



Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Estatística e Informática

Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada

**MODELAGEM DO NÚMERO
REPRODUTIVO BÁSICO TRANSFORMADO
DE DOENÇAS INFECCIOSAS VIA A
FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO GAMA
CONDICIONAL MODIFICADA**

Karla Priscila Schreiber

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Recife - PE
JULHO/2015

Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Estatística e Informática

Karla Priscila Schreiber

**MODELAGEM DO NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO
TRANSFORMADO DE DOENÇAS INFECCIOSAS VIA A FUNÇÃO
DE DISTRIBUIÇÃO GAMA CONDICIONAL MODIFICADA**

*Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em
Biometria e Estatística Aplicada do Departamento de Es-
tatística e Informática da Universidade Federal Rural de
Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau
de Mestre em Biometria e Estatística Aplicada.*

Orientador: *Cláudio Tadeu Cristino*

Recife - PE
JULHO/2015

Ficha catalográfica

S378m Schreiber, Karla Priscila
Modelagem do número reprodutivo básico transformado de doenças infecciosas via a função de distribuição gama condicional modificada / Karla Priscila Schreiber. – Recife, 2015.
149 f.: il.

Orientador: Cláudio Tadeu Cristino.
Dissertação (Mestrado em Biometria e Estatística Aplicada) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Estatística e Informática, Recife, 2015.
Referências.

1. Modelo de difusão 2. Virulência 3. Número reprodutivo básico 4. Função de distribuição "Gama condicional modificada" 5. Equações de Kolmogorov
I. Cristino, Cláudio Tadeu, orientador II. Título

CDD 574. 0182

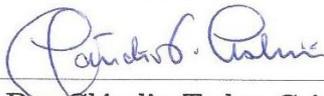
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA E ESTATÍSTICA
APLICADA

Modelagem do Número Reprodutivo Básico Transformado de
Doenças Infecciosas via a Função de Distribuição Gama
Condicional Modificada

Karla Priscila Schreiber

Dissertação julgada adequada para obtenção
do título de mestre em Biometria e Es-
tatística Aplicada, defendida e aprovada por
unanimidade em 03/07/2015 pela Comissão
Examinadora.

Orientador:



Prof. Dr. Cláudio Tadeu Cristino
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Banca Examinadora:



Prof. Dr. César Augusto Rodrigues Castilho
Universidade Federal Pernambuco
DMAT/PPGM/UFPE



Prof.ª Dra. Tatijana Stošić
Universidade Federal Rural de Pernambuco
DEINFO/PPGBEA/UFRPE

*Dedico aos meus pais Clarice e Altair, minha irmã Andrieli
e meu marido Cléber, alicerces em minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter abençoado esta trajetória, permitindo que todas as dificuldades fossem vencidas e que no final o objetivo fosse concluído com sucesso.

Agradeço a todos os professores que estiveram ao meu lado no decorrer deste trabalho, especialmente ao meu orientador Prof. Dr. Cláudio Tadeu Cristino, pela dedicação, paciência e perseverança para o desenvolvimento do projeto e da dissertação.

Agradeço a meus amigos e colegas da UFRPE que estiveram presentes nos momentos de alegria e nas dificuldades, auxiliando quando solicitados.

Agradeço a meu marido Cléber, pela paciência e apoio em todos os momentos que precisei, sendo um companheiro e amigo na alegria e nas dificuldades ao longo destes dois anos de curso.

Agradeço a minha família, que mesmo longe fisicamente, estiveram próximos em pensamento e no coração, apoiando e torcendo pelo sucesso desta jornada com palavras de carinho e incentivo.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

"The chance favors the prepared mind"

—LOUIS PASTEUR (1854)

RESUMO

As doenças afetam a humanidade há milhares de anos e deixam consequências devastadoras, principalmente a grande quantidade de mortes que ocorrem devido as epidemias. O fenômeno chamado de “virulência” é caracterizado pela força que um patógeno exerce em seu hospedeiro medida normalmente pelo “número reprodutivo básico”, R_0 , que neste caso, quando $R_0 > 1$ prevê que a doença se espalhará e para $R_0 < 1$ a doença não irá conseguir se manter na população. Nesta dissertação é proposto um modelo estocástico de difusão que se ajusta à dinâmica da virulência, levando em consideração à menor ou maior “taxa de virulência” e a aptidão do parasita. A modelagem desta dinâmica é feita através da função de distribuição “Gama condicional modificada”, adequada para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano. Calculam-se os momentos referentes a esta distribuição, estimação dos parâmetros ξ e λ para cada ϵ , os gráficos da “envelopes” e o cálculo das probabilidades para verificação da adequação do modelo aos dados amostrais. Todas as doenças estudadas apresentaram resultados semelhantes nos gráficos e resultados das probabilidades, apesar das características biológicas, transmissão e ação no hospedeiro serem distintas e, portanto, podem ser descritas pelo processo de difusão e conseqüentemente pelas equações de Kolmogorov.

Palavras-chave: Modelo de difusão, Virulência, Número reprodutivo básico, Função de distribuição “Gama condicional modificada”, Equações de Kolmogorov.

ABSTRACT

The diseases affecting mankind for thousands of years and leave devastating consequences, especially the large number of deaths that occur due to epidemics. The phenomenon called “virulence” is characterized by the force that a pathogen exerts on its host normally measured by the Basic Reproductive number, R_0 , which in this case when $R_0 > 1$ provides that the disease will spread and $R_0 < 1$ the disease will not be able to maintain the population. This thesis proposed a stochastic model of distribution that fits the dynamics of virulence, taking into consideration the greater or lesser virulence “virulence rate” and the ability of the parasite. The modeling of these dynamics is through the “Modified Gamma Conditional Distribution”, suitable for AIDS, Malaria, Tuberculosis and Tetanus. Calculate whether relating to this distribution moments, estimation of parameters ξ and λ for each ϵ , graphics of “envelope” and the calculation of probabilities to verify the adequacy of the model to the data observed. All showed similar results diseases studied and the results in the graphs of probabilities, despite biological characteristics, the transmission action and the host are distinct and can therefore be described by the diffusion process and thus the Kolmogorov equation.

Keywords: Diffusion model, Virulence, Basic reproductive number, “Modified Gamma Conditional Distribution”, Kolmogorov equations.

LISTA DE FIGURAS

1.1	Representação do modelo compartimental Suscetível - Infectado (SI) . . .	17
1.2	Representação do modelo compartimental Suscetível - Infectado - Suscetível (SIS)	18
1.3	Representação do modelo compartimental Suscetível- Infectado- Recuperado (SIR)	19
1.4	Representação do modelo compartimental Suscetível- Infectado- Recuperado- Suscetível ($SIRS$)	20
1.5	Representação do modelo compartimental Suscetível- Infectado- Quarentena- Suscetível ($SIQS$)	21
1.6	Representação do modelo compartimental Suscetível- Infectado- Quarentena- Recuperado ($SIQR$)	22
1.7	Representação do modelo compartimental Suscetível- Exposto- Infectado- Recuperado ($SEIR$)	23
1.8	Representação do modelo compartimental Imunidade passiva- Suscetível- Exposto- Infectado- Recuperado- Suscetível ($MSEIRS$)	25
1.9	Representação do modelo compartimental Imunidade passiva- Suscetível- Exposto- Infectado- Recuperado ($MSEIR$)	26
2.1	Representação do modelo compartimental SIR para R_0	37
3.1	Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para $\epsilon = 0.5$ (verde), $\epsilon = 1$ (vermelho) e $\epsilon = 2$ (azul). Os valores para $x = 5$ e os parâmetros $\xi = 0.8$ e $\lambda = 1.2$ são fixos	41
3.2	Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para $\xi = 1.5$ (azul), $\xi = 2$ (vermelho) e $\xi = 2.5$ (verde). Os valores para $x = 5$ e o parâmetro $\lambda = 1$ são fixos	42
3.3	Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para $\lambda = 2.5$ (verde), $\lambda = 2$ (vermelho) e $\lambda = 1.5$ (azul). Os valores para $x = 5$ e o parâmetro $\xi = 1$ são fixos	42
4.1	Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a SIDA dado $\epsilon = 0.5$, $t = (\tau - \sigma)$, $\xi = 6,609657200$ e $\lambda = 5,499067916$	63

