N_h} - \mu_v I_v. \end{array} \right. \quad (2.10)$$

O estudo realizado por Ndamuzi e Gahungu (2021) [13] não apresentou resultados expressivos sobre a influência da imunidade. Porém, considerou um número reprodutivo básico (R_0) que foi calculado e comprovado as condições do ponto de equilíbrio da doença usando uma função de Lyapunov, e os autores conseguiram inferir por meio de simulações e análise desses dados que a redução da malária está principalmente vinculada a ações efetivas e de controle, que levem a redução do número de mosquitos e por consequência o número de picadas e outras variáveis importantes como a probabilidade de ser infectado.

A exposição intensa e constante, com intervalos de tempo curtos com o parasita causador da malária, a idade dos humanos, a temperatura do ambiente e o tamanho da população de vetores foram alguns pontos importantes e cruciais levantados e considerados nos diversos modelos, principalmente no contexto da imunidade adquirida e sua variação, pois o contato com o parasita foi apontado como um dos pontos chaves para o possível desenvolvimento da imunidade após a infecção, bem como sendo um fator determinístico para o tempo dessa imunidade.

Devido à dificuldade de controlar mundialmente a malária e alguns fatores serem apontados como cruciais para esse não controle, e/ou até mesmo erradicação, como é o caso da resistência do parasita aos antimaláricos e a falta de compreensão da imunidade adquirida, naturalmente observa-se uma variedade significativa de abordagens da imunidade nos diversos modelos.

O presente capítulo apresentou alguns modelos matemáticos que foram desenvolvidos para descrever a dinâmica de propagação da malária em humanos, essa breve discussão realizada, abordou alguns modelos introduzidos na literatura ao longo dos anos que consideraram vários fatores específicos tanto do hospedeiro como do vetor, porém todos com uma base comum que é a compartimentalização das populações envolvidas. No próximo capítulo, será apresentado um estudo mais detalhado a res-

peito da influência da imunidade adquirida na dinâmica de propagação da malária em uma população de indivíduos.

Capítulo 3

Modelo Matemático de transmissão da Malária

Considerando a relevância das variações ligadas a idade na prevalência da malária, alguns modelos começaram a levar em conta fenômenos da imunidade adquirida, baseando-se na duração e na forma com que essa imunidade pode influenciar na dinâmica de transmissão, especialmente na relação entre a imunidade e o acúmulo de exposições prévias do hospedeiro à doença.

Sendo a teoria do controle ótimo um campo da Matemática bastante utilizado para manter as doenças infecciosas em baixa prevalência, nesse capítulo formulamos um problema para o controle da disseminação da malária a fim de se obter a melhor estratégia a vacinação.

Os cenários obtidos a partir das simulações numéricas realizadas serão obtidos com a utilização da linguagem Python e sua dinâmica analisada e importante destacar que o método na rotina do Python é o método de Runge-Kutta de 4ª ordem.

3.1 Controle ótimo em um modelo de Malária

A teoria do controle ótimo é uma área relacionada à Engenharia e Matemática Aplicada que busca encontrar uma forma de controlar um sistema dinâmico, durante um período de tempo que pode ser finito ou infinito, de forma que um critério previamente estabelecido seja otimizado. Para isso devem ser estabelecidos o modelo matemático, composto por equações diferenciais que descrevem o sistema dinâmico que será controlado, um critério de desempenho descrito por um funcional que deve ser otimizado e uma estratégia de controle que deverá maximizar ou minimizar esse critério. A resolução desse problema pode envolver métodos analíticos ou numéricos, com suas vantagens e desvantagens.

A idéia de encontrar uma política de controle que leva o sistema de um estado

atual à um estado desejado da forma mais eficaz possível compõe um ramo de estudos extremamente importante para uma gama de aplicações práticas como eficiência energética, controle de processos industriais, controle populacional, estratégias de vacinação e até navegação de veículos autônomos.

3.1.1 Problema de controle LQR (*Linear Quadratic Regulator*)

O objetivo de um problema de controle ótimo LQR é determinar uma lei de controle que minimize um funcional descrito na forma de um índice quadrático sujeito às restrições de um sistema dinâmico linear. Em termos gerais, o problema de controle em horizonte infinito consiste em determinar a função de controle $\mathbf{u}$ que minimiza o funcional quadrático

$$J = \frac{1}{2} \int_0^\infty (\mathbf{x}^T Q \mathbf{x} + \mathbf{u}^T R \mathbf{u}) dt \quad (3.1)$$

levando o sistema $\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} + B\mathbf{u}$ para o estado desejado $\tilde{\mathbf{x}} = 0$. Nesse problema, A é a matriz de estado, B é o vetor de controle, Q e R são matrizes de penalização de estado e controle, respectivamente, sendo Q simétrica e semi-definida positiva e R simétrica e definida positiva.

Para resolução do problema LQR pode ser usado o Princípio de Pontryagin (1956), Equações de Euler-Lagrange, Equação de Hamilton-Jacobi-Bellman (1958), 2º Teorema de Lyapunov (1890), sendo o Princípio de Pontryagin amplamente utilizado tanto em sua forma original (problemas em malha aberta) que consiste em ações tomadas baseadas em uma entrada específica, como para derivar a Equação de Riccati (problema em malha fechada).

O Princípio de Pontryagin consiste em transformar o problema de controle em um problema de otimização da função Hamiltoniana

$$H(\mathbf{x}, \lambda, \mathbf{u}, t) = \dot{J} + \lambda^T \dot{\mathbf{x}} = \mathbf{x}^T Q \mathbf{x} + \mathbf{u}^T R \mathbf{u} + \lambda^T (A\mathbf{x} + B\mathbf{u}), \quad (3.2)$$

onde λ é um vetor de multiplicadores de Lagrange.

O controle ótimo e as trajetórias das equações de estado devem satisfazer três equações:

1. $\dot{\mathbf{x}} = \frac{\partial H}{\partial \lambda^T}$, com condição inicial $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$;
2. $\dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}}$, com condição final $\lambda(t_f) = 0$;
3. $\frac{\partial H}{\partial \mathbf{u}} = 0$.

Dessa forma obtemos, respectivamente, três condições:

1. $\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} + B\mathbf{u}$, com condição inicial $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$;
2. $\dot{\lambda} = -Q\mathbf{x} - A^T\lambda$, com condição final $\lambda(t_f) = 0$;
3. $\mathbf{u} = -R^{-1}\mathbf{B}^T\lambda$.

Ao substituir o item 3 no item 1, damos início a obtenção da solução em malha fechada, levando a

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} - \mathbf{B}R^{-1}\mathbf{B}^T\lambda \\ \dot{\lambda} = -Q\mathbf{x} - A^T\lambda. \end{cases} \quad (3.3)$$

Assumindo uma relação entre o vetor dos multiplicadores de Lagrange λ e o vetor de estado $\mathbf{x}$ fechando a malha, dada por

$$\lambda = P\mathbf{x}, \quad (3.4)$$

com P uma matriz constante a ser determinada, então

$$\dot{\lambda} = P\dot{\mathbf{x}}. \quad (3.5)$$

Substituindo (3.3) e (3.4) em (3.5), obtemos

$$-Q\mathbf{x} - A^TP\mathbf{x} = P(A\mathbf{x} - \mathbf{B}R^{-1}\mathbf{B}^TP\mathbf{x}), \quad (3.6)$$

levando a

$$(-Q - A^TP - PA + P\mathbf{B}R^{-1}\mathbf{B}^TP)\mathbf{x} = 0. \quad (3.7)$$

Para um vetor $\mathbf{x}$ não nulo, temos a equação algébrica de Riccati

$$PA + A^TP + Q - P\mathbf{B}R^{-1}\mathbf{B}^TP = 0. \quad (3.8)$$

O processo de resolução consiste então nos seguintes passos:

1. Resolver a Eq. (3.8) e encontrar P ;
2. Resolver o problema de valor inicial para $\mathbf{x}$ em (3.3), considerando a Eq. (3.4), dado agora por $\dot{\mathbf{x}} = (A - \mathbf{B}R^{-1}\mathbf{B}^TP)\mathbf{x}$, com condição inicial $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$;
3. Obter a função de controle $\mathbf{u}$, considerando a Eq. (3.4) e as soluções P e $\mathbf{x}$ dos itens anteriores, dada por $\mathbf{u} = -R^{-1}\mathbf{B}^TP\mathbf{x}$.

3.1.2 Problema de controle ótimo para o modelo de malária

Nesta seção introduziremos uma estratégia de controle para a malária por meio de vacinação, através da formulação de um problema de controle ótimo. Para isso, adotaremos o modelo de Aron, descrito na Seção 2.2.2 e composto pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{dx}{da} = -hx + ry + \gamma(h)z, \\ \frac{dy}{da} = hx - ry - qy, \\ \frac{dz}{da} = qy - \gamma(h)z, \end{cases} \quad (3.9)$$

Esse sistema pode ser escrito em forma matricial $\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x}$

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -h & r & \gamma(h) \\ h & -(r+q) & 0 \\ 0 & q & -\gamma(h) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}.$$

Os pontos de equilíbrio são obtidos fazendo $\frac{dx}{da} = \frac{dy}{da} = \frac{dz}{da} = 0$, o que leva a

$$\begin{bmatrix} -h & r & \gamma(h) \\ h & -(r+q) & 0 \\ 0 & q & -\gamma(h) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

cujas soluções são $(x^*, y^*, z^*) = \left(\frac{r\gamma + \gamma q}{hq} z^*, \frac{\gamma}{q} z^*, z^* \right)$. No entanto, a condição $x(a) + y(a) + z(a) = 1$ deve ser satisfeita, sendo que em termos populacionais significa que 1 é a população total, 100%, o que implica em

$$\left(\frac{r\gamma + \gamma q}{hq} + \frac{\gamma}{q} + 1 \right) z = 1. \quad (3.10)$$

Dessa forma obtemos a solução de equilíbrio $z^* = \frac{hq}{r\gamma + \gamma q + h\gamma + hq}$; consequentemente temos $y^* = \frac{\gamma h}{r\gamma + \gamma q + h\gamma + hq}$ e $x^* = \frac{r\gamma + \gamma q}{r\gamma + \gamma q + h\gamma + hq}$.

