

**Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**

---

## Estratégias de Vacinação na Dinâmica da Varicela

Eliza Maria Ferreira<sup>1</sup>

Departamento de Ciências Exatas, DEX, UFLA, Lavras, MG

Lucy Tiemi Takahashi<sup>2</sup>

Departamento de Matemática, ICE, UFJF, Juiz de Fora, MG

Luis Alberto D'Afonseca<sup>3</sup>

Universidade Federal de Viçosa, Florestal, MG

**Resumo.** A varicela e o herpes-zóster são doenças comuns no Brasil. Não são consideradas letais, mas geram um custo elevado quando o infectado necessita de algum tipo de tratamento, além do risco de morte. Neste sentido estamos propondo um modelo matemático visando determinar uma estratégia ótima de controle. No caso o controle é a vacinação da população, baseados nos trabalhos [3, 4], considerando a dinâmica do *varicella-zoster* na população humana tanto com relação a varicela quanto em relação ao herpes-zóster. Aplicamos então a teoria de controle ótimo para minimizar os custos gerados com o tratamento de infectados com varicela ou com herpes-zóster considerando internações, além de toda a logística de uma vacinação. O modelo matemático que descreve a dinâmica do vírus na população com vacinação é baseado em equações diferenciais ordinárias, que são as restrições sob as quais minimizamos o funcional custo, na teoria de controle ótimo. Assim, estamos propondo um modelo matemático que considera a dinâmica do *varicella-zoster* numa população e a vacinação como uma estratégia de controle. Apresentamos um estudo onde a teoria de controle ótimo é utilizada para minimizar os custos desta vacinação e do tratamento dos indivíduos infectados com catapora ou com herpes-zóster.

**Palavras-chave.** Varicela, Herpes-zóster, Vacinação, Controle Ótimo

## 1 Introdução

A varicela, ou catapora, é causada pelo vírus *varicella-zóster*, sendo uma doença infecciosa, de transmissão direta, altamente contagiosa, muito comum na infância. Uma doença secundária decorrente da reincidência tardia do vírus que permanece latente no organismo é a herpes-zóster, também conhecida como cobreiro. Esta, por sua vez é mais comum em adultos. Tanto a varicela quanto a herpes-zóster não são consideradas doenças letais, mas dependendo das condições dos hospedeiros as internações hospitalares fazem-se necessárias, o que gera um alto custo para a recuperação destes, além do risco de morte. Uma das medidas que vem sendo muito utilizada na prevenção da varicela é a vacinação da população.

---

<sup>1</sup>eliza.ferreira@dex.ufla.br

<sup>2</sup>lucy.takahashi@ufjf.edu.br

<sup>3</sup>luis.dafonseca@gmail.com

No entanto, uma questão muito importante que deve ser levada em consideração num contexto de vacinação é o custo que essa ação gera ao país em contrapartida com os custos advindos de tratamentos a base de drogas e internações hospitalares quando não se aplica nenhuma ação de controle. Sendo assim, nosso principal objetivo ao sugerirmos a vacinação da população como medida de controle contra a varicela é encontrar estratégias de vacinação eficazes ao controle da doença minimizando os gastos gerados por essa ação juntamente com os gastos no tratamento dos indivíduos infectados.

## 2 Desenvolvimento

Propomos, a seguir, um modelo matemático baseado nos trabalhos [3,4], que consistem em equações diferenciais para a dinâmica do vírus *varicela-zóster* na população humana, com uma estratégia de controle, a vacinação.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu N - (k_1 I_v + k_2 I_z) S - \phi S - \mu S + \beta V \\ \frac{dV}{dt} = \phi S - \sigma (k_1 I_v + k_2 I_z) V - \mu V - \beta V \\ \frac{dI_v}{dt} = -\mu I_v - \gamma_v I_v + (k_1 I_v + k_2 I_z) (S + \sigma V) \\ \frac{dR_v}{dt} = \gamma_v I_v - \alpha R_v - \mu R_v \\ \frac{dI_z}{dt} = \alpha R_v - \gamma_z I_z - \mu I_z \\ \frac{dR_z}{dt} = \gamma_z I_z - \mu R_z \end{array} \right. \quad (1)$$