- 4.2 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Malária dado $\epsilon = 0.5$, $\xi = 1,82207857709571$, $\lambda = 1,74231731696525$ e $t = (\tau - \sigma)$ 67
- 4.3 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Tuberculose dado $\epsilon = 0.5$, $\xi = 3,06844647552379$, $\lambda = 2,9881719021961$ e $t = (\tau - \sigma)$ 71
- 4.4 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para o Tétano dado $\epsilon = 0.5$, $\xi = 5,12256088245281$, $\lambda = 5,28749153464491$ e $t = (\tau - \sigma)$ 76
- 4.5 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a SIDA dado $\epsilon = 1$, $\xi = 16,3021770331277$, $\lambda = 14,4712721782552$ e $t = (\tau - \sigma)$ 80
- 4.6 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Malária dado $\epsilon = 1$, $\xi = 3,30597381276729$, $\lambda = 3,20023993336699$ e $t = (\tau - \sigma)$ 84
- 4.7 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Tuberculose dado $\epsilon = 1$, $\xi = 5,22639257714828$, $\lambda = 5,11649187905537$ e $t = (\tau - \sigma)$ 88
- 4.8 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para o Tétano dado $\epsilon = 1$, $\xi = 9,59069663504338$, $\lambda = 9,79279685842484$ e $t = (\tau - \sigma)$ 92
- 4.9 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a SIDA dado $\epsilon = 2$, $\xi = 74,580698$, $\lambda = 70,774477$ e $t = (\tau - \sigma)$ 96
- 4.10 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Malária dado $\epsilon = 2$, $\xi = 8,04861923379886$, $\lambda = 7,89391836542433$ e $t = (\tau - \sigma)$ 100
- 4.11 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Tuberculose dado $\epsilon = 2$, $\xi = 10,3405174273311$, $\lambda = 10,1869488209186$ e $t = (\tau - \sigma)$ 104

4.12 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (media) e os limites inferior e superior para o Tétano dado $\epsilon = 2$, $\xi = 23,7446003758172$, $\lambda = 23,9210830204053$ e $t = (\tau - \sigma)$ 108

4.13 Função *Hazard* para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, dado $\epsilon = 0.5$ (vermelho), $\epsilon = 1$ (verde) e $\epsilon = 2$ (azul) 110

5.1 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a SIDA, dado $R_0^\sharp(\sigma) = 1,602702703$, $\sigma = 1990$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$ 115

5.2 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a Malária, dado $R_0^\sharp(\sigma) = 2,511$, $\sigma = 2000$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$ 116

5.3 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a Tuberculose, dado $R_0^\sharp(\sigma) = 13,72903226$, $\sigma = 2001$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$ 117

5.4 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a Tétano, dado $R_0^\sharp(\sigma) = 2,988338192$, $\sigma = 1996$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$ 118

LISTA DE TABELAS

3.1	Casos especiais de momentos de (3.3) para certos ξ e λ	49
4.1	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a SIDA, dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 1,602703$, $\mathbb{E}(R_0^\#(\tau) R_0^\#(\sigma)) = 1,926384$, $\sigma = 1990$, $\xi = 6,609657200$ e $\lambda = 5,499067916$	62
4.2	Cálculo das probabilidades da SIDA dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 1,602703$, $\sigma = 1990$, $\xi = 6,609657200$ e $\lambda = 5,499067916$	64
4.3	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Malária, dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 2,511$, $\mathbb{E}(R_0^\#(\tau) R_0^\#(\sigma)) = 2,625951$, $\sigma = 2000$, $\xi = 1,82207857709571$ e $\lambda = 1,74231731696525$	66
4.4	Cálculo das probabilidades da Malária dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 2,511$ e $\sigma = 2000$	68
4.5	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Tuberculose dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 13,72903$, $\mathbb{E}(R_0^\#(\tau) R_0^\#(\sigma)) = 14,09785$, $\sigma = 2001$, $\xi = 3,06844647552379$, $\lambda = 2,9881719021961$	70
4.6	Cálculo das probabilidades da Tuberculose dado $\tau - \sigma$, $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$	72
4.7	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose para o Tétano dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 2,988338$, $\mathbb{E}(R_0^\#(\tau) R_0^\#(\sigma)) = 2,895124$, $\sigma = 1996$, $\xi = 5,12256088245281$ e $\lambda = 5,28749153464491$	75
4.8	Cálculo das probabilidades para o Tétano dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 2,988338$, $\sigma = 1996$, $\xi = 5,12256088245281$ e $\lambda = 5,28749153464491$	77
4.9	Resultados da Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a SIDA dado $\epsilon = 1$, $R_0^\#(\sigma) = 1,602703$, $\mathbb{E}(R_0^\#(\tau) R_0^\#(\sigma)) = 1,805477$, $\sigma = 1990$, $\xi = 16,3021770331277$ e $\lambda = 14,4712721782552$	79
4.10	Cálculo das probabilidades para a SIDA dado $\epsilon = 1$, $R_0^\#(\sigma) = 1,602703$, $\sigma = 1990$, $\xi = 16,3021770331277$ e $\lambda = 14,4712721782552$	81
4.11	Resultados da Variância condicional, Coef. de Assimetria e Curtose da Malária dado $\epsilon = 1$, $R_0^\#(t) = 2,511$, $\mathbb{E}(R_0^\#(\tau) R_0^\#(\sigma)) = 2,593962$, $\sigma = 2000$, $\xi = 3,30597381276729$ e $\lambda = 3,20023993336699$	83
4.12	Cálculo das probabilidades da Malária dado $\epsilon = 1$, $R_0^\#(t) = 2,511$ e $\sigma = 2000$, $\xi = 3,30597381276729$ e $\lambda = 3,20023993336699$	85

4.13	Resultados da Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Tuberculose dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) R_0^\sharp(\sigma)) = 14,02393$, $\sigma = 2001$, $\xi = 5,22639257714828$ e $\lambda = 5,11649187905537$	87
4.14	Cálculo das probabilidades da Tuberculose dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$, $\xi = 5,22639257714828$ e $\lambda = 5,11649187905537$	89
4.15	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose do Tétano dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) R_0^\sharp(\sigma)) = 2,926666$, $\sigma = 1996$, $\xi = 9,59069663504338$ e $\lambda = 9,79279685842484$	91
4.16	Cálculo das probabilidades do Tétano dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$ e $\sigma = 1996$, $\xi = 9,59069663504338$ e $\lambda = 9,79279685842484$	93
4.17	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da SIDA dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 1,602703$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) R_0^\sharp(\sigma)) = 1,688895$, $\sigma = 1990$, $\xi = 74,580698$ e $\lambda = 70,774477$	95
4.18	Cálculo das probabilidades da SIDA dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 1,602703$, $\sigma = 1990$, $\xi = 74,580698$ e $\lambda = 70,774477$	97
4.19	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Malária dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 2,511$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) R_0^\sharp(\sigma)) = 2,560209$, $\sigma = 2000$, $\xi = 8,04861923379886$ e $\lambda = 7,89391836542433$	99
4.20	Cálculo das probabilidades da Malária dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 2,511$, $\sigma = 2000$, $\xi = 8,04861923379886$ e $\lambda = 7,89391836542433$	101
4.21	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Tuberculose dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) R_0^\sharp(\sigma)) = 13,936$ e $\sigma = 2001$, $\xi = 10,3405174273311$ e $\lambda = 10,1869488209186$	103
4.22	Cálculo das probabilidades da Tuberculose dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$, $\xi = 10,3405174273311$ e $\lambda = 10,1869488209186$	105
4.23	Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose do Tétano dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) R_0^\sharp(\sigma)) = 2,966291$, $\sigma = 1996$, $\xi = 23,7446003758172$ e $\lambda = 23,9210830204053$	107
4.24	Cálculo das probabilidades do Tétano dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\sigma = 1996$, $\lambda = 23,9210830204053$ e $t = (\tau - \sigma)$	109

LISTA DE ABREVIATURAS

R_0	Número Reprodutivo Básico
AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
EPI	<i>Expanded Programme on Immunization</i>
GCM	Gama condicional modificada
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
MS	Ministério da Saúde
MSEIR	Imunidade Passiva - Suscetível- Exposto- Infectado- Recuperado
MSEIRS	Imunidade Passiva - Suscetível - Exposto- Infectado- Recuperado- Suscetível
OMS	Organização Mundial da Saúde
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SEIR	Suscetível - Exposto - Infectado - Recuperado
SI	Suscetível - Infectado
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIQR	Suscetível - Infectado - Quarentena- Recuperado
SIQS	Suscetível- Infectado - Quarentena- Suscetível
SIR	Suscetível - Infectado - Recuperado
SIRS	Suscetível - Infectado - Recuperado- Suscetível
SIS	Suscetível - Infectado- Suscetível
Sismal	Informação do Programa Nacional de Controle da Malária
Sivep	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde

SUMÁRIO

Capítulo 1—Introdução	1
1.1 As grandes epidemias mundiais	1
1.1.1 Peste Humana	1
1.1.2 Cólera	2
1.1.3 Tuberculose	3
1.1.4 Variola	3
1.1.5 Gripe espanhola	4
1.1.6 Tifo	4
1.1.7 Febre Amarela	5
1.1.8 Sarampo	5
1.1.9 Malária	6
1.1.10 SIDA	6
1.1.11 Ebola	7
1.2 Epidemiologia, epidemia e pandemia	8
1.3 Vacinação e Imunização	9
1.4 Virulência	11
1.5 Hipóteses epidemiológicas	12
1.6 Modelos compartimentais para a virulência	17
1.6.1 Modelo SI	17
1.6.2 Modelo SIS	18
1.6.3 Modelo SIR	19
1.6.4 Modelo $SIRS$	20
1.6.5 Modelo $SIQS$	21
1.6.6 Modelo $SIQR$	22

1.6.7	Modelo <i>SEIR</i>	23
1.6.8	Modelo <i>MSEIRS</i>	24
1.6.9	Modelo <i>MSEIR</i>	25
Capítulo 2—Conceitos principais		27
2.1	Processo estocástico	27
2.2	Processo de Markov	28
2.3	Processo de Difusão	28
2.3.1	O Processo WFK	31
2.4	Número Reprodutivo Básico R_0	32
2.5	Construção da variável estocástica	37
Capítulo 3—Modelo Estocástico de Difusão		39
3.1	Modelo estocástico	39
3.1.1	Função distribuição para o processo $R_0^\sharp(t)$	39
3.1.2	Função densidade de probabilidade para o processo $R_0^\sharp(t)$	40
3.1.3	Função Geradora de momentos $M_y(t)$	43
3.1.4	Função Característica	47
3.1.5	Esperança condicional	47
3.1.6	Variância condicional	47
3.1.7	Coefficiente de Assimetria	47
3.1.8	Coefficiente de Curtose	48
3.1.9	Função <i>Hazard</i>	48
3.1.10	Casos especiais	49
3.1.11	Propriedade markoviana	50
3.1.12	Condição de continuidade forte	50
3.1.13	Existência e continuidade das funções	51
3.1.14	Estimação de parâmetros	53
Capítulo 4—Resultados		59

4.1	Cálculo do $R_0^\sharp(t)$	59
4.2	Aplicação do modelo aos dados	59
4.2.1	Modelos para $\epsilon = 0.5$	61
4.2.1.1	SIDA	61
4.2.1.2	Malária	65
4.2.1.3	Tuberculose	68
4.2.1.4	Tétano	73
4.2.2	Modelos para $\epsilon = 1$	78
4.2.2.1	SIDA	78
4.2.2.2	Malária	81
4.2.2.3	Tuberculose	85
4.2.2.4	Tétano	89
4.2.3	Modelos para $\epsilon = 2$	93
4.2.3.1	SIDA	93
4.2.3.2	Malária	97
4.2.3.3	Tuberculose	101
4.2.3.4	Tétano	105
Capítulo 5—Discussões		111
5.1	Resultados de $R_0^\sharp(t)$	111
5.2	Discussões dos Resultados	113
5.3	Conclusões	121
Apêndice A—Demonstração do Teorema de Kolmogorov		123
Apêndice B—Cálculo da Função Característica		127
Referências Bibliográficas		128

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

Como principal objetivo deste trabalho, será utilizada uma modelagem matemática para o espalhamento de doenças em que parâmetros do modelo serão vistos como um processo markoviano fortemente contínuo e para o qual será considerado um modelo de difusão. Para isto, neste primeiro Capítulo é apresentado um breve relato das grandes epidemias que afetaram a humanidade, destacando os patógenos responsáveis pela infecção, os locais mais atingidos (cidades, países e continentes), a taxa de mortalidade e as medidas tomadas para controlar e combater as doenças. Destaca-se também nesta primeira etapa, a conceitualização do termo “virulência” e o significado dado pelos pesquisadores em suas respectivas épocas, além de expor brevemente, o significado de patogenicidade, patógeno, epidemiologia, epidemia e pandemia, termos utilizados ao longo do trabalho. Na etapa seguinte expõe-se as hipóteses epidemiológicas que classificam as doenças considerando a relação entre patógeno e hospedeiro, com exemplos. Para concluir este Capítulo, são expostos os principais modelos matemáticos compartimentais (SI , SIS , SIR , $SIRS$, $SIQS$, $SIQR$, $SEIR$, $MSEIRS$, $MSEIR$) com suas representações (ilustrações), com o objetivo de se ilustrar a complexidade envolvida neste tipo de estudo.

1.1 AS GRANDES EPIDEMIAS MUNDIAIS

1.1.1 Peste Humana

Uma das piores epidemias que atingiram a população mundial foi a peste humana. Essa doença originária de roedores é transmitida principalmente por meio da picada de pulgas infectadas com a bactéria *Yersinia pestis*, descoberta em junho de 1894 pelo pesquisador suíço naturalizado francês, Alexander Yersin (1863-1943). Nas três formas da peste humana, a mais comum é a bubônica que forma um bubão (inchaço do nódulo linfático) próximo ao local da picada. A peste septicêmica, mais rara é caracterizada pela presença da bactéria no sangue e por manchas na pele e hemorragias nas extremidades dos

membros. A terceira forma, a pneumônica, a mais grave, tem desenvolvimento rápido, letalidade alta e um grande potencial de contágio [França et al. 2012].

Originária do planalto central da Ásia, essa doença foi responsável pela morte de 200 milhões de pessoas ao longo dos últimos milênios. Durante a era cristã, três pandemias ocorreram, sendo a primeira entre os anos 542 e 602, denominada “Peste de Justiniano”, que no norte da África, na Europa e no centro-sul da Ásia, causou uma elevada mortalidade e contribuiu para o declínio do Império Romano. A segunda pandemia, a “Peste Negra” se estendeu do século XIV ao XVI em sua forma mais letal (pneumônica), exterminando um terço da população europeia entre os anos 1347 a 1353. A terceira foi a “Pandemia Contemporânea” que teve início na China, em 1855, e pode ser considerada pandêmica, já que com a evolução do transporte marítimo atingiu todos os continentes habitados, exceto a Oceania [França et al. 2012].

No Brasil, a peste chegou em 1899, pelo porto de Santos (SP), com origem na Holanda e com carregamento de trigo que continha ratos e pulgas infectados. A bactéria infectou roedores silvestres e criou diversos focos naturais: do Ceará ao norte de Minas Gerais e na Serra dos Órgãos, no Rio de Janeiro. Pequenos surtos ocorreram até 1980 e depois apenas casos esporádicos sendo os últimos no Ceará, em 1997 e 2005 [França et al. 2012].

1.1.2 Cólera

A cólera é causada pelo vibrião colérico, *Vibrio cholerae*, e surgiu a partir de 1817 na Índia passando de seus limites subcontinentais com manobras militares e as novas rotas para o comércio dos ingleses. A segunda pandemia iniciou em 1830, originando-se novamente do Delta do Ganges, refazendo seu trajeto em direção ao sul deste país e em consequência das campanhas militares chegou ao interior da Polônia. A Inglaterra teve seu contato com a cólera através do transporte marítimo pelo Báltico e pelo Mar do Norte. Em 1832, a epidemia se espalhou para a Irlanda e na década de 1830 já era uma pandemia globalizada. A partir de 1850, a navegação a vapor e o transporte ferroviário intensificaram os deslocamentos populacionais e as trocas comerciais e assim, a doença se espalhou ainda mais, chegando no Brasil em 1855 [Santos 1994].

Essa doença atingiu a humanidade por, pelo menos, seis pandemias e viveu o contexto da sétima, que surgiu na América Latina em 1991 sendo relacionada ao Sudoeste Asiático,

região endêmica e epidêmica de cólera ou até mesmo a uma origem ambiental local, sendo que no início deste século, a epidemia se extinguiu, restando apenas alguns relatos de casos isolados [Marin 2013].

1.1.3 Tuberculose

A tuberculose é uma doença altamente contagiosa, causada pelo bacilo de *Koch*. É considerada muito antiga já que estima-se que sinais da doença foram encontrados em esqueletos de 7000 anos. No período de 1850 à 1950 matou cerca de um bilhão de pessoas que apresentaram alterações nos pulmões. É considerada “oportunista”, pois facilmente é contraída por pessoas portadoras da SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida) com alta taxa de mortalidade (OMS; Fundação Oswaldo Cruz)¹.