Consideremos uma função de controle $\mathbf{u}$ que consiste em um processo de imunização dos indivíduos suscetíveis e representa o percentual de indivíduos vacinados na população. Dessa forma, o sistema com controle é descrito por

$$\begin{cases} \frac{dx}{da} &= -hx + ry + \gamma(h)z - u, \\ \frac{dy}{da} &= hx - ry - qy, \\ \frac{dz}{da} &= qy - \gamma(h)z + u, \end{cases} \quad (3.11)$$

ou, em forma matricial $\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} + B\mathbf{u}$

$$\dot{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} -h & r & \gamma(h) \\ h & -(r+q) & 0 \\ 0 & q & -\gamma(h) \end{bmatrix} \mathbf{x} + \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \mathbf{u}$$

Desejamos que a função de controle transfira o sistema do estado atual para um estado desejado de equilíbrio (x^*, y^*, z^*) . Esse estado desejado deve satisfazer, em todas as idades:

$$\begin{cases} \tilde{x} = x^* = \frac{r\gamma + \gamma q}{r\gamma + \gamma q + h\gamma + hq} \\ \tilde{y} = y^* = \frac{\gamma h}{r\gamma + \gamma q + h\gamma + hq} \\ \tilde{z} = z^* = \frac{hq}{r\gamma + \gamma q + h\gamma + hq} \end{cases} \quad (3.12)$$

O vetor $\tilde{\mathbf{x}} = (\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$ é o estado desejado para o sistema e $\mathbf{x} = (x, y, z)$ é o estado real. Devemos então formular o sistema dos desvios, que descreve a taxa de variação da diferença entre a trajetória real do sistema e a trajetória desejada. Para isso definiremos um vetor $\mathbf{x}_1$ de novas variáveis representando o desvio relativo a cada um dos compartimentos envolvidos no modelo (suscetíveis, infectados e imunes):

$$\begin{cases} x_1 = x - \tilde{x} \\ y_1 = y - \tilde{y} \\ z_1 = z - \tilde{z}. \end{cases} \quad (3.13)$$

Então:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{da} = \frac{dx}{da} - \frac{d\tilde{x}}{da} \\ \frac{dy_1}{da} = \frac{dy}{da} - \frac{d\tilde{y}}{da} \\ \frac{dz_1}{da} = \frac{dz}{da} - \frac{d\tilde{z}}{da} \end{cases} \quad (3.14)$$

Considerando que $\frac{d\tilde{x}}{da} = \frac{d\tilde{y}}{da} = \frac{d\tilde{z}}{da} = 0$, uma vez que o vetor $\tilde{\mathbf{x}}$ é um vetor de constantes, ao substituir (3.13) e (3.14) em (3.11) obtemos:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{da} = -h(x_1 + \tilde{x}) + r(y_1 + \tilde{y}) + \gamma(z_1 + \tilde{z}) - u \\ \frac{dy_1}{da} = h(x_1 + \tilde{x}) - r(y_1 + \tilde{y}) - q(y_1 + \tilde{y}) \\ \frac{dz_1}{da} = q(y_1 + \tilde{y}) - \gamma(z_1 + \tilde{z}) + u \end{cases} \quad (3.15)$$

Considerando (3.12) em (3.15) obtemos o sistema (3.16), que descreve a taxa de variação da diferença entre a trajetória real do sistema e a trajetória desejada.

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{da} = -hx_1 + ry_1 + \gamma z_1 - u \\ \frac{dy_1}{da} = hx_1 - (r + q)y_1 \\ \frac{dz_1}{da} = qy_1 - \gamma z_1 + u \end{cases} \quad (3.16)$$

Esse sistema se apresenta na forma:

$$\dot{\mathbf{x}}_1 = \begin{bmatrix} -h & r & \gamma \\ h & -(r + q) & 0 \\ 0 & q & -\gamma \end{bmatrix} \mathbf{x}_1 + \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \mathbf{u}$$

A matriz de estado A é dada por:

$$A = \begin{bmatrix} -h & r & \gamma \\ h & -(r + q) & 0 \\ 0 & q & -\gamma \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

e o vetor de controle $\mathbf{B}$ que determina a idéia dos pesos do controle que indica que as intervenções buscam aumentar o número de indivíduos imunes e visando diminuir a propagação do patógeno e aumentar a resistência da população, é dado por:

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}.$$

Para resolver este problema em malha fechada, é necessário definir um objetivo, que consiste em encontrar a estratégia de vacinação que minimize o funcional

$$J = \frac{1}{2} \int_0^\infty (\mathbf{x}_1^T Q \mathbf{x}_1 + \mathbf{u}^T R \mathbf{u}) da \quad (3.18)$$

e transfira o sistema para o estado desejado, lembrando que minimizar o funcional J significa minimizar os desvios e o controle (vacina e seu custo). Os estudos de caso a seguir ilustrarão a dinâmica do modelo matemático controlado e sem controle, bem

como a dinâmica do desvio de trajetória e função de controle. No entanto, antes de dar prosseguimento, uma observação deve ser feita a cerca da controlabilidade do sistema.

Um sistema é dito completamente controlável se a matriz de controlabilidade $[B \ AB \ A^2B \ \dots^{n-1}B]$ tiver posto n , isto é, a matriz de controlabilidade deve ter n linhas linearmente independentes, onde n é a dimensão do sistema.

O sistema objeto desse estudo possui dimensão 3 e sua matriz de controlabilidade $[B \ AB \ A^2B]$ possui posto 2, o que significa que uma das variáveis do sistema não será controlada. Dessa forma, o sistema atuará em apenas duas das subpopulações.

3.1.2.1 Cenário 1

Escolhendo $Q = I$ e $R = 1$, com coeficientes $h = 0,5$, $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$ obtemos:

$$A = \begin{bmatrix} -0,5 & 0,8 & 0,1436 \\ 0,5 & -1 & 0 \\ 0 & 0,2 & -0,1436 \end{bmatrix} \quad (3.19)$$

com

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, R = [1].$$

Como precisamos alçar nosso objetivo de minimizar o funcional, precisamos encontrar P que é uma matriz simétrica, definida positiva, obtida da solução da equação algébrica de Riccati

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0, \quad (3.20)$$

sendo Q e R matrizes simétricas, onde Q é semi-definida positiva e pondera as variáveis de estado e R é definida positiva e pondera as variáveis de controle. Portanto, encontramos a solução da equação de Riccati representada na matriz P a seguir:

$$P = \begin{bmatrix} 0,7791 & 0,3763 & 0,2891 \\ 0,3763 & 0,6489 & 0,2053 \\ 0,2891 & 0,2053 & 0,9600 \end{bmatrix}. \quad (3.21)$$

Uma vez conhecidas as matrizes A , B , R e P , o passo seguinte é resolver o problema de valor inicial

$$\dot{\mathbf{x}}_1 = \frac{d\mathbf{x}_1}{da} = [A - BR^{-1}B^T P]\mathbf{x}_1 \quad (3.22)$$

com condição inicial $\mathbf{x}_1 = [0,545 \quad -0,227 \quad -0,317]$, pois de acordo com (3.13), temos

$$\begin{cases} x_1(0) = x(0) - \tilde{x}(0) = 1 - 0,455 = 0,545 \\ y_1(0) = y(0) - \tilde{y}(0) = 0 - 0,227 = -0,227 \\ z_1(0) = z(0) - \tilde{z}(0) = 0 - 0,317 = -0,317. \end{cases} \quad (3.23)$$

O sistema (3.22), cujas equações representam a taxa de variação entre a trajetória real de cada subpopulação em função da idade e a trajetória desejada equivale ao seguinte PVI:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{da} = -0,99x_1 + 0,629y_1 + 0,8145z_1 \\ \frac{dy_1}{da} = 0,5x_1 - y_1 \\ \frac{dz_1}{da} = 0,49x_1 + 0,371y_1 - 0,8145z_1 \\ x_1(0) = 0,545 \\ y_1(0) = -0,227 \\ z_1(0) = -0,317 \end{cases} \quad (3.24)$$

O sistema (3.24) tem autovalores $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -1,14$ e $\lambda_3 = -1,67$, com respectivos autovetores $\mathbf{v}_1 = [1,2 \ 0,60 \ 1]^T$, $\mathbf{v}_2 = [0,39 \ -1,39 \ 1]^T$ e $\mathbf{v}_3 = [-4,02 \ 3,03 \ 1]^T$, levando a uma solução geral

$$\mathbf{x}_1(a) = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 a} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 a} + c_3 \mathbf{v}_3 e^{\lambda_3 a}, \quad (3.25)$$

com constantes c_1 , c_2 e c_3 obtidas das condições iniciais de (3.24), resultando em $c_1 = 0,00$, $c_2 = -0,17$ e $c_3 = -0,15$. Obtemos assim as soluções:

$$\begin{cases} x_1(a) = -0,066e^{-1,14a} + 0,603e^{-1,67a} \\ y_1(a) = 0,236e^{-1,14a} - 0,455e^{-1,67a} \\ z_1(a) = -0,17e^{-1,14a} - 0,15e^{-1,67a}. \end{cases} \quad (3.26)$$

Finalmente, obtemos a função de controle u , conforme o passo 3, fazendo $u = -R^{-1}B^T P \mathbf{x}_1$, o que leva a

$$u(a) = 0,1217e^{-1,14a} + 0,319e^{-1,67a}. \quad (3.27)$$

Dessa forma, o sistema controlado é obtido substituindo a função de controle (3.27) no sistema (3.11), com os coeficientes adotados nesse cenário, resultando em

$$\begin{cases} \frac{dx}{da} = -0,5x + 0,8y + 0,144z - 0,1217e^{-1,14a} - 0,319e^{-1,67a}, \\ \frac{dy}{da} = 0,5x - 0,8y - 0,2y, \\ \frac{dz}{da} = 0,2y - 0,144z + 0,1217e^{-1,14a} + 0,319e^{-1,67a}, \end{cases} \quad (3.28)$$

Os cenários a seguir mostram a dinâmica do sistema sem controle e com controle, bem como as trajetórias dos desvios e o gráfico da função de controle.

A Figura 3.1 mostra a dinâmica do sistema (3.9) com coeficientes $h = 0,5$, $r = 0,8$, $q = 0,2$, $\tau = 3$ e conseqüentemente $\gamma = 0,144$. Nesta simulação utilizamos as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$. Como podemos ver apesar das crianças de até 2 anos de idade serem mais afetadas pela doença, atingindo cerca de 35% da população nesta faixa etária, a infecção persiste, embora em níveis reduzidos nas demais faixas etárias, se estabilizando em 23% de incidência a partir dos 15 anos de idade, com imunidade atingindo 32% da população a partir desta faixa etária.