Neste modelo, a população total no tempo  $t$ ,  $N(t)$ , é subdividida em seis classes distintas, sendo elas  $S(t)$  suscetíveis,  $V(t)$  vacinados,  $I_v(t)$  infectados por varicela (catapora),  $R_v(t)$  recuperados da varicela,  $I_z(t)$  infectados por herpes-zóster (cobreiro) e por fim  $R_z(t)$  indivíduos recuperados da *herpes-zóster* com  $N(t) = S(t) + V(t) + I_v(t) + R_v(t) + I_z(t) + R_z(t)$ . A vacinação é representada por  $\phi(t)$ . Ainda neste modelo, consideramos  $\mu$  a taxa de natalidade/mortalidade,  $k_1$  e  $k_2$  as taxas de infecção por um indivíduo com varicela e com herpes-zóster, respectivamente,  $\sigma$  a probabilidade de alguém vacinado desenvolver varicela,  $\beta$  a taxa em que a vacina deixa de fazer efeito, no caso, aproximadamente depois de dez anos,  $\gamma_v$  e  $\gamma_z$  as taxas de recuperação dos indivíduos infectados por varicela e por zóster, respectivamente, e  $\alpha$  a taxa em que indivíduos recuperados da varicela passam a desenvolver a herpes-zóster.

Explicitada a dinâmica do vírus *varicela-zóster* na população, daremos atenção agora aos custos gerados pela prevenção (vacina) e tratamento dos indivíduos infectados pelo vírus.

Sejam  $c_1$  o custo de tratamento para cada indivíduo infectado por varicela e  $c_2$  o custo do tratamento para cada indivíduo infectado por herpes-zóster. Logo o custo total para se tratar tanto indivíduos infectados por varicela quanto por zóster é dado por:

$$c_1 I_v(t) + c_2 I_z(t). \tag{2}$$

Sendo o custo da vacina dado por  $c_3$ , então

$$c_3 \phi(t) S(t) \tag{3}$$

é o custo gasto com a vacinação da população a cada instante de tempo  $t$ .

Consideramos também o termo quadrático  $c_4 \phi^2(t)$  que é introduzido na equação para indicar os custos não-lineares potencialmente decorrentes em níveis de intervenção elevados [5]. Sendo assim, o custo total com os gastos referentes ao tratamento e prevenção da doença em questão é dado por:

$$c_1 I_v(t) + c_2 I_z(t) + c_3 \phi(t) S(t) + c_4 \phi^2(t). \tag{4}$$

Para poder otimizar os gastos com a prevenção e tratamento das doenças causadas pelo *varicela-zóster* precisamos minimizar, sob as restrições explicitadas em (1), o seguinte funcional objetivo:

$$J(\phi, d) = \int_0^T [c_1 I_v(t) + c_2 I_z(t) + c_3 \phi(t) S(t) + c_4 \phi^2(t)] e^{-rt} dt. \tag{5}$$

Considerando  $\phi(t) = 0$  quando  $t < d$ , onde  $d$  expressa o dia de início da vacinação. Em (5),  $e^{-rt}$  é um termo econômico usado para transformar valores correntes em valores presentes, onde  $r$  é a taxa de desconto, nesse caso, constante. Em nosso modelo estamos considerando constante o número total de indivíduos de nossa população, sendo assim podemos desconsiderar a restrição  $dR_z/dt = \gamma_z I_z - \mu R_z$ , uma vez que sendo a população total constante obtemos  $R_z = N - (S + V + I_v + R_v + I_z)$  em cada instante de tempo  $t$ .

Lembrando que  $\min\{J\} = -\max\{-J\}$ , nos atentaremos em encontrar o  $\max\{-J\}$  e para tanto usaremos o Princípio do Máximo de Pontryagin [1,2]. Sendo assim, o funcional objetivo que desejamos agora maximizar passa a ser então:

$$J(\phi, d) = \int_0^T -[c_1 I_v(t) + c_2 I_z(t) + c_3 \phi(t) S(t) + c_4 \phi(t)^2] e^{-rt} dt. \tag{6}$$

Primeiramente vamos encontrar o Hamiltoniano do valor presente (valor atual do investimento que será feito), que nesse caso será dado como se segue:

$$H(t) = - (c_1 I_v + c_2 I_z + c_3 \phi S + c_4 \phi^2) e^{-rt} + \lambda_S \frac{dS}{dt} + \lambda_V \frac{dV}{dt} + \lambda_{I_v} \frac{dI_v}{dt} + \lambda_{R_v} \frac{dR_v}{dt} + \lambda_{I_z} \frac{dI_z}{dt}, \tag{7}$$

onde  $\lambda_\tau$ , para  $\tau = S, V, I_v, R_v$  e  $I_z$ , são as variáveis adjuntas. Para facilitar as contas, usaremos o Hamiltoniano do valor corrente (ou seja, expresso exatamente com os dados da época) que é dado por:

$$\begin{aligned} & \tilde{H}(t, S(t), V(t), I_v(t), R_v(t), I_z(t), \phi(t), \tilde{\lambda}_S(t), \tilde{\lambda}_V(t), \tilde{\lambda}_{I_v}(t), \tilde{\lambda}_{R_v}(t), \tilde{\lambda}_{I_z}(t)) \\ &= -(c_1 I_v + c_2 I_z + c_3 \phi S + c_4 \phi^2) + \tilde{\lambda}_S [\mu N - (k_1 I_v + k_2 I_z) S - \phi S - \mu S + \beta V] \\ & \quad + \tilde{\lambda}_V [\phi S - \sigma (k_1 I_v + k_2 I_z) V - \mu V - \beta V] \\ & \quad + \tilde{\lambda}_{I_v} [-\mu I_v - \gamma_v I_v + (k_1 I_v + k_2 I_z) (S + \sigma V)] \\ & \quad + \tilde{\lambda}_{R_v} [\gamma_v I_v - \alpha R_v - \mu R_v] + \tilde{\lambda}_{I_z} [\alpha R_v - \gamma_z I_z - \mu I_z], \end{aligned} \tag{8}$$

onde  $\tilde{H} = e^{rt} H$  e  $\tilde{\lambda}_\tau = e^{rt} \lambda_\tau$ .

Como

$$\frac{d\lambda_\tau}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial \tau} \implies \frac{d\tilde{\lambda}_\tau}{dt} = (e^{rt} \lambda_\tau)' = r \tilde{\lambda}_\tau - \frac{\partial \tilde{H}}{\partial \tau}, \tag{9}$$

então, como pode ser visto em [1, 2], as equações adjuntas que o controle ótimo  $\phi^*$  e os estados associados  $S^*, V^*, I_v^*, R_v^*$  e  $I_z^*$  devem satisfazer, são dadas pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{d\tilde{\lambda}_S}{dt} &= \tilde{\lambda}_S (r + k_1 I_v + k_2 I_z + \phi + \mu) - \tilde{\lambda}_V \phi - \tilde{\lambda}_{I_v} (k_1 I_v + k_2 I_z) + c_3 \phi \\ \frac{d\tilde{\lambda}_V}{dt} &= -\tilde{\lambda}_S \beta + \tilde{\lambda}_V (r + \sigma k_1 I_v + \sigma k_2 I_z + \mu + \beta) - \tilde{\lambda}_{I_v} \sigma (k_1 I_v + k_2 I_z) \\ \frac{d\tilde{\lambda}_{I_v}}{dt} &= \tilde{\lambda}_{I_v} (r - k_1 S - k_1 \sigma V + \mu + \gamma_v) + \tilde{\lambda}_S (k_1 S) + \tilde{\lambda}_V (k_1 \sigma V) + c_1 \\ \frac{d\tilde{\lambda}_{R_v}}{dt} &= \tilde{\lambda}_{R_v} (r + \mu + \alpha) - \tilde{\lambda}_{I_z} \alpha \\ \frac{d\tilde{\lambda}_{I_z}}{dt} &= \tilde{\lambda}_{I_z} (r + \mu + \gamma_z) + \tilde{\lambda}_S (k_2 S) + \tilde{\lambda}_V (k_2 \sigma V) - \tilde{\lambda}_{I_v} (k_2 S + k_2 \sigma V) + c_2 \end{aligned} \right. \tag{10}$$

que satisfazem às condições de transversalidade:  $\tilde{\lambda}_\tau(T) = 0$ .

O conjunto de soluções admissíveis, ou controles admissíveis, para um dado valor de  $d$  pode ser expresso por:

$$\Gamma(d) = \{\phi(t) \mid 0 \leq \phi(t) \leq \phi_{max}, \phi(t) = 0, \forall t < d\}, \quad (11)$$

onde o termo  $\phi_{max}$  denota a taxa máxima de vacinação possível a cada instante de tempo. Esse limitante é devido a fatores externos, bem como transporte, armazenamento das vacinas e ainda a dificuldade efetiva de se vacinar um número muito grande de pessoas por dia.

Como

$$\frac{\partial \tilde{H}}{\partial \phi} = (-c_3 - \tilde{\lambda}_S(t) + \tilde{\lambda}_V(t))S(t) - 2c_4\phi(t),$$

a condição de otimalidade abordada em [1, 2], nos dá que:

$$\begin{aligned} \text{se } \frac{\partial \tilde{H}}{\partial \phi} = 0 &\implies \phi(t) = \frac{(-c_3 - \tilde{\lambda}_S(t) + \tilde{\lambda}_V(t))S(t)}{2c_4} \\ &\implies 0 \leq \frac{(-c_3 - \tilde{\lambda}_S(t) + \tilde{\lambda}_V(t))S(t)}{2c_4} \leq \phi_{max}, \\ \text{se } \frac{\partial \tilde{H}}{\partial \phi} < 0 &\implies \phi(t) = 0 \\ &\implies 0 > (-c_3 - \tilde{\lambda}_S(t) + \tilde{\lambda}_V(t))S(t), \\ \text{se } \frac{\partial \tilde{H}}{\partial \phi} > 0 &\implies \phi(t) = \phi_{max} \\ &\implies 0 < (-c_3 - \tilde{\lambda}_S(t) + \tilde{\lambda}_V(t))S(t) + 2c_4\phi_{max}. \end{aligned} \quad (12)$$