No Brasil, essa doença apresentou suas primeiras vítimas com a colonização, principalmente entre as pessoas de baixa renda. No século XX com uma elevada taxa de mortalidade, os medicamentos passaram a ser utilizados para o tratamento, diminuindo este índice. Atualmente há casos da doença, principalmente por agravantes relacionados a desigualdade social, aumento de portadores da SIDA, multi-resistência do bacilo, envelhecimento da população e a migração [Maciel et al. 2012].

1.1.4 Varíola

A varíola (*Orthopoxvirus variolae*) é transmitida pelas vias respiratórias e apresenta sintomas como febre, seguida de erupções na garganta, boca e no rosto, além de posteriormente, pústulas que podem deixar cicatrizes no corpo. Nos anos de 1896 à 1980 matou cerca de 300 milhões de pessoas, sendo erradicada em 1980 após a campanha de vacinação em massa (OMS; Fundação Oswaldo Cruz). No Brasil, a varíola foi trazida pelos colonizadores portugueses e a primeira epidemia ocorreu em 1563, com início na Bahia e elevada mortalidade (30.000 mortes), atingindo principalmente indígenas e ocasionando o maior número de óbitos nos três primeiros séculos de colonização do que com todas as outras doenças juntas [Filho 1991].

¹As informações estão resumidas em [SuperInteressante 2004]

1.1.5 Gripe espanhola

A gripe espanhola transmitida pelo vírus *influenza* A/H1N1 originou-se de uma gripe aviária e é considerada um mistério principalmente por ser extremamente letal e virulenta, sendo que houve outras epidemias de gripe, mas que não foram tão graves [Neto 2009]. Essa gripe matou cerca de 20 milhões de pessoas entre os anos 1918 a 1919 e apesar de ser chamada de “espanhola”, vitimou pessoas do mundo todo, principalmente pela facilidade na contaminação que se propagava pelo ar, gotículas de saliva e espirros, resultando em fortes dores de cabeça e no corpo, calafrios e inchaço dos pulmões (OMS; Fundação Oswaldo Cruz).

Atualmente, outras epidemias relacionadas ao vírus *Influenza* ocorreram, como em 2009, quando a Organização Mundial de Saúde divulgou um alerta da pandemia, com origem na linhagem suína. Essa doença, até aquele ano teve a confirmação de 94.512 casos, com a mortalidade de 429 pessoas, tendo as maiores taxas de letalidade em países como, Argentina (2,4%) , México (1,2%) e Estados Unidos (0,5%), e com menos letalidade no Brasil, Espanha e Filipinas com (0,1%) [Freitas et al. 2009].

1.1.6 Tifo

O tifo é causado pelas bactérias do gênero *Rickettsia* e matou cerca de 3 milhões de pessoas na Europa Oriental e na Rússia entre 1918 e 1922. Essa doença ocorre principalmente em locais onde há campos de refugiados, concentrações e guerras. Sua transmissão ocorre pela picada da pulga (de rato) que entra em contato com a corrente sanguínea, deixando o paciente com dores de cabeça e nas articulações, febre alta, delírios e erupções cutâneas hemorrágicas (OMS; Fundação Oswaldo Cruz).

O gênero desta doença, o *Rickettsia* pode ser dividida em dois grupos, sendo o primeiro do “tifo” com espécies como, *R. Prowazekii*, causador do tifo exantemático epidêmico, a *R. Typhiagente* agente do “tifo murino”, e a *R. canadensis*, isolada de carrapatos e sem significado conhecido quanto à patologia humana. O segundo grupo, as “febres maculosas” com espécies como a *R. Rickettsii*, agente da “febre das Montanhas Rochosas” e da “febre maculosa brasileira”, a *R. conorii*, agente da “febre maculosa do Mediterrâneo” ou “febre botonosa”, e as *R. sibirica*, *R. conorii* *R. slovaca* não associadas a quadros

clínicos específicos [Silva e Galvão 2004].

No Brasil, o “tifo exantemático epidêmico” nunca foi encontrado, apenas o “tifo murino”, em Minas Gerais (MG), São Paulo (SP) e Rio de Janeiro (RJ). Em relação febres maculosas, a “febre maculosa brasileira” foi considerada a mais comum e a mais letal, com transmissão através do carrapato *Amblyomma cajennense*, tendo seu primeiro foco em 1929 no estado de São Paulo e com cerca de 76 casos da doença confirmados (1985 até 2002) e destes, 36 óbitos (47,6%) [Silva e Galvão 2004].

1.1.7 Febre Amarela

A febre amarela é causada pelo *flavivírus* e vitimou cerca de 30.000 pessoas na Etiópia de 1960 à 1962. Sua transmissão ocorre por um vetor (mosquito) que pica um indivíduo contaminado, contrai o vírus e pica outra pessoa saudável e assim, transmite a doença, resultando em febre alta, mal-estar, cansaço, calafrios, náuseas, vômitos e diarreia (OMS; Fundação Oswaldo Cruz).

No Brasil, a primeira epidemia ocorreu em 1685 no Recife (PE) e em 1686, apareceu em Salvador (BA) até 1692, com cerca de 25 mil pessoas doentes e 900 mortes. Em 1691, para tentar conter a epidemia, aconteceu a primeira campanha profilática no Novo Continente. Depois de um longo período sem a ocorrência de casos, em setembro de 1849, uma epidemia surgiu em Salvador através de uma embarcação infectada, atingindo o Rio de Janeiro, em 1850, com 4160 mortes. Em 1937, foi criada e registrada a primeira vacina eficaz contra febre amarela, conhecida como cepa “17D” ou “vírus camarada” que imuniza e conseqüentemente diminui as chances do mosquito transmitir a doença. Atualmente, é praticamente impossível combater por completo os focos do mosquito, sendo a vacina uma forma eficaz para prevenir e controlar a doença, pois interrompe o ciclo de transmissão da doença [Costa et al. 2011].

1.1.8 Sarampo

O sarampo é transmitido pelo vírus *Morbillivirus*, e matou cerca de 6 milhões de pessoas por ano, com uma alta taxa de mortalidade infantil até 1963, quando foi descoberta a primeira vacina. Essa doença é transmitida por secreções mucosas de indivíduos doentes,

causando pequenas erupções avermelhadas na pele, febre alta, dor de cabeça, mal-estar e inflamação das vias respiratórias (OMS; Fundação Oswaldo Cruz). No Brasil, passou a ser notificada em 1968 e por um longo período provocou um alto índice de mortalidade, principalmente de crianças até um ano de idade. Através do controle houve uma diminuição na incidência e mortalidade da doença [Domingues et al. 1997].

1.1.9 Malária

A malária é transmitida pela picada do mosquito *Anopheles* contaminado com o protozoário da malária. Desde 1980 essa doença mata cerca de 3 milhões de pessoas por ano. Quando o ser humano é contaminado, o protozoário destrói as células do fígado e os glóbulos vermelhos e, em alguns casos, as artérias que levam o sangue até o cérebro. A Organização Mundial de Saúde considera a pior doença tropical e parasitária da atualidade, perdendo apenas para a SIDA (OMS; Fundação Oswaldo Cruz).

O paciente quando contrai a doença apresenta calafrios, febre alta, além de mal-estar, náuseas, cefaleias e dores articulares. Depois de um período de pausa dos sintomas, os calafrios e a febre retornam, e no caso de não ser tratado pode levar a óbito devido as complicações renais, pulmonares e coma cerebral. No caso do tratamento correto e no tempo devido, as mortes são esporádicas [Camargo 2003].

Atualmente no Brasil a malária é endêmica na bacia Amazônica onde ocorre em média, 400 a 500 mil casos anuais, sendo que nas outras regiões do país é possível encontrar casos da doença, necessitando uma constante atenção do governo e medidas de prevenção e combate ao mosquito transmissor da doença [KaTsuragawa, Gil e Tada 2008].

1.1.10 SIDA

A SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida), popularmente conhecida por AIDS, é transmitida pelo vírus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e foi identificada em 1981, nos Estados Unidos (EUA) e considerada a partir desta data, uma epidemia pela Organização Mundial de Saúde. Sua transmissão ocorre através do sangue, esperma, secreção vaginal e do leite materno. Sua principal ação no organismo humano é a destruição do sistema imunológico, deixando o organismo frágil a doenças causadas por outros vírus,

bactérias, parasitas e células cancerígenas. Desde 1981 essa doença mata cerca de 22 milhões de pessoas por ano (OMS; Fundação Oswaldo Cruz).