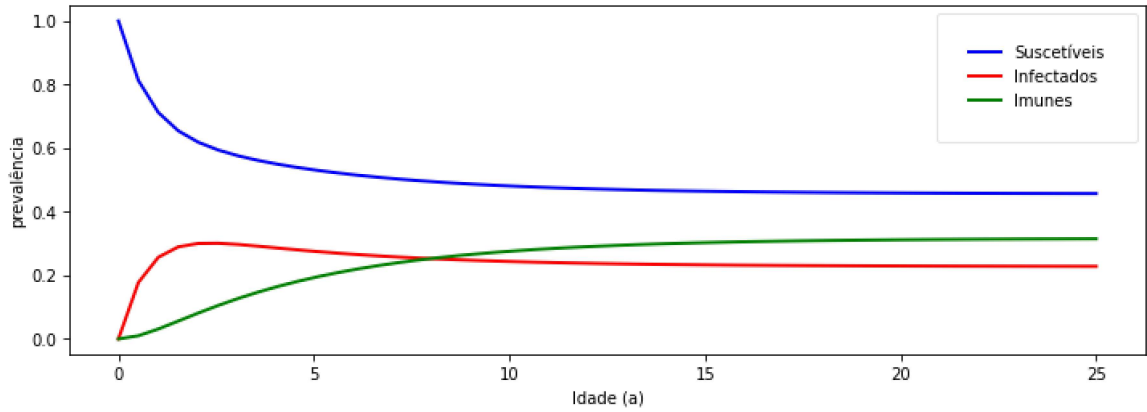


Figura 3.1: Dinâmica do sistema (3.9) na ausência de controle, com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

Comparativamente, a Figura 3.2 simula um comportamento do sistema (3.28), que descreve a dinâmica do modelo (3.9) controlado pela função (3.27). Aqui também foram utilizadas as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$. Nesse caso, observamos que cerca de 35% da população com idade igual ou superior a 2 anos já está imunizada à doença, sendo que a população de suscetíveis à infecção estabilizou em pouco mais de 40% ainda nos primeiros anos de idade. Observa-se ainda que a incidência da doença nas crianças teve uma redução, se estabilizando em pouco mais de 20% a partir dos 2 anos de idade. Com isso, com o aumento da imunidade nas crianças e a estabilização das subpopulações já a partir de pouco mais de 2 anos, mostra os impactos positivos do controle aplicado no modelo.

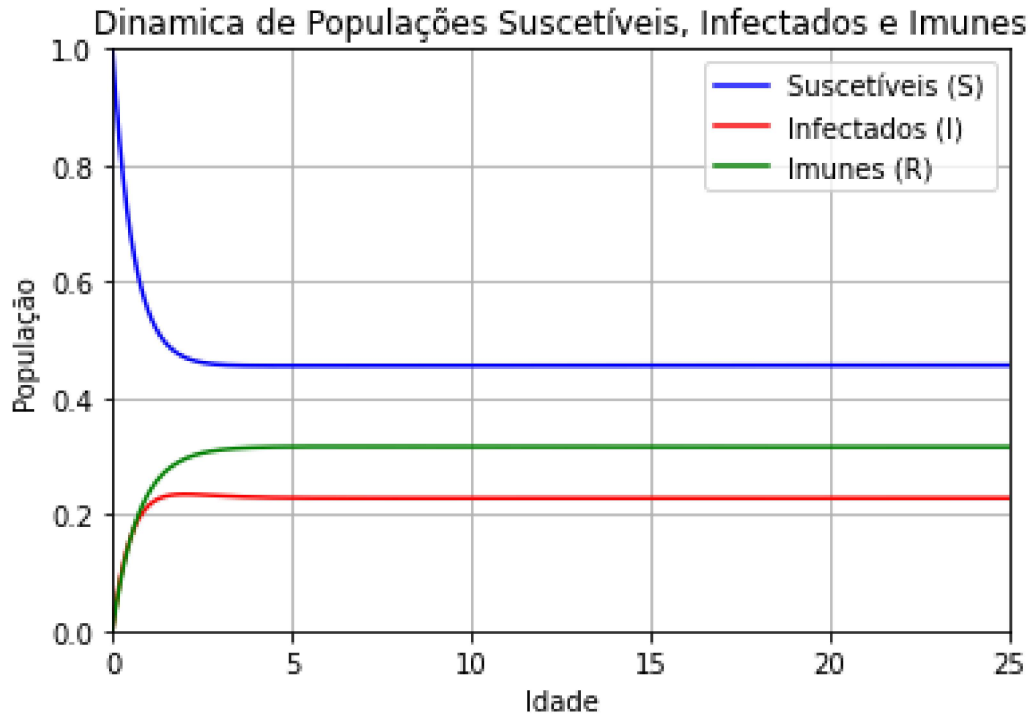


Figura 3.2: Dinâmica do sistema (3.9) controlado, com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

O desvio de trajetória, descrito pelo sistema (3.24), cuja solução analítica é dada por (3.26) é ilustrado na Figura 3.15. Conforme a amplitude das funções se aproxima de zero, podemos inferir que o sistema atinge seu estado desejado até os quatro anos de vida da população e estabiliza-se a partir desse período.

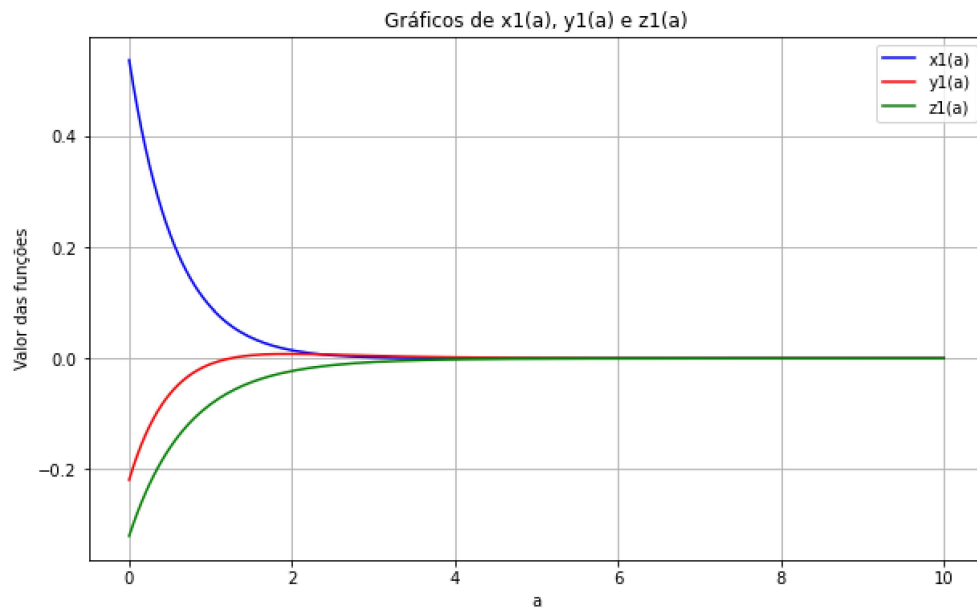


Figura 3.3: Desvio de trajetória.

Finalmente, o cenário obtido para a função de controle (3.27), mostrado na Figura 3.4 a aplicação de vacinação no que diz respeito à faixa etária em que esta aplicação deve ocorrer, devendo ser intensificada no primeiro ano de vida, com uma ação que deve ocorrer até os 4 anos de idade, totalizando 29,78% de pessoas imunizadas, sendo que esse percentual foi obtido por meio da integração da função de controle $u(a)$.

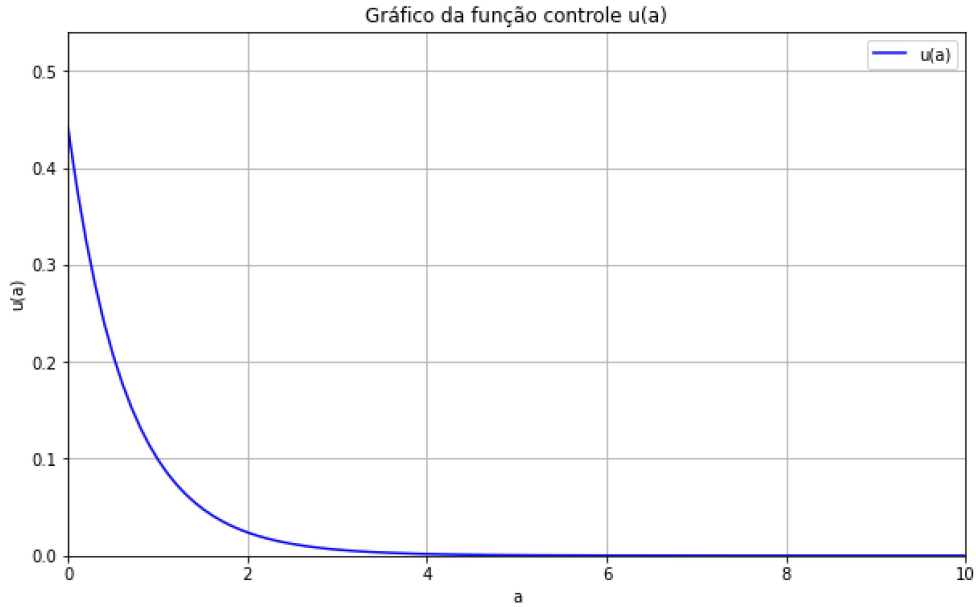


Figura 3.4: Dinâmica da função de controle $u(a)$.

Para esse cenário, o custo de funcional obtido foi $J = 0,03235$. Que consiste em um valor comparativo e sem limitantes, obtido pela integração do funcional.