Estas inequações explicitam a solução analítica do nosso modelo visto que nosso controle e estados associados satisfazem as condições necessárias para ser considerado ótimo segundo [1, 2]. No entanto, devido à não linearidade dos nossos sistemas de equações, para uma melhor análise da dinâmica do nosso problema de controle ótimo, precisamos resolvê-lo também numericamente. Para realizar tais simulações numéricas utilizamos também o método *Forward-Backward Sweep*, que pode ser encontrado em [2], no capítulo 4, p. 49 – 56.

### 3 Conclusões

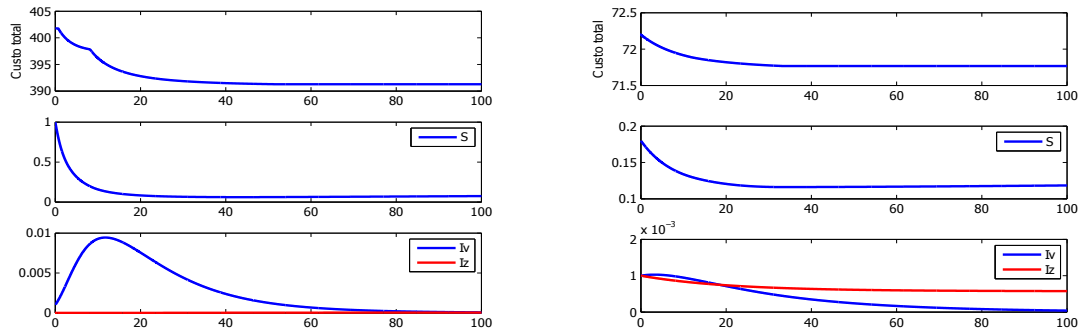


Figura 1: Os gráficos acima mostram o custo total no tratamento dos indivíduos infectados com varicela ou com herpes-zóster e a população de indivíduos susceptíveis e infectados, à direita, quando o vírus se instala pela primeira vez na população com condições iniciais  $S(0) = 0,999$ ,  $V(0) = 0$ ,  $I_v(0) = 0,001$ ,  $R_v(0) = 0$  e  $I_z(0) = 0$  e com custo total de R\$76757,00 reais e à esquerda, quando o vírus já está há algum tempo instalado na população com condições iniciais  $S(0) = 0,18$ ,  $V(0) = 0$ ,  $I_v(0) = 0,001$ ,  $R_v(0) = 0,49$  e  $I_z(0) = 0,001$ , e com custo total de R\$14043,00 reais. Ambos num período de 100 dias.

Foi possível observar nas simulações do nosso modelo que a aplicação de uma estratégia de vacinação constante de 1% da população a cada instante de tempo diminui a quantidade e intensidade dos surtos de varicela num dado período de tempo. Podemos estimar os custos gerados por adotar esta estratégia e, por meio de outras simulações, comparamos esta estratégia de controle para estimar se é a mais adequada ao problema proposto. Na Figura 1 simulamos o custo total gasto com prevenção e tratamento de indivíduos infectados em dois contextos. Em nosso contexto atual, gráfico da direita, esse custo gira em torno de R\$14043,00 reais numa população bem pequena, pois consideramos uma população de 5000 indivíduos. Nosso objetivo é reduzir o número de indivíduos infectados juntamente com os custos gastos com a vacina e intervenções hospitalares explicitando a melhor estratégia de vacinação a ser tomada nestas circunstâncias.

### Agradecimentos

À CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Matemática da UFMG.

### Referências

- [1] E. M. Ferreira, Controle Ótimo: custos no controle de propagações populacionais. Dissertação de Mestrado, Departamento de Matemática, UFJF, 2015.

- [2] S. Lenhart and J. T. Workman, *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman & Hall/ CRC, 2007.
- [3] B. Shulgin and L. Stone, Z. Agur, Pulse vaccination strategy in the SIR epidemic model. *Bulletin of Mathematical Biology*. v. 60, n. 6, p. 1123-1148, 1998.
- [4] A. L. Vieira e L. T. Takahashi, A Sobrevivência do Vírus varicela-zoster. *Biomatématica*. v. 19, p. 109-124, 2009.
- [5] J. Wang, C. Modnak, Modeling Cholera Dynamics with Controls, *Canadian Applied*, 19, 255-273, 2011.