No Brasil desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2012, foi registrado cerca de 656.701 casos da SIDA. Em 2011, sendo 38.776 casos de notificação da doença e taxa de incidência de 20,2 casos por 100 mil habitantes. Em 10 anos (2001-2011) a taxa de incidência caiu no Sudeste de 22,9 para 21,0 casos por 100 mil habitantes e nas outras regiões, cresceu: 27,1 para 30,9 no Sul; 9,1 para 20,8 no Norte; 14,3 para 17,5 no Centro-Oeste; e 7,5 para 13,9 no Nordeste [Brasil 2013]. Atualmente não existe uma vacina disponível para combater a doença e em consequência disso, são necessários projetos constantes para conscientizar a população e a utilização dos métodos de prevenção para evitar a proliferação do vírus.

1.1.11 Ebola

O gênero *Ebolavirus* é membro da família *filovirus* e engloba cinco espécies diferentes, *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, e *Reston ebolavirus*. A origem da doença é dada por prováveis contatos com espécies de morcegos frugívoros portadores deste vírus e sendo transmitida pelos seres humanos através dos fluidos corporais, secreções, tecidos e sêmen de pessoas contaminadas [Moshirfar, Fenzl e Li 2014]. Essa doença não tem um tratamento comprovado, apenas suporte clínico com a nutrição oral e intravenosa, medicamentos para controlar a peste e desconforto gastrointestinal, bem como para tratar a dor, ansiedade e agitação [Frontières 2008].

A febre hemorrágica Ebola é altamente contagiosa e letal e recebeu este nome em homenagem a um rio na República Democrática do Congo (ex-Zaire), onde foi identificado pela primeira vez em 1976. Essa doença já teve cerca de doze surtos a partir de 14 de setembro de 2003, no Congo, Sudão, Gabão, Uganda [Chowell et al. 2004]. A mais recente epidemia ocorreu em 2014, mais precisamente na África Ocidental (Guiné, Libéria, Nigéria e Serra Leoa) com cerca de 4507 casos confirmados e 2296 mortes pelo vírus no período de 30 de dezembro de 2013 até 14 de setembro de 2014 (37 semanas). Esta epidemia começou na Guiné em dezembro de 2013 e foi oficialmente notificada como surto pela OMS em 23 de março de 2014. Os sintomas da doença são considerados a partir do início súbito de febre alta e contato com pessoa suspeita, provável ou caso confirmado e pelo menos três dos sintomas: dor de cabeça, vômitos, anorexia ou perda de apetite, diarreia,

letargia, dores de estômago, dores musculares ou nas articulações, dificuldade em engolir e/ou respirar, soluços e hemorragia ou morte com causa inexplicável [Team 2014] e seu diagnóstico é feito através de detecção de anticorpos do RNA ou vírus Ebola no sangue (Formenty, 2008 *apud* [Dixon, Schafer et al. 2014]).

As estimativas do Número Reprodutivo Básico (R_0) para a Ebola, que representa o número médio de casos secundários que surgem a partir de um caso primário em uma população não infectada, foram de 1,71 (IC - 95%, 1,44 – 2,01) para Guiné, 1,83 (IC - 95%, 1,72 – 1,94) para Libéria, 1,20 (IC - 95%, 0,67 – 1,96) para Nigéria e 2,02 (IC - 95%, 1,79 – 2,26) para Serra Leoa, mostrando o potencial máximo de crescimento na incidência dos casos na África Ocidental [Team 2014].

Desde setembro de 2014, as duas vacinas mais avançadas para a Ebola foram avaliadas em cerca de 15 países da África, Europa e América do Norte, sendo um esforço coordenado entre os vários parceiros internacionais [OMS 2015].

1.2 EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIA E PANDEMIA

A palavra **epidemiologia** deriva das palavras gregas (*epi*=sobre; *demos*=população, povo; *logos*=estudo), portanto, em sua etimologia, significa “estudo do que ocorre em uma população” [Bhopal et al. 2002]. A Epidemiologia é a ciência que estuda os padrões da ocorrência de doenças em populações humanas e os fatores determinantes destes padrões, categorizando sua ocorrência por tempo, regiões, pessoas e investigando seu aumento ou diminuição em um período e área geográfica. Suas primeiras aplicações ocorreram no estudo das epidemias de doenças infecciosas, riscos ambientais e problemas nutricionais [Lilienfeld e Stolley 1994].

A Epidemiologia estuda as **epidemias**, termo utilizado para representar a ocorrência do aparecimento súbito de uma doença que se propaga em um determinado período de tempo em uma área geográfica, acometendo elevado número de pessoas. No Brasil, o aumento de casos da dengue no período chuvoso do ano é considerado normal, mas em alguns locais pelo aumento excessivo pode se transformar em uma epidemia [Moura e Rocha 2013].

No momento que a epidemia passa a ter grandes proporções entre vários países e a

mais de um continente é chamada de **pandemia**. Exemplo disso é a “gripe espanhola” que se seguiu à I Guerra Mundial, nos anos de 1918-1919 e matou cerca de 20 milhões pessoas em todo o mundo [Rezende 1998].

A pandemia, palavra de origem grega, formada com o prefixo neutro *pan* e *demos*, foi pela primeira vez empregada por Platão referindo-se a qualquer acontecimento capaz de alcançar toda a população. No mesmo sentido foi também utilizada por Aristóteles e por Galeno como relação das doenças epidêmicas de grande difusão. O termo pandemia passou a fazer parte do glossário médico a partir do século XVIII, com registro em francês no *Dictionnaire universel français et latin*, de Trévoux, de 1771 e com inclusão no dicionário português por Domingos Vieira em 1873 [Rezende 1998].

Quando uma doença tem presença constante e/ou prevalência habitual em uma população de determinada área geográfica é chamada **endêmica**. Um exemplo é a malária que está presente principalmente em países tropicais de baixa renda e que assim como a dengue, por serem transmitidas por mosquitos (vetores), tem áreas endêmicas limitadas pelo clima, que estão alterando devido ao aquecimento global. Quando o agente causador (patógeno) ou o ambiente se alteram, a doença pode deixar de ser endêmica e se tornar uma epidemia [Bonita, Beaglehole e Kjellström 2006], causando grande devastação.

1.3 VACINAÇÃO E IMUNIZAÇÃO

A vacinação é uma ferramenta poderosa no arsenal de controle da saúde pública, pois permite a prevenção da infecção por massa em vez de tratar o sintoma da doença forçando o corpo do hospedeiro a uma montagem de reação imunológica, que por sua vez gera imunidade à infecções futuras deste patógeno particular sendo que esta imunidade geralmente dura por toda a vida [Keeling et al. 2013].

A história da vacinação inicia em 1796 com Edward Jenner, médico que vivia em Berkeley (Gloucestershire), na Inglaterra, onde tomou o pus de uma lesão da varíola bovina e inoculou em um menino chamado James Phipps com oito anos de idade. Seis semanas depois Jenner infectou o braço de Phipps em dois locais com varíola, mas o menino não se infectou com a doença, nem em exposições posteriores. Jenner com tais experiências e outros textos, publicou um volume que se tornou um texto clássico para os anais da medicina, chamado “*Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae*

Vaccine”. Jenner conhecia os costumes locais das comunidades agrícolas e percebeu que as pessoas infectadas com a varíola bovina, com postulas nas mãos e antebraços eram imunes aos surtos subsequentes de varíola que ocorriam na região [Stern e Markel 2005].

Para descrever este material utilizado (vírus da varíola bovina) na produção da imunidade à varíola, Edward Jenner passou a utilizar os termos *vaccine* (vacina) e *vaccination* (vacinação) que são derivados de *vacca*, (do latino, *vaca*). O termo vacinação foi utilizado por Louis Pasteur no século XIX para se referir ao ato físico de administrar qualquer vacina ou toxoide. O termo imunização é mais abrangente e denota o processo de induzir ou fornecer imunidade pela administração de imunobiológicos [Atkinson et al. 2002].

A contribuição de Louis Pasteur na história da vacinação iniciou em 1881, com o retorno de suas férias para a continuação dos estudos da cólera aviária, causada pelo bacilo *Pasteurella multocida*. Uma cultura deixada durante o verão foi inoculada em aves sem causar doença, em seguida uma nova cultura foi inoculada, e assim, Pasteur percebeu que as aves tinham resistência ao bacilo, ou seja, a cultura envelhecida tinha tornado as aves imunes a doença. A partir destas observações, Pasteur construiu a hipótese de que poderia existir agentes patogênicos atenuados através da exposição a condições ambientais tais como, temperatura alta, oxigênio e produtos químicos [Plotkin 2005].

Pasteur passou a desenvolver vacinas com credibilidade contra o antraz, cólera e raiva e juntamente com outros pesquisadores tais como, Koch, von Behring e Ehrlich tornaram o quarto trimestre do século XIX um período significativo para a ciência da vacinologia. Os focos principais eram as bactérias, os pedidos médicos e descobertas empíricas imunológicas relacionadas principalmente aos anticorpos [Hilleman 2000].