3.1.2.2 Cenário 2

Escolhendo $Q = 2I$ e $R = 1$, com coeficientes $h = 0,5$, $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$ obtemos:

$$A = \begin{bmatrix} -0,5 & 0,8 & 0,1436 \\ 0,5 & -1 & 0 \\ 0 & 0,2 & -0,1436 \end{bmatrix} \quad (3.29)$$

com

$$Q = \begin{bmatrix} 2 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 2 \end{bmatrix}, R = [1].$$

Como precisamos alçar nosso objetivo de minimizar o funcional, precisamos encontrar a matriz P simétrica, definida positiva, obtida da solução da equação algébrica

de Riccati

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0, \quad (3.30)$$

resultando em

$$P = \begin{bmatrix} 91610539,6332 & 91610538,8855 & 91610538,8998 \\ 91610538,8855 & 91610539,4544 & 91610538,6521 \\ 91610538,8998 & 91610538,6521 & 91610539,8988 \end{bmatrix}. \quad (3.31)$$

Conhecida a matriz P, resolvemos o problema de valor inicial

$$\dot{\mathbf{x}}_1 = \frac{d\mathbf{x}_1}{da} = [A - BR^{-1}B^T P]\mathbf{x}_1 \quad (3.32)$$

com condição inicial $\mathbf{x}_1 = [0,545 \quad -0,227 \quad -0,317]$, uma vez que de acordo com (3.13),

$$\begin{cases} x_1(0) = x(0) - \tilde{x}(0) = 1 - 0,455 = 0,545 \\ y_1(0) = y(0) - \tilde{y}(0) = 0 - 0,227 = -0,227 \\ z_1(0) = z(0) - \tilde{z}(0) = 0 - 0,317 = -0,317. \end{cases} \quad (3.33)$$

O sistema (3.32), cujas equações representam a taxa de variação entre a trajetória real de cada subpopulação em função da idade e a trajetória desejada equivale ao seguinte PVI:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{da} = -1,2334x_1 + 0,5666y_1 + 1,1426z_1 \\ \frac{dy_1}{da} = 0,5x_1 - y_1 \\ \frac{dz_1}{da} = 0,7334x_1 + 0,4334y_1 - 1,1426z_1 \\ x_1(0) = 0,545 \\ y_1(0) = -0,227 \\ z_1(0) = -0,317 \end{cases} \quad (3.34)$$

O sistema (3.34) tem autovalores $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -1,26$ e $\lambda_3 = -2,12$, com respectivos autovetores $\mathbf{v}_1 = [1,20 \ 0,60 \ 1]^T$, $\mathbf{v}_2 = [1,06 \ -2,06 \ 1]^T$ e $\mathbf{v}_3 = [-1,80 \ 0,80 \ 1]^T$, levando a uma solução geral

$$\mathbf{x}_1(a) = c_1\mathbf{v}_1e^{\lambda_1 a} + c_2\mathbf{v}_2e^{\lambda_2 a} + c_3\mathbf{v}_3e^{\lambda_3 a}, \quad (3.35)$$

com constantes c_1 , c_2 e c_3 obtidas das condições iniciais de (3.34), resultando em $c_1 = 0,00$, $c_2 = -0,01$ e $c_3 = -0,31$. Obtemos assim as soluções:

$$\begin{cases} x_1(a) = -0,016e^{-1,26a} + 0,558e^{-2,12a} \\ y_1(a) = 0,021e^{-1,26a} - 0,248e^{-2,12a} \\ z_1(a) = -0,01e^{-1,26a} - 0,31e^{-2,31a}. \end{cases} \quad (3.36)$$

Finalmente, obtemos a função de controle u , conforme o passo 3, fazendo $u = -R^{-1}B^T P\mathbf{x}_1$, o que leva a

$$u(a) = 0,0031e^{-1,26a} + 0,6610e^{-2,12a}. \quad (3.37)$$

Dessa forma, o sistema controlado é obtido substituindo a função de controle (3.27) no sistema (3.11), com os coeficientes adotados nesse cenário, resultando em

$$\begin{cases} \frac{dx}{da} = -0,5x + 0,8y + 0,144z - 0,0031e^{-1,26a} - 0,6610e^{-2,12a}, \\ \frac{dy}{da} = 0,5x - 0,8y - 0,2y, \\ \frac{dz}{da} = 0,2y - 0,144z + 0,0031e^{-1,26a} + 0,6610e^{-2,12a}, \end{cases} \quad (3.38)$$

Os cenários a seguir mostram a dinâmica do sistema sem controle e com controle, bem como as trajetórias dos desvios e o gráfico da função de controle.

A Figura 3.5 é idêntica a Figura 3.1 que mostra a dinâmica do sistema (3.9) sem aplicação de controle, com coeficientes $h = 0,5$, $r = 0,8$, $q = 0,2$, $\tau = 3$ e consequentemente $\gamma = 0,144$. Nesta simulação utilizamos as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$.

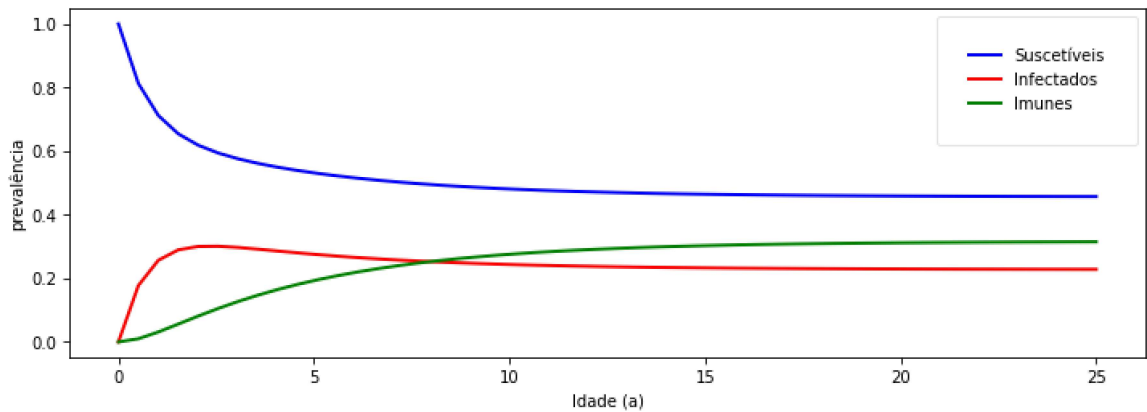


Figura 3.5: Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

Comparativamente, a Figura 3.6 simula um comportamento do sistema (3.38), que descreve a dinâmica do modelo (3.9) controlado pela função (3.37). Aqui tam-

bém foram utilizadas as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$. Nesse caso, observamos que cerca de 35% da população com idade superior a 2 anos, já está imunizada à doença, sendo que a população de suscetíveis à infecção estabilizou em torno de 45% ainda nos primeiros anos de idade. Observa-se ainda que a incidência da doença nas crianças teve uma redução, se estabilizando em pouco mais de 20% aos 2 anos de idade. Com isso, com o aumento da imunidade nas crianças e a estabilização das subpopulações já a partir de 2 anos, mostra os impactos positivos do controle aplicado no modelo.

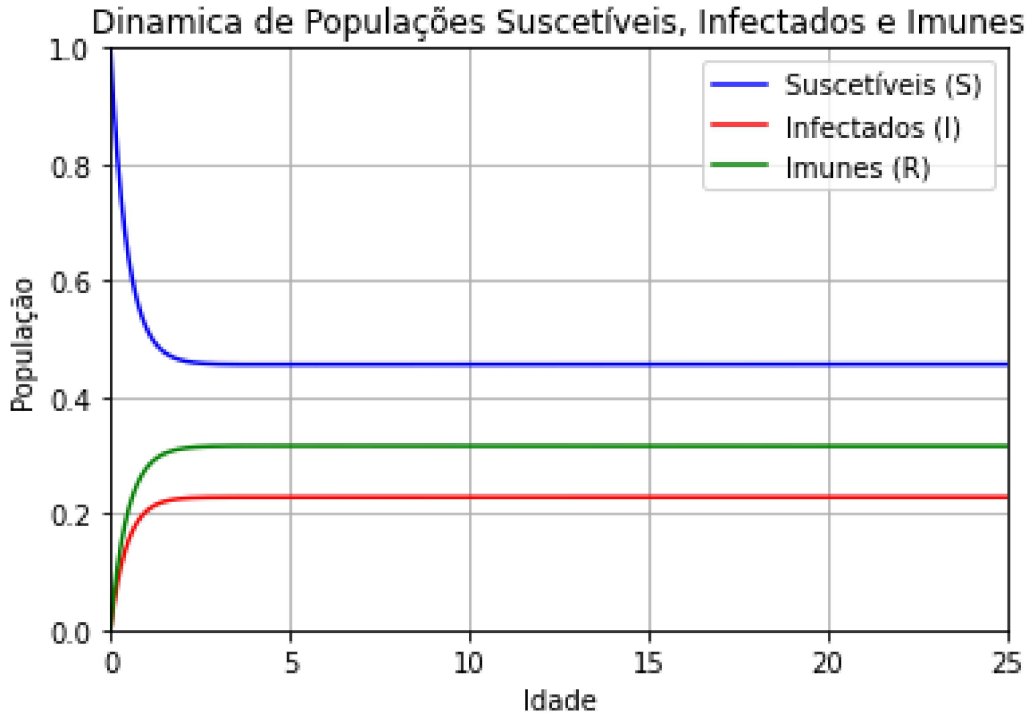


Figura 3.6: Dinâmica da população na presença do controle via vacina com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

O desvio de trajetória, descrito pelo sistema (3.34), cuja solução analítica é dada por (3.36) é ilustrado na Figura 3.7. Conforme a amplitude das funções se aproxima de zero em pouco tempo, podemos inferir que o sistema atinge seu estado desejado, ocorrendo em pouco depois dos 2 anos de vida da população e estabilizando-se após esse período.

Finalmente, o cenário obtido para a função de controle (3.37), mostrado na Figura 3.8 ilustra a aplicação do controle, que deve ser intensificado no primeiro ano de vida, com uma ação que deve ocorrer até pouco mais de 2 anos de idade. Em comparação com a dinâmica do controle exibida no Cenário 1, Figura 3.8, percebe-se uma intensificação do processo de imunização nos primeiros meses de vida, com um leve aumento na proporção de indivíduos imunizados atingindo o patamar de 31,43%.

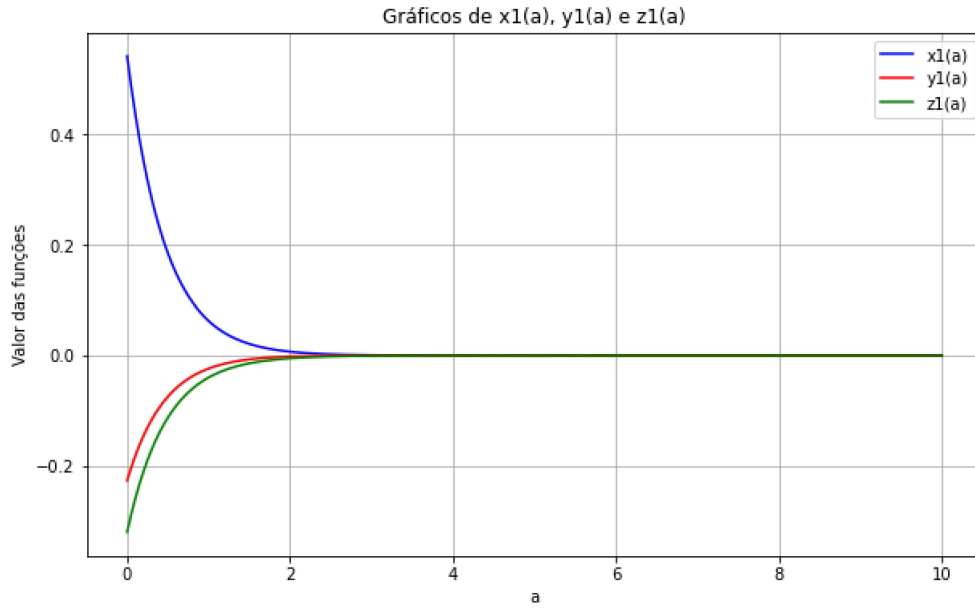


Figura 3.7: Desvio de trajetória.

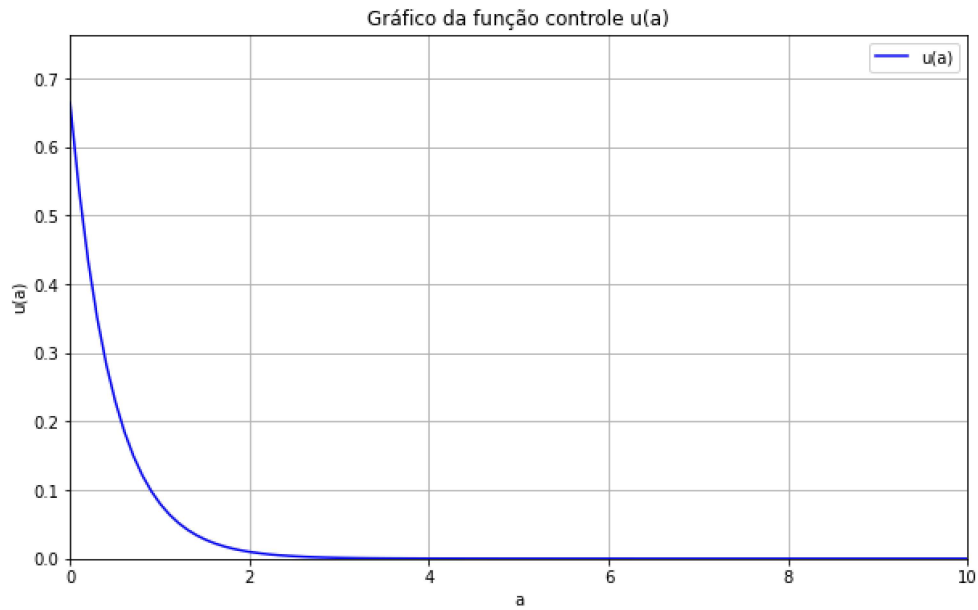


Figura 3.8: Dinâmica da função de controle $u(a)$.

Nesse cenário, escolhemos os coeficientes da matriz Q de forma que a aumentar a ponderação sobre a diferença entre estado desejado para o sistema e seu estado real, atuando mais fortemente no desvio de trajetória. Assim, observa-se uma estabilização mais rápida, com níveis estabilizados em idade mais precoce, com antecipação de mais de 1 ano de idade na estabilização da imunidade em relação ao cenário anterior, embora não haja mudança significativa nas proporções de suscetíveis, imunes e infectados em idade mais avançada. Essa intensificação imposta sobre a matriz Q levou a um aumento no custo de controle, em comparação com o cenário 1, com o

funcional $J = 0,05204$.

3.1.2.3 Cenário 3

Escolhendo $Q = I$ e $R = 2$, com coeficientes $h = 0,5$, $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$ obtemos:

$$A = \begin{bmatrix} -0,5 & 0,8 & 0,1436 \\ 0,5 & -1 & 0 \\ 0 & 0,2 & -0,1436 \end{bmatrix} \quad (3.39)$$

com

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, R = [2].$$

Como precisamos alcançar nosso objetivo de minimizar o funcional, precisamos encontrar P que é uma matriz simétrica, definida positiva, que é obtida apartir da solução da equação algébrica de Riccati

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0. \quad (3.40)$$

De maneira análoga aos cenários anteriores, calculamos a partir de (3.50) a matriz simétrica definida positiva

$$P = \begin{bmatrix} 50789732,6647 & 50789732,2287 & 50789732,0216 \\ 50789732,2287 & 50789732,4861 & 50789731,9839 \\ 50789732,0216 & 50789731,9839 & 50789732,9033 \end{bmatrix}. \quad (3.41)$$

A matriz P recém calculada, juntamente com as matrizes conhecidas A , B e R nos permitem resolver o problema de valor inicial

$$\dot{\mathbf{x}}_1 = \frac{d\mathbf{x}_1}{da} = [A - BR^{-1}B^T P]\mathbf{x}_1 \quad (3.42)$$

com condição inicial $\mathbf{x}_1 = [0,545 \quad -0,227 \quad -0,317]$, uma vez que de acordo com (3.13),

$$\begin{cases} x_1(0) = x(0) - \tilde{x}(0) = 1 - 0,455 = 0,545 \\ y_1(0) = y(0) - \tilde{y}(0) = 0 - 0,227 = -0,227 \\ z_1(0) = z(0) - \tilde{z}(0) = 0 - 0,317 = -0,317. \end{cases} \quad (3.43)$$

O sistema (3.42), cujas equações representam a taxa de variação entre a trajetória real de cada subpopulação em função da idade e a trajetória desejada equivale ao seguinte PVI:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{da} = -0,82x_1 + 0,6776y_1 + 0,5844z_1 \\ \frac{dy_1}{da} = 0,5x_1 - y_1 \\ \frac{dz_1}{da} = 0,32x_1 + 0,3224y_1 - 0,5844z_1 \\ x_1(0) = 0,545 \\ y_1(0) = -0,227 \\ z_1(0) = -0,317 \end{array} \right. \quad (3.44)$$

O sistema (3.44) tem autovalores $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -0,91$ e $\lambda_3 = -1,49$, com respectivos autovetores $\mathbf{v}_1 = [1, 21 \ 0,60 \ 1]^T$, $\mathbf{v}_2 = [-0,15 \ -0,84 \ 1]^T$ e $\mathbf{v}_3 = [246,32 \ -247,32 \ 1]^T$, levando a uma solução geral

$$\mathbf{x}_1(a) = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 a} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 a} + c_3 \mathbf{v}_3 e^{\lambda_3 a}, \quad (3.45)$$

com constantes c_1 , c_2 e c_3 obtidas das condições iniciais de (3.44), resultando em $c_1 = 0,00$, $c_2 = -0,32$ e $c_3 = -0,002$. Obtemos assim as soluções:

$$\left\{ \begin{array}{l} x_1(a) = 0,048e^{-0,91a} + 0,493e^{-1,49a} \\ y_1(a) = 0,268e^{-0,91a} - 0,495e^{-1,49a} \\ z_1(a) = -0,32e^{-0,91a} + 0,002e^{-1,49a}. \end{array} \right. \quad (3.46)$$

Finalmente, obtemos a função de controle u , conforme o passo 3, fazendo $u = -R^{-1}B^T P \mathbf{x}_1$, o que leva a

$$u(a) = 0,1892e^{-0,91a} + 0,0962e^{-1,49a}. \quad (3.47)$$

Dessa forma, o sistema controlado é obtido substituindo a função de controle (3.47) no sistema (3.11), com os coeficientes adotados nesse cenário, resultando em

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{da} = -0,5x + 0,8y + 0,144z - 0,1892e^{-0,91a} - 0,0962e^{-1,49a}, \\ \frac{dy}{da} = 0,5x - 0,8y - 0,2y, \\ \frac{dz}{da} = 0,2y - 0,144z + 0,1892e^{-0,91a} + 0,0962e^{-1,49a}, \end{array} \right. \quad (3.48)$$

Os cenários a seguir mostram a dinâmica do sistema sem controle e com controle, bem como as trajetórias dos desvios e o gráfico da função de controle.

A Figura 3.9 mostra a dinâmica do sistema (3.9) com coeficientes $h = 0,5$,

$r = 0,8$, $q = 0,2$, $\tau = 3$ e consequentemente $\gamma = 0,144$. Essa Figura é idêntica as Figuras da dinâmica sem controle dos cenários anteriores. Nesta simulação utilizamos as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$.

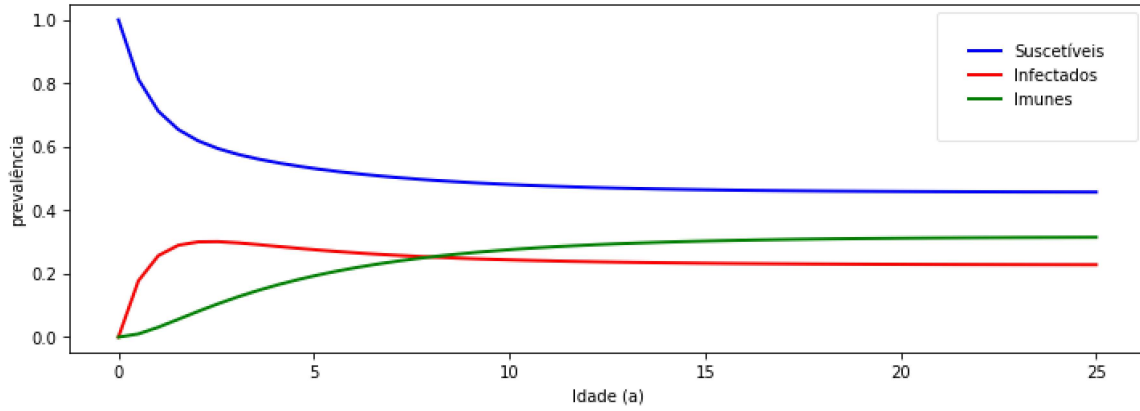


Figura 3.9: Dinâmica do sistema sem controle, com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

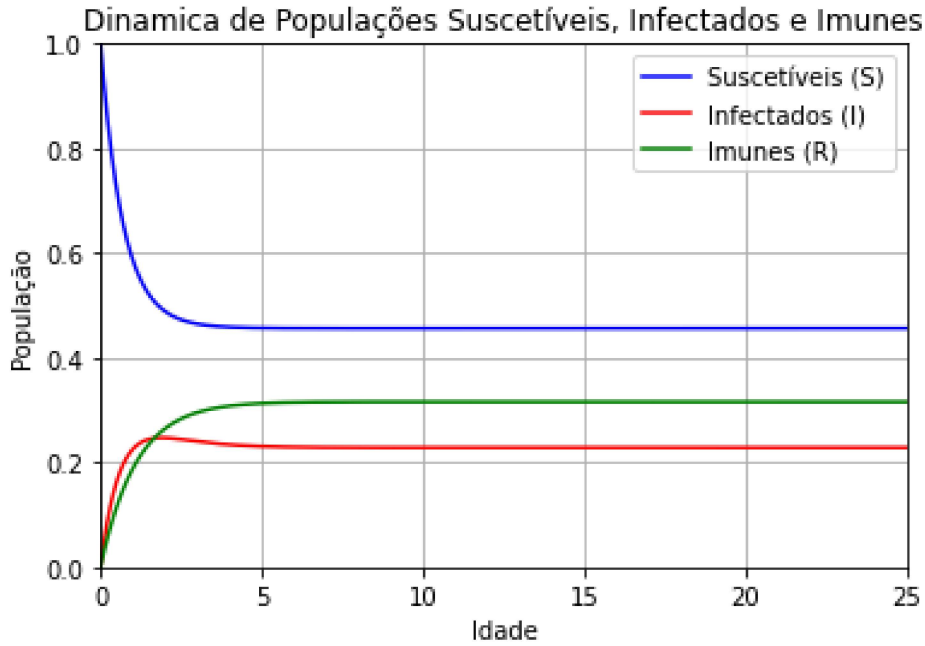


Figura 3.10: Dinâmica da população na presença do controle via vacina com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

Comparativamente, a Figura 3.10 simula um comportamento do sistema (3.48), que descreve a dinâmica do modelo (3.9) controlado pela função (3.47). Aqui também foram utilizadas as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$. Nesse caso, observamos cerca de 35% da população com idade superior a 4 anos, já está imunizada à doença, sendo que a população de suscetíveis à infecção estabilizou em cerca de 45% após 4 anos de idade. Observa-se ainda que a incidência da doença

nas crianças teve uma redução pequena comparada ao seu auge, se estabilizando em pouco mais de 20% a partir dos 4 anos de idade. Com isso, com o aumento da imunidade nas crianças e a estabilização das subpopulações já a partir de 4 anos, mostra os impactos positivos do controle aplicado no modelo.