Em 1974 estabeleceu-se o programa de imunização EPI (*Expanded Programme on Immunization*), pela Assembleia Mundial de Saúde, visando primeiramente as doenças como a difteria, coqueluche, tétano, sarampo, poliomielite e tuberculose. As políticas globais aprovadas em 1977, estabeleciam a meta de imunização universal para todas as crianças, até 1990, sendo considerada um elemento essencial da estratégia da Organização Mundial da Saúde para alcançar a saúde para todos até 2000 [Levine et al. 2011].

Atualmente os grandes desafios da vacinação estão relacionados principalmente: [1] expansão da cobertura das vacinas existentes, como difteria, tétano e sarampo; [2] implantação ampla das novas vacinas eficazes, contra as doenças tais como a *Haemophilus*

influenzae tipo B e de *pneumococos*, *meningococos*, rotavírus, vírus de *papiloma humanos* e de infecções; [3] desenvolvimento de novas vacinas contra patógenos importantes, tais como parasitas da malária e HIV [Levine et al. 2011].

Apesar dos desafios, cerca de 100 milhões de crianças são vacinadas anualmente contra doenças como a difteria, tétano, tosse convulsa, tuberculose, poliomielite, sarampo e Hepatite B, evitando cerca de 2.5 milhões de mortes a cada ano. Os programas de vacinação também levaram à erradicação da varíola, a erradicação próxima da poliomielite, e uma redução de 74% nas mortes por sarampo nos últimos 10 anos [Maurice e Davey 2009].

1.4 VIRULÊNCIA

A patogenicidade e a virulência por um longo período foram considerados características apenas dos micro-organismos (vírus, bactérias, protozoários, algas unicelulares, fungos e ácaros). Uma investigação importante foi feita por Bail e Rosenow no início do século XX onde utilizando *aggressins* e *virulins* (substância extraída de pneumococo) perceberam a instalação de patógenos em um hospedeiro. Em 1913, Smith percebeu a importância do hospedeiro no acolhimento do patógeno, mas ainda acreditava que a virulência era dada pela característica do micróbio e não do hospedeiro [Casadevall e Pirofski 1999].

A partir de seu experimento, Zinsser (1914) considerou o significado do termo “patogênico” como um ser capaz de produzir uma doença, e ainda classificou a virulência de duas formas, a passiva (características microbianas para a persistência no hospedeiro) e a agressiva (as toxinas), definindo ainda, o parasitismo como uma adaptação do patógeno com o hospedeiro, em que as manifestações locais e sistêmicas constituem a doença e a virulência, o poder invasivo do patógeno [Casadevall e Pirofski 1999].

Outros pesquisadores, como Ford (1927) também fizeram suas definições do termo “virulência” relacionando-a com infeciosidade ou ainda, a capacidade de um micróbio de se reproduzir no hospedeiro, destacando a toxicidade (caracteriza o grau de virulência de qualquer substância nociva para um organismo vivo) como uma característica de organismos toxigênicos. Brandly (1951) considerou a virulência como sendo dependente de vários fatores tais como, agressividade microbiana, invasão no hospedeiro, infeciosidade, toxicidade e comunicabilidade. Hoeprich (1983) definiu três atributos à virulência tais como, invasão, intoxicação, e hipersensibilidade e Falk (1928) definiu virulência como

sendo o inverso da resistência do hospedeiro (ou imunidade). O conceito relacionado a virulência começou a perder a relação direta somente com o patógeno e passou a ser uma consequência da relação entre ambos [Casadevall e Pirofski 1999].

Atualmente, o termo não tem uma única definição e é caracterizado como sendo a relação do patógeno com a suscetividade do hospedeiro e sua resistência, portanto, necessita desta interação [Casadevall e Pirofski 1999], sendo um fenômeno completo, dinâmico e mutável que inclui tanto o acolhimento do hospedeiro como também os fatores microbianos [Casadevall e Pirofski 2001]. O patógeno tem a capacidade de causar doença, a patogênese é a capacidade de um micro-organismo produzir uma doença e virulência é o grau da patogenicidade, ou ainda, força do patógeno [Casadevall e Pirofski 1999] também caracterizado como sendo a gravidade na manifestação da doença que pode ser medido apenas em infectados [Thomas e Elkinton 2004].

Alguns exemplos de diferentes graus de virulência podem ser descritas através de doenças mais brandas (baixa virulência e mortalidade), como o vírus da gripe e suas variações. Alguns exemplos de doenças com alta virulência são o vírus da raiva, a SIDA, além de doenças que foram consideradas epidemias mundiais tais como, peste humana, cólera, tuberculose, varíola, gripe espanhola, tifo, febre amarela, sarampo e malária que em suas respectivas épocas tiveram um alto índice de infecciosidade e mortalidade.

1.5 HIPÓTESES EPIDEMIOLÓGICAS

A compreensão da relação entre o hospedeiro e parasita é bastante discutida entre os pesquisadores, principalmente a compreensão da adaptação do patógeno à concorrência dentro do hospedeiro, das interações com o sistema imunológico, das formas de transmissão, a previsão da evolução do parasita e como a virulência e porquê os parasitas evoluem [Alizon et al. 2009]. Considerando estas discussões são utilizadas hipóteses epidemiológicas que tentam explicar essa relação, através teorias e exemplos de doenças que supostamente se enquadram pelas suas características biológicas e de transmissão.

A **hipótese de visão tradicional**, ou também, coevolução parasita - hospedeiro, considera o patógeno e seu hospedeiro como sendo uma relação de adaptação. Neste caso o parasita totalmente evoluído não prejudica o hospedeiro já que necessita dele para sua sobrevivência, proliferação e transmissão. Portanto a doença é tomada como evidência

de associações recentes entre ambos [Levin 1996].

Neste caso, a virulência sempre evolui para um equilíbrio com o hospedeiro, em que ambos conseguem sobreviver sem que sejam prejudicados, ou seja, o parasita perde suas qualidades evasivas altamente virulentas e adapta-se [Smith 1904]. A virulência é a falta de adaptação do parasita que está em um estágio primitivo de associação [Giorgio 1995].

Os dois principais exemplos utilizados para exemplificar esta teoria são a mixomatose em coelhos da Austrália e a infecção de ruminantes com *tripanossomatídeos*. A mixomatose é uma doença que ocorre naturalmente em coelhos (*Sylvilagus brasiliensis*) na América do Sul através do *mixomavírus*. Nestes coelhos este vírus provoca uma infecção relativamente benigna (pequenos tumores e mortalidade baixa), já em coelhos europeus e australianos provocou lesões graves com uma alta taxa de mortalidade. Este vírus foi utilizado como medida de controle populacional e depois de alguns anos reduziu a população de coelhos para cerca de 1 % do seu tamanho anterior [Giorgio 1995].

Em seu primeiro contato, o vírus da mixomatose era altamente virulento, o que foi sendo amenizado ao longo dos anos e com isso, houve o declínio da taxa de mortalidade e uma adaptação do patógeno com o hospedeiro (coelho). Neste período, ocorreram um conjunto de experimentos cuidadosamente controlados para verificar esta teoria, demonstrando através da infecção de coelhos de linhagens-padrão em laboratório com o vírus obtido na natureza em anos sucessivos, sendo esses coelhos controlados e constantes, verificando assim, a diminuição na taxa de mortalidade devido a amenização da virulência.

Neste caso, a resistência do hospedeiro foi verificada com a confrontação de coelhos selvagens com coelhos de linhagens-padrão, em uma série temporal considerando o vírus constante, e com isso, concluiu-se que o declínio na taxa de mortalidade foi causado por mudanças na resistência dos coelhos. Através do experimento verificou-se que a virulência do parasita e a resistência do hospedeiro podem evoluir para uma adaptação [Ridley 2004].

No caso do *tripanossomatídeo*, este parasita provoca uma infecção moderada, com taxa de mortalidade muito baixa em ruminantes nativos da região Leste da África, mas tornou-se extremamente virulento, ocasionando doença fatal em ruminantes domésticos, recentemente introduzidos naquela região. Neste caso, acredita-se que houve uma pressão seletiva que favoreceu virulências agravadas, principalmente por estarem em associações recentes, provocando nestes casos, a alta taxa de letalidade [Giorgio 1995].