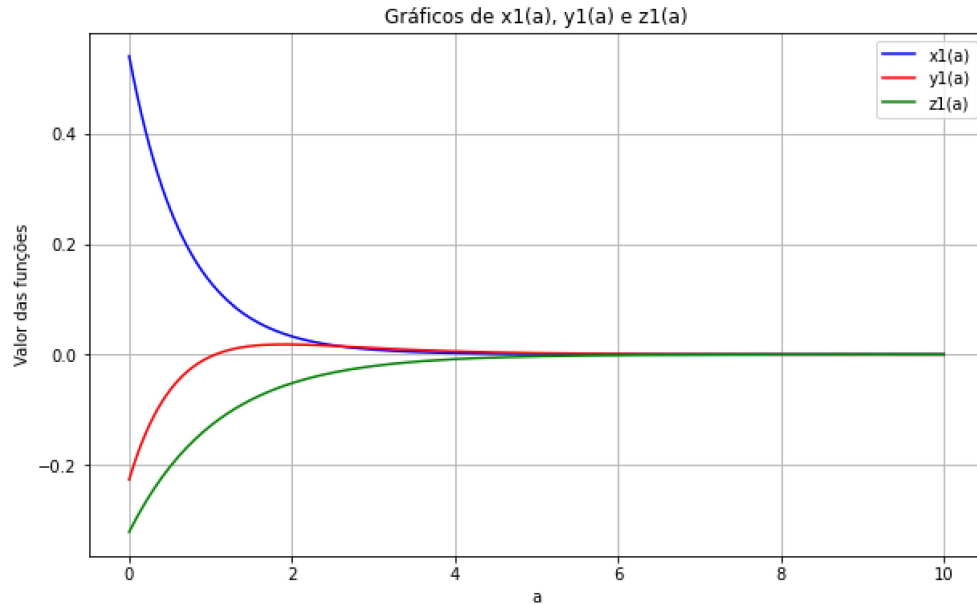


Figura 3.11: Desvio de trajetória.

O desvio de trajetória, descrito pelo sistema (3.44), cuja solução analítica é dada por (3.46) é ilustrado na Figura 3.11. Conforme a amplitude das funções se aproxima de zero, podemos inferir que o sistema atinge seu estado desejado, ocorrendo nos primeiros cinco anos de vida da população e estabilizando-se após esse período.

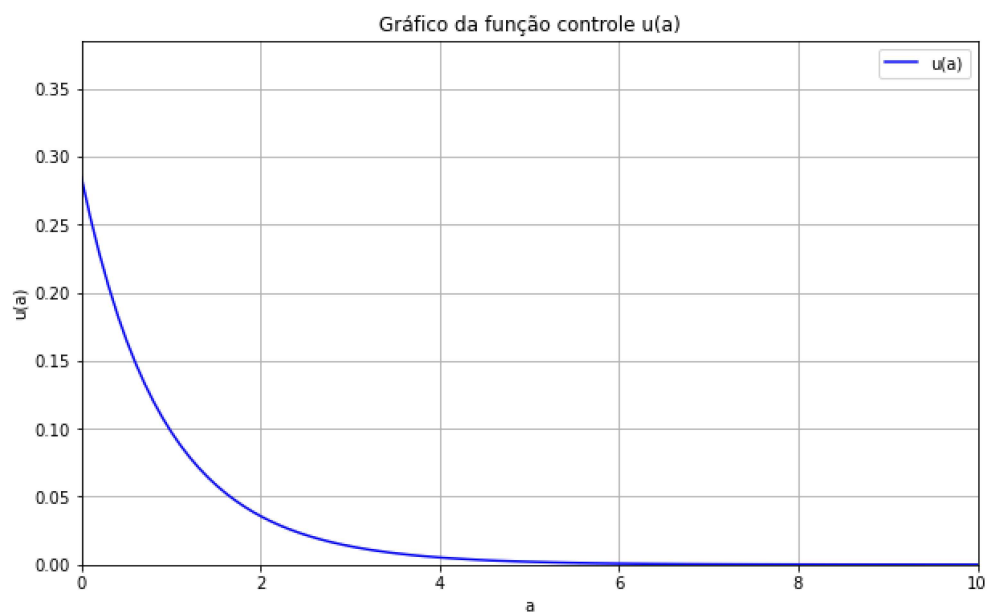


Figura 3.12: Dinâmica da função de controle $u(a)$.

Finalmente, o cenário obtido para a função de controle (3.47), mostrado na Figura 3.12 ainda mostra que a imunização deve ser intensificada no primeiro ano de vida, com uma ação que deve ocorrer até os 5 ou 6 anos de idade. Comparando com os cenários anteriores, houve uma redução na intensidade inicial da imunização acompanhada de um prolongamento na faixa etária de imunização. Esse cenário gerou o patamar mais baixo de proporção mínima de pessoas a serem imunizadas, com uma cobertura populacional geral de 27,25%. Comparativamente aos cenários anteriores, esse caso gerou um custo de controle $J = 0,0379$, um valor ligeiramente maior que o cenário 1 porém menor do que o custo do cenário 2.

3.1.2.4 Cenário 4

Escolhendo $Q = 2I$ e $R = 2$, com coeficientes $h = 0,5$, $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$ obtemos:

$$A = \begin{bmatrix} -0,5 & 0,8 & 0,1436 \\ 0,5 & -1 & 0 \\ 0 & 0,2 & -0,1436 \end{bmatrix} \quad (3.49)$$

com

$$Q = \begin{bmatrix} 2 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 2 \end{bmatrix}, R = [2].$$

Conhecidas essas matrizes, precisamos encontrar a matriz P simétrica, definida positiva, solução da equação algébrica de Riccati

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0, \quad (3.50)$$

dada por

$$P = \begin{bmatrix} 83810507,3013 & 83810506,4959 & 83810506,3214 \\ 83810506,4959 & 83810507,0410 & 83810506,1538 \\ 83810506,3214 & 83810506,1538 & 83810507,6626 \end{bmatrix}. \quad (3.51)$$

Conhecidas as matrizes A , B , R e P resolvemos o problema de valor inicial

$$\dot{\mathbf{x}}_1 = \frac{d\mathbf{x}_1}{da} = [A - BR^{-1}B^T P]\mathbf{x}_1 \quad (3.52)$$

com condição inicial $\mathbf{x}_1 = [0,545 \quad -0,227 \quad -0,317]$, uma vez que de acordo com (3.13),

$$\begin{cases} x_1(0) = x(0) - \tilde{x}(0) = 1 - 0,455 = 0,545 \\ y_1(0) = y(0) - \tilde{y}(0) = 0 - 0,227 = -0,227 \\ z_1(0) = z(0) - \tilde{z}(0) = 0 - 0,317 = -0,317. \end{cases} \quad (3.53)$$

O sistema (3.52), cujas equações representam a taxa de variação entre a trajetória real de cada subpopulação em função da idade e a trajetória desejada equivale ao seguinte PVI:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{da} = -0,99x_1 + 0,63y_1 + 0,8142z_1 \\ \frac{dy_1}{da} = 0,5x_1 - y_1 \\ \frac{dz_1}{da} = 0,49x_1 + 0,371y_1 - 0,8142z_1 \\ x_1(0) = 0,545 \\ y_1(0) = -0,227 \\ z_1(0) = -0,317 \end{cases} \quad (3.54)$$

O sistema (3.54) tem autovalores $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -1,13$ e $\lambda_3 = -1,66$, com respectivos autovetores $\mathbf{v}_1 = [1,2 \ 0,60 \ 1]^T$, $\mathbf{v}_2 = [0,38 \ -1,38 \ 1]^T$ e $\mathbf{v}_3 = [-4,01 \ 3,01 \ 1]^T$, levando a uma solução geral

$$\mathbf{x}_1(a) = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 a} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 a} + c_3 \mathbf{v}_3 e^{\lambda_3 a}, \quad (3.55)$$

com constantes c_1 , c_2 e c_3 obtidas das condições iniciais de (3.54), resultando em $c_1 = 0,00$, $c_2 = -0,17$ e $c_3 = -0,15$. Obtemos assim as soluções:

$$\begin{cases} x_1(a) = -0,064e^{-1,13a} + 0,601e^{-1,66a} \\ y_1(a) = 0,235e^{-1,13a} - 0,452e^{-1,66a} \\ z_1(a) = -0,17e^{-1,13a} - 0,15e^{-1,66a}. \end{cases} \quad (3.56)$$

Finalmente, obtemos a função de controle u , conforme o passo 3, fazendo $u = -R^{-1}B^T P \mathbf{x}_1$, o que leva a

$$u(a) = 0,1228e^{-1,13a} + 0,3177e^{-1,66a}. \quad (3.57)$$

Dessa forma, o sistema controlado é obtido substituindo a função de controle (3.57) no sistema (3.11), com os coeficientes adotados nesse cenário, resultando em

$$\begin{cases} \frac{dx}{da} = -0,5x + 0,8y + 0,144z - 0,1228e^{-1,13a} - 0,3177e^{-1,66a}, \\ \frac{dy}{da} = 0,5x - 0,8y - 0,2y, \\ \frac{dz}{da} = 0,2y - 0,144z + 0,1228e^{-1,13a} + 0,3177e^{-1,66a}, \end{cases} \quad (3.58)$$

Os cenários a seguir mostram a dinâmica do sistema sem controle e com controle, bem como as trajetórias dos desvios e o gráfico da função de controle.

A Figura 3.13 mostra a dinâmica do sistema (3.9) com coeficientes $h = 0,5$, $r = 0,8$, $q = 0,2$, $\tau = 3$ e consequentemente $\gamma = 0,144$, sendo a mesma simulação dos cenários anteriores na ausência de controle. Nesta simulação utilizamos as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$.

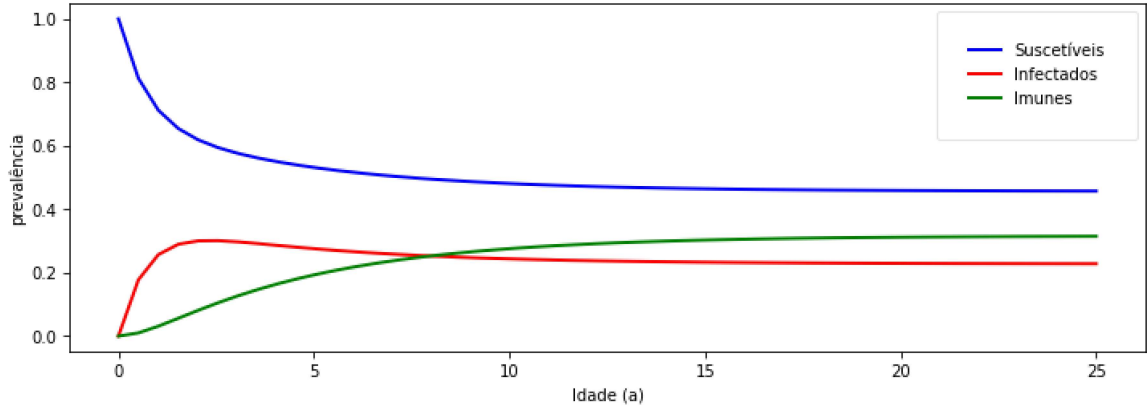


Figura 3.13: Dinâmica correspondente a uma taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

Comparativamente, a Figura 3.14 simula um comportamento do sistema (3.58), que descreve a dinâmica do modelo (3.9) controlado pela função (3.57). Aqui também foram utilizadas as condições iniciais $x(0) = 1$, $y(0) = 0$ e $z(0) = 0$. Nesse caso, observamos que cerca de 35% da população com idade superior a 2 anos já está imunizada à doença, sendo que a população de suscetíveis à infecção estabilizou em mais de 45% ainda nos primeiros anos de idade. Observa-se ainda que a incidência da doença nas crianças teve uma redução, se estabilizando em pouco mais de 20% a partir dos 2 anos de idade. Com isso, com o aumento da imunidade nas crianças e a estabilização das subpopulações já a partir de pouco mais de 2 anos, mostra os impactos positivos do controle aplicado no modelo.

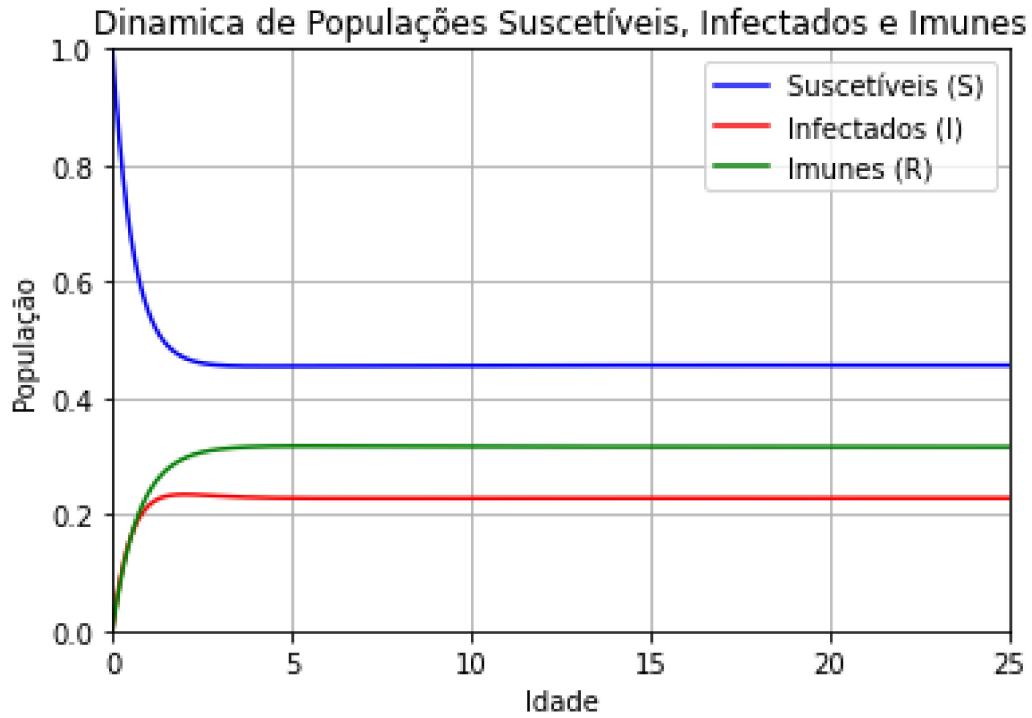


Figura 3.14: Dinâmica da população na presença do controle via vacina com taxa de infecção $h = 0,5$ e demais parâmetros sendo $r = 0,8$, $q = 0,2$ e $\tau = 3$.

O desvio de trajetória, descrito pelo sistema (3.54), cuja solução analítica é dada por (3.56) é ilustrado na Figura 3.15. Conforme a amplitude das funções se aproxima de zero, podemos inferir que o sistema atinge seu estado desejado, ocorrendo nos primeiros três anos de vida da população e estabilizando-se do quarto ano de vida em diante.

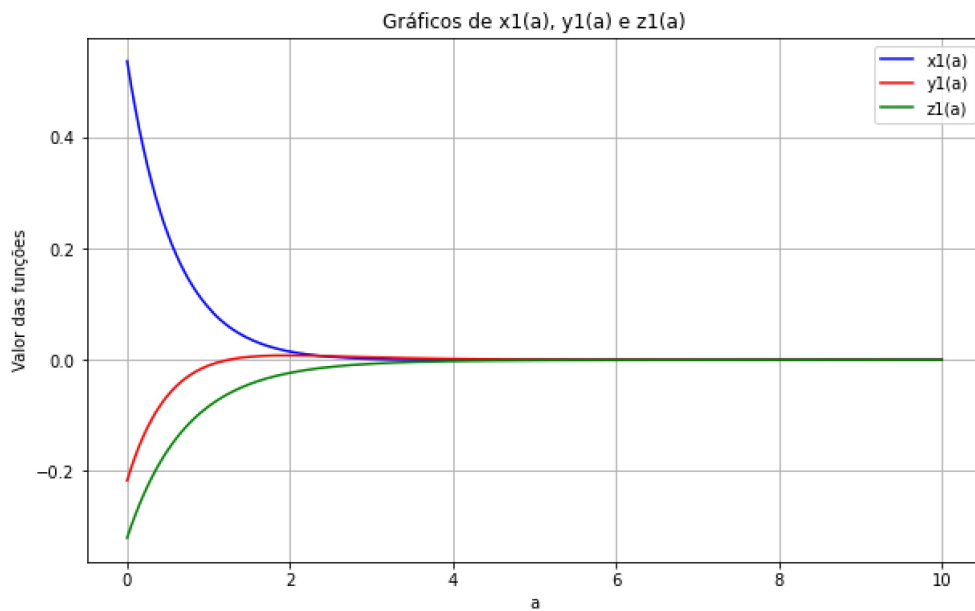


Figura 3.15: Desvio de trajetória.

O cenário obtido para a função de controle (3.57), mostrado na Figura 3.16 uma aplicação de controle nos primeiros anos de vida, intensificada na faixa etária de até 1 ano e mantida em níveis cada vez mais baixos até a finalização do processo de imunização no quarto ano de vida. Nesse cenário, a cobertura vacinal mínima necessária para a redução da doença é de 30%, com um custo dado pelo funcional $J = 0,06508$, o maior custo de todos os cenários considerados.

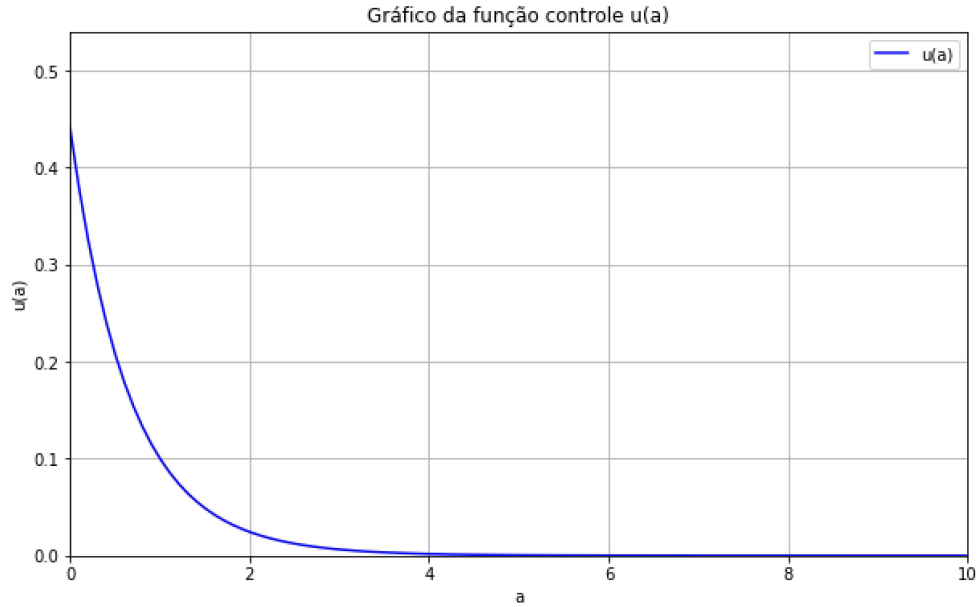


Figura 3.16: Dinâmica da função de controle $u(a)$.

Comparando todos os cenários, podemos perceber que, na ausência de vacinação, as subpopulações só estabilizam a partir dos 15 anos de idade, e as crianças de até 5 anos apresentam uma maior taxa de infecção. Por outro lado, na presença de vacinação, a doença estabiliza antes dos 5 anos, resultando em um ganho de pelo menos 10 anos nos prejuízos sociais e econômicos causados pela malária na população. Além disso, há um aumento da imunidade e uma diminuição da infecção ainda nos primeiros anos de vida em todos os casos. A intensidade da imunização nos primeiros meses de vida contrasta com a faixa etária das crianças que devem ser imunizadas.