A **hipótese de evolução míope** considera que os patógenos podem ficar em um mesmo indivíduo por muitas gerações através da seleção natural antes de ter a oportunidade de ser transmitido para um novo hospedeiro. A SIDA, um exemplo utilizado para demonstrar esta teoria pois, com sua evolução ocorre a morte de seu hospedeiro e sua própria extinção [Freeman e Herron 2009]. Neste caso, a morbidade e mortalidade causada por uma infecção poderia ser o resultado da evolução dentro do hospedeiro que é míope, porque com seu aumento reduz a velocidade de transmissão [Levin 1996].

Em suas duas variações HIV-1 e HIV-2, a primeira é mais perigosa e comum, e 100% fatal se não for tratada. Os picos de mortalidade ocorrem geralmente após dez anos de sua infecção [Ebert e Bull 2003], ou seja, tem um longo período de associação entre o hospedeiro e patógeno. Embora a taxa de mortalidade seja muito alta, do ponto de vista epidemiológico, o HIV não é um vírus muito virulento, pois há uma variação grande no tempo entre a infecção e a manifestação da doença, em média, nos países industrializados, esse tempo varia entre 8 e 10 anos [Levin 1996] sendo que a mortalidade geralmente ocorre devido a deficiência do sistema imunológico e em consequência permite que outras doenças oportunistas causem a morte do hospedeiro.

Outros exemplos que ilustram essa teoria são as doenças da meningite bacteriana e a poliomielite. No primeiro caso, os sintomas neurológicos debilitantes e algumas vezes fatais da infecção são consequência da resposta inflamatória contra as bactérias que entram e proliferam no fluido espinal cerebral. Essas bactérias normalmente residem nas passagens de nasofaringe e são transmitidas pela saliva, sendo o líquido *cefalorraquidiano*, em relação a transmissão infecciosa, um “beco sem saída” [Levin 1996].

O vírus da poliomielite, também chamada de pólio ou paralisia infantil, infecta o intestino humano onde não faz nenhum tipo de dano óbvio, além de ter cerca de 99% das infecções assintomáticas (sem sintomas). Sua infecção só ocorre quando chega até o sangue e em seguida, no sistema nervoso central, onde causa sérios danos [Ebert e Bull 2003], mas onde quase certamente não consegue ser transmitido [Levin 1996], portanto, não consegue proliferar a doença para novos hospedeiros.

Outra hipótese é a **evolução coincidente**, em que a virulência de muitos patógenos em humanos é considerada como um subproduto da adaptação a outros nichos ecológicos, e não um alvo de seleção natural [Adiba et al. 2010]. Alguns exemplos são da *Clostridium botulinum* (bactéria patogênica que pode gerar uma toxinfecção alimentar), *Clostridium*

tetani (agente causador do tétano) e outras espécies do gênero de bactérias *Clostridium* que vivem no solo, água, flora do trato gastrointestinal do homem e em diversos animais. Embora estes organismos possam se proliferar em humanos, eles são bactérias do solo e os efeitos da toxina não contribuem para sua capacidade de colonizar, proliferar e de ser mantido em seres humanos ou para sua capacidade de ser transmitido para outros hospedeiros [Levin 1996].

O tétano é uma doença infecciosa aguda não contagiosa a qual causa um estado de hiperexcitabilidade do sistema nervoso central. A manifestação da doença ocorre com a febre baixa ou ausente, hipertonia muscular mantida, hiperreflexia e espasmos ou contraturas paroxísticas. É transmitida por ferimentos superficiais ou profundos de qualquer natureza na qual são introduzidos os esporos que podem estar na pele, fezes, terra, galhos, arbustos, águas putrefatas, poeira das ruas e trato intestinal dos animais (especialmente do cavalo e do homem, sem causar doença) [Brasil 2009].

Neste caso, a infecção acidental pode deixar de causar infecções secundárias em outros indivíduos, como no caso da Raiva (transmitida a partir da saliva de animais infectados), doença de Lyme (infecção bacteriana transmitida pela picada do carrapato), o Vírus do Oeste do Nilo (transmitido através da picada de um mosquito infectado e transfusões, transplantes e de mãe para filho), e Antraz (transmitida pela bactéria *Bacillus anthracis* pela exposição à carne ou pele de animais infectados), ou pode criar uma cadeia de infecções curtas matando o hospedeiro rapidamente como por exemplo, a gripe aviária (causada por uma variedade do vírus *Influenza* (H5N1) e hospedado por aves), SARS (Síndrome respiratória aguda grave), Ebola, e a peste pneumônica em humanos (transmitida por pulgas infectadas de roedores), sendo que a Raiva, Ebola, SARS, gripe aviária e a peste pneumônica são bastante virulentas e com taxas de letalidade de 50% ou mais [Ammann e Eckert 1996].

A teoria mais discutida atualmente é a **hipótese “trade-off”** na qual considera-se que o patógeno não pode se reproduzir sem causar algum dano em seu hospedeiro. Neste caso, os patógenos com taxas reprodutivas mais altas são transmitidos para novos hospedeiros em taxas mais elevadas e em consequência desta reprodução causam um maior dano, debilitando e matando rapidamente seu hospedeiro [Freeman e Herron 2009].

Um exemplo desta hipótese é a malária, que é uma doença infecciosa aguda que se manifesta através de sintomas como, calafrio, febre alta, dor de cabeça e suor abundante.

É transmitida pelo mosquito chamado *anofelino* e tem quatro espécies do parasita, sendo o *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale* (este não existe no Brasil) em que se abrigam em locais úmidos durante o dia e se alimentam a noite, sendo que as fêmeas picam os seres humanos para amadurecer seus ovos enquanto os machos se alimentam da seiva de plantas e flores [Brasil 2002].

Essa doença é considerada grave e afeta todo o mundo, principalmente na África, onde atualmente se concentram aproximadamente 80% dos casos clínicos da doença e 90% das infecções, além disso, a cada ano cerca de 110 milhões de casos surgem e 1 a 2 milhões de mortes ocorrem devido à doença em todo o mundo. No Brasil, a região da Amazônia é mais afetada pela dificuldade nas ações de controle e as habitações, que facilitam o contato do homem com o mosquito transmissor da doença [Barata 1995].

A malária está no topo da lista de problemas mundiais relacionado a saúde, pois causa perdas humanas e econômicas de grande extensão, além de possuir características que a torna ainda mais difícil de ser combatida totalmente: [1] sua quantidade de variação na severidade da doença é extremamente elevada; [2] a imunidade é praticamente insuficiente para prevenir a infecção; [3] a intensidade de transmissão é altamente variável, tanto temporal, como geograficamente [Mackinnon e Read 2004].

Essa doença é vista por muitos pesquisadores como a prova da hipótese “*trade-off*” pelas suas características. Mackinnon e Read (2004) em suas pesquisas considerou os dados do roedor da malária, o *Plasmodium chabaudi*, e dados de campo sobre o parasita da malária humana, *Plasmodium falciparum*, para estudar o comportamento do vírus transmissor e assim compreender esta teoria. Na conclusão da pesquisa, percebeu fortes correlações entre a multiplicação assexuada, taxa de transmissão, comprimento da infecção, morbidade e mortalidade e, portanto, os pressupostos desta teoria [Mackinnon e Read 2004].

Em outra publicação, Mackinnon *et al.* (2008) mostrou através de pesquisas feitas com ratos em laboratório que a replicação assexuada está diretamente ligada a patologia da doença, a produção de gametócitos e na manutenção da infecção. Além disso, as experiências mostraram que os clones de ratos que tinham níveis mais elevados de virulência também apresentaram maior transmissibilidade (tanto a produção de gametócitos e infectividade de mosquitos) e se recuperaram mais lentamente na ausência da morte do hospedeiro. Os parasitas mais virulentos se reproduziram mais e, portanto, exploraram

mais intensamente os recursos do hospedeiro (neste caso, as células vermelhas), causando danos para maximizar a transmissão da doença [Mackinnon, Gandon e Read 2008].

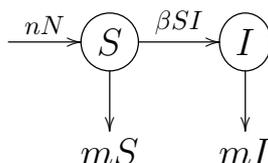
1.6 MODELOS COMPARTIMENTAIS PARA A VIRULÊNCIA

As doenças em geral podem ser classificadas por diferentes modelos compartimentais, sendo que cada classe representa o estado atual de saúde do indivíduo [Silva 2013]. Estes modelos epidemiológicos basicamente são compostos por compartimentos, que podem variar de acordo com cada doença, sendo representados pelas letras maiúsculas. A classe dos imunizados passivamente (M) são os indivíduos que tem a imunidade adquirida através dos anticorpos produzidos pela mãe e transferidos pela placenta. Os suscetíveis são representados pela letra (S), sendo nesta classe os que podem ser infectados. A terceira classe são dos expostos (E) em que tem o contato com a doença, mas não podem transmiti-la, também conhecida como a fase de latência. Depois de infectado e podendo transmitir a doença, o indivíduo fica na classe dos infectados (I) e pode ser direcionado para a quarentena, representado pela letra (Q). A última classe é a dos removidos (R), onde estão os indivíduos que adquirem imunidade temporária ou permanente e também os que morrem devido à doença [Soares 2010].