Como era esperado, de acordo com as características de controlabilidade do sistema que descreve a dinâmica da doença, o controle ótimo atuou em apenas duas das variáveis do sistemas, especificamente aquelas que descrevem indivíduos infectados e imunes, deixando livre a população suscetível a doença.

Capítulo 4

Conclusões

Neste estudo, foi apresentada uma breve revisão bibliográfica de alguns dos principais modelos matemáticos que regem a dinâmica de transmissão da malária, assim como são apresentadas características e informações importantes sobre a dinâmica de transmissão dessa doença. Com o estudo de tais modelos, observou-se que alguns omitiram de forma significativa um fator muito importante: a imunidade adquirida, principalmente considerando uma reexposição do indivíduo ao patógeno causador da malária.

Considerando que o fenômeno da imunidade é gradativo e que um dos fatores importantes dele é a dependência da quantidade de infecções que o indivíduo adquiriu, bem como do intervalo entre elas, foi proposto um problema de controle ótimo LQR que busca determinar uma lei de controle que minimize um funcional descrito na forma de um índice quadrático, sujeito às restrições de um sistema dinâmico linear. Para a resolução desse problema, utilizou-se o Princípio de Pontryagin na forma de problema em malha fechada, que pode ser resolvido através da equação de Riccati. Esse problema de controle ótimo foi formulado e resolvido para o modelo de transmissão de malária proposto por Aron, que considera a variação das populações suscetíveis, infectadas e imunes de acordo com a faixa etária do indivíduo, e leva em conta a imunidade adquirida de acordo com o tempo de que sucede as repetidas infecções.

Posteriormente, foram apresentados quatro cenários, que buscaram ilustrar a dinâmica do modelo matemático controlado e sem controle, bem como a dinâmica do desvio de trajetória e função de controle, onde observou-se a eficácia dos controladores em todos os cenários, assegurando uma solução ideal no que tange à minimização da discrepância entre a trajetória do sistema sem intervenção alguma (trajetória real) e a trajetória almejada para o sistema, que consiste no equilíbrio das subpopulações em todas as idades, alcançada com um custo reduzido. Todos os cenários foram bem sucedidos na capacidade de controle do sistema, embora o modelo matemático utilizado tenha restrições quanto a controlabilidade total das

suas variáveis.

É importante destacar que os fenômenos migratórios foram omitidos, bem como taxas vitais e variação populacional ao longo do tempo. Tal omissão poderá ter impactos diferentes no processo de controle, pois trabalhamos até aqui com uma população fechada.

Espera-se que esse trabalho possa colaborar para pesquisas futuras no estudo da imunidade adquirida a malária, já que é ainda um fenômeno com muitos aspectos desconhecidos e dependente de muitos fatores externos, porém muito importante. Espera-se ainda que esse estudo venha, futuramente, contribuir nas diretrizes para os órgãos de saúde pública que tanto tem trabalhado para controlar infecções como a malária.

Referências Bibliográficas

- [1] ANDERSON, R. M., MAY, R. M., 1992, *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press.
- [2] ARON, J. L., 1988, “Mathematical Modeling of Immunity to Malaria”, *Elsevier Science Publishing*, pp. 385–396.
- [3] BAKARY, T., BOUREIMA, S., SADO, T., 2018, “A mathematical model of malaria transmission in a periodic environment”, *Journal of Biological Dynamics*, v. 12, n. 1, pp. 400–432. doi: 10.1080/17513758.2018.1468935.
- [4] BALIEIRO, A. A. S., 2021, *AVALIAÇÃO DAS RECORRÊNCIAS DE MALÁRIA EM INFECÇÕES POR Plasmodium vivax NA AMAZÔNIA BRASILEIRA EM TRÊS CENÁRIOS DE INCIDÊNCIA*. Tese de D.Sc., INSTITUTO OSWALDO CRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- [5] BRASIL, 2022, “Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico Malária - Panorama epidemiológico da malária em 2021: buscando o caminho para a eliminação da malária no Brasil”, v. 53, n. 17. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no17.pdf>>.
- [6] CARVALHO, A. M., GONÇALVES, S., 2020, “An analytical solution for the Kermack–McKendrick model”, *Elsevier*, v. 566 (mar.), pp. 1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2020.125659>.
- [7] CHIYAKA, C., GARIRA, W., DUBE, S., 2007, “Transmission model of endemic human malaria in a partially immune population”, *Elsevier*, (nov.), pp. 806–822. doi: 10.1016/j.mcm.2006.12.010.
- [8] DOOLAN, D. L., DOBANÕ, C., BAIRD, J. K., 2009, “Acquired Immunity to Malaria”, *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, v. 22, n. 1 (jan.), pp. 13–36. doi: 10.1128/CMR.00025-08.

- [9] GHEBREYESUS, T. A., 2021, *World malaria report 2021*. World Health Organization.
- [10] KEEGAN, L. T., DUSHOFF, J., 2013, “Population-level effects of clinical immunity to malaria”, *BMC Infectious Diseases*, pp. 1–11. doi: 0.1186/1471-2334-13-428.
- [11] MANDAL, S., SARKAR, R. R., SINHA, S., 2011, “Mathematical models of malaria - a review”, *Malaria Journal*, pp. 1–19. doi: 10.1186/1475-2875-10-202.
- [12] NDACHERENGA, J. D., 2019, *Modelos matemáticos no estudo da malária*. dissertation, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- [13] NDAMUZI, E., GAHUNGU, P., 2021, “Mathematical Modeling of Malaria Transmission Dynamics: Case of Burundi”, *Journal of Applied Mathematics and Physics*, pp. 2447–2460. doi: 10.4236/jamp.2021.910156.
- [14] OLANIYI, S., ADESANYA, K. O., LEBELO, R. S., 2020, “Modelling malaria dynamics with partial immunity and protected travellers: optimal control and cost-effectiveness analysis”, *Journal of Biological Dynamics*, v. 14, n. 1 (fev.), pp. 90–115. doi: doi.org/10.1080/17513758.2020.1722265.
- [15] PATRICK, L., PILYUGIN, S. S., 2008, “Immune response to a malaria infection: properties of a mathematical model”, *Journal of Biological Dynamics*, v. 2, n. 2 (abr.), pp. 102–120. doi: 10.1080/17513750701769865.
- [16] TADEU, C., RIBEIRO, D., 2000, “Is there a Role for Autoimmunity in Immune Protection against Malaria?” *Inst Oswaldo Cruz*, v. 95(2), pp. 199–207.
- [17] TUMWIINE, J., MUGISHA, J. Y. T., LUBOOBI, L. S., 2007, “A mathematical model for the dynamics of malaria in a human host and mosquito vector with temporary immunity”, *Elsevier*, (jun.), pp. 1953–1965. doi: 10.1016/j.amc.2006.12.084.
- [18] YANG, H. M., 2000, “Malaria transmission model for different levels of acquired immunity and temperature-dependent parameters (vector)”, *Rev. Saúde Pública*, v. 34, n. 3 (jun.), pp. 223–231.

Apêndice A

Programas em linguagem Python

A.1 Modelo na ausência de controle (Todos os Cenário)

Equações diferenciais do modelo

```
def model(k ,a, r, gammah, h, q):  
    x,y,z = k  
    dxda= -h*x+r*y+gammah*z  
    dyda= h*x-r*y-q*y  
    dzda= q*y-gammah*z  
    return dxda, dyda, dzda
```

Constantes do sistema:

```
r=0.8  
q=0.2  
h=0.5  
gammah=0.144
```

Condição inicial:

```
x0, y0, z0 = 1, 0, 0  
k0 = x0, y0, z0
```

Vetor com instantes de tempo:

```
a = np.linspace(0, 25)
```

resolução da EDO:

```
ret = odeint(model, k0, a, args=(r, gammah, h, q))  
x,y,z = ret.T
```

Plote das curvas $x(a)$, $y(a)$ e $z(a)$:

```
def plotseird(a, x, y, z): f, ax = plt.subplots(1,1,figsize=(12,4))
```

```

ax.plot(a, x, 'b', linewidth=2, label= 'Suscetíveis')
ax.plot(a, y, 'r', linewidth=2, label='Infectados')
ax.plot(a, z, 'g', linewidth=2, label='Imunes')
ax.set_xlabel('Idade (a)')
ax.set_ylabel('prevalência')
ax.yaxis.set_tick_params(length=4)
ax.xaxis.set_tick_params(length=4)
ax.grid(linestyle='None')
legend = ax.legend(borderpad=2.0)
legend.get_frame().set_alpha(0.5)
for spine in ('top', 'right', 'bottom', 'left'):
ax.spines[spine].set_visible(True)
plt.show();
plotseird(a, x,y,z)

```

A.2 Modelo na presença de controle via vacina (Cenário 1)

Definição de Parâmetros:

```

h = 0.5
r=0.8
q = 0.2
tau=3
gamma=(h*2.71**(-h*tau))/(1-2.71**(-h*tau))

```

Vetor de tempos:

```
t = np.linspace(0, 25, 1250)
```

Valor inicial do vetor v:

```
v0 = [1, 0, 0]
```

Definição das Equações Diferenciais:

```

def equation(v, t):
x = v[0]
y = v[1]
z = v[2]
dxdt = -h * x + r * y + gamma * z - 0.1217*2.71**(-1.14*t) - 0.319*2.71**(-
1.67*t)
dydt = h * x - r * y - q * y

```

```
dzdt = q * y - gamma * z + 0.1217*2.71**(-1.14*t) + 0.319*2.71**(-1.67*t)
return (dxdt, dydt, dzdt)
```

Resolução das Equações Diferenciais:

```
v = odeint(equation, v0, t)
```

Extração das Variáveis e Plotagem:

```
x = v[:, 0]
y = v[:, 1]
z = v[:, 2]
plt.plot(t, x, label='Suscetíveis (S)', color='blue')
plt.plot(t, y, label='Infectados (I)', color='red')
plt.plot(t, z, label='Imunes (R)', color='green')
plt.xlabel('Idade')
plt.ylabel('População')
plt.title('Dinamica de Populações Suscetíveis, Infectados e Imunes')
plt.grid(True)
plt.legend()
plt.xlim(0, 25)
plt.ylim(0, 1)
plt.show()
```

OBSERVAÇÃO: Para os demais cenários, utiliza-se o mesmo programa, realizando a troca das equações diferenciais de acordo com a função de controle obtida.