1.6.1 Modelo SI

O modelo SI (suscetível - infectado) considera a dinâmica em que o hospedeiro depois de adquirir a doença não consegue se recuperar e fica definitivamente na categoria dos infectados ou morre [Silva 2013]. A representação do Modelo SI é dada na Figura (1.1) em que as setas representam a saída e entrada de novos indivíduos em cada compartimento, dado pelas respectivas taxas.

Figura 1.1 Representação do modelo compartimental Suscetível - Infectado (SI)



Na Figura (1.1) as letras S e I representam a classe dos suscetíveis e infectados, respectivamente, sendo $N = S + I$, a população total. O β é a taxa *per capita* com que a doença é transmitida do indivíduo infectado para o suscetível. Tem-se ainda que n é a taxa de natalidade e m a taxa de mortalidade. Representa-se o Modelo SI pelo sistema de equações diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + nN - mS \quad (1.1)$$

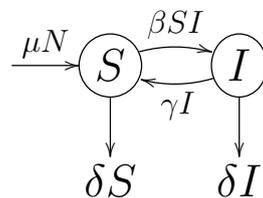
$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - mI \quad (1.2)$$

Portanto, a taxa de suscetíveis está relacionada a perda pela infecção da doença ($-\beta SI$), mortalidade ($-mS$) e nascimentos (nN). No caso da taxa de infectados, é dado pelo aumento de doentes (βSI) e perda pela mortalidade (mI) [Silva 2012].

1.6.2 Modelo SIS

O modelo SIS (suscetível- infectado- suscetível) representa a dinâmica em que os indivíduos depois de adquirem a doença voltam a ser suscetíveis, ou seja, a doença não sede ao hospedeiro uma imunidade permanente [Silva 2013]. A maioria das doenças transmissíveis (DST) podem ser representadas através deste modelo já que há poucas exceções que conferem imunidade após a infecção [Montesinos-López e Hernández-Suárez 2007]. Outros exemplos são a meningite meningocócica, doenças causadas por protozoários, como a doença do sono [Britton 2003]. A representação do Modelo SIS é dada por:

Figura 1.2 Representação do modelo compartimental Suscetível - Infectado - Suscetível (SIS)



Na Figura (1.2), S representa a parte da população de suscetíveis, I os infectados, β é a taxa de contato para a transmissão da doença, μ é a taxa de natalidade, δ é a taxa de mortalidade e γ é a taxa de recuperação, onde γ^{-1} é o período infeccioso.

O modelo clássico *SIS*, conforme Edelstein-Keshet (1988) e Bassanezi e Ferreira Jr (1978) *apud* [Barros et al. 2008] é dado pelo sistema de equações diferenciais.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I + \mu N - \delta S \quad (1.3)$$

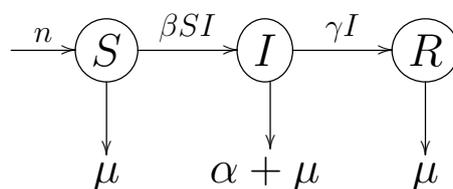
$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \delta I \quad (1.4)$$

No sistema de equações diferenciais dadas em (1.3) e (1.4), a classe dos suscetíveis é alterada com a retirada para os infectados e pela mortalidade, acrescida pelos recuperados e nascimentos. O compartimento dos infectados é acrescida com novos doentes e subtraída com a recuperação e morte de seus membros.

1.6.3 Modelo *SIR*

Um dos principais modelos estudados é o *SIR* (suscetível- infectado- removido), que foi proposto por Kermack e McKendrick em 1927. Neste modelo, os indivíduos infectados se recuperam da doença e adquirem a imunidade, não retornando a classe dos suscetíveis ou são levados a óbito devido a doença, [Barros 2007] como exemplo deste modelo, tem-se a rubéola, varicela (popularmente conhecida no Brasil como catapora) e sarampo que são doenças mais frequentes na infância [Rocha 2012]. A representação do Modelo *SIR* é dada por:

Figura 1.3 Representação do modelo compartimental Suscetível- Infectado- Recuperado (*SIR*)



Na Figura (1.3), β é o coeficiente de transmissão que determina a taxa que novas infecções, μ é a taxa de morte natural, γ é a taxa de recuperação e α é a taxa de morte pela doença [Rocha 2012]. O modelo *SIR* padrão é dado pelo sistema de equações

diferenciais ordinárias:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (1.5)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad (1.6)$$

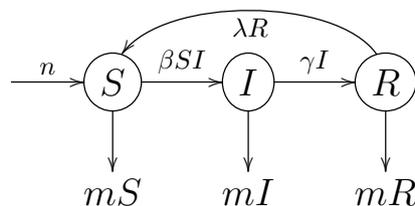
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (1.7)$$

Portanto, a classe de suscetíveis (1.5) está relacionada à perda pela infecção da doença ($-\beta SI$), o compartimento dos infectados (1.6) está relacionada ao ganho quando há a infecção (βSI) e perda pela recuperação ($-\gamma I$) e a classe de removidos (1.7) está relacionada diretamente com a recuperação dos infectados (γI). Neste caso, considera-se que a população é constante (nascimentos n , mortes naturais μ e morte pela doença α são proporcionais) e por isso, não estão explícitas no sistema de equações diferenciais.

1.6.4 Modelo *SIRS*

Os modelos de epidemia do tipo *SIRS* (suscetível- infectado- removido- suscetível) foram introduzidos por Kermack e McKendrick em 1933, sendo muito utilizado para estudar a dinâmica da infecção da gripe. Este modelo é uma alternativa do modelo *SIR* (1.6.3), considerando que o hospedeiro depois de um período de recuperação volta a ser suscetível a doença, ou seja, sua imunidade é temporária [Rocha 2012]. Uma doença que representa este modelo é a A(H1N1), pois a população de resistentes a doença perdem a resistência e passam a ser suscetíveis novamente [Tsujiuchi 2010].

Figura 1.4 Representação do modelo compartimental Suscetível- Infectado- Recuperado- Suscetível (*SIRS*)



Na Figura (1.4), (βSI) é a taxa de infecção, (λR) é a taxa *per capita* em pessoas na

classe dos removidos que perderam imunidade e (γI) denota a proporção de pessoas que deixaram a classe dos infectados para a classe dos removidos, n denota os nascimentos e m a mortalidade natural. O sistema de equações diferenciais são dadas por [Rocha 2012]:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS + \lambda R \quad (1.8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I \quad (1.9)$$

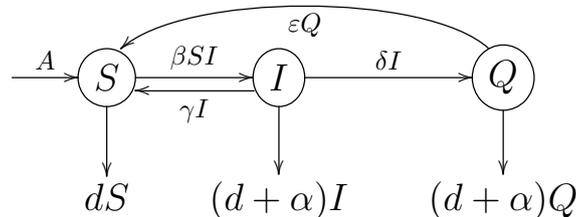
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \lambda R \quad (1.10)$$

Portanto, a taxa de suscetíveis (1.8) está relacionada a perda pela infecção da doença $(-\beta SI)$ e acrescidos pela classe dos removidos (λR) . A taxa de infectados (1.9) está relacionada ao ganho quando há a infecção (βSI) e perda pela recuperação $(-\gamma I)$ e a taxa de recuperados (1.10) está relacionada com a recuperação dos infectados (γI) e perda dos removidos $(-\lambda R)$. Neste caso, considera-se que a população é constante (nascimentos e mortes são proporcionais).

1.6.5 Modelo *SIQS*

O modelo *SIQS* é um modelo que divide a população entre suscetíveis (podem contrair a doença), infectados (doentes e podem propagar a doença), e os que estão isolados em quarentena (Q). Neste caso, os indivíduos que estão infectados passam pelo período da quarentena, que pode ser um isolamento em casa (doenças mais brandas) ou forçado em hospitais ou unidades especializadas (doenças mais graves) [Rocha 2012].

Figura 1.5 Representação do modelo compartimental Suscetível- Infectado- Quarentena- Suscetível (*SIQS*)



O modelo *SIQS* por ação de incidência simples em massa é dado sistema de equações

diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = A - \beta SI - dS + \gamma I + \varepsilon Q \quad (1.11)$$

$$\frac{dI}{dt} = [\beta SI - (\gamma + \delta + d + \alpha)]I \quad (1.12)$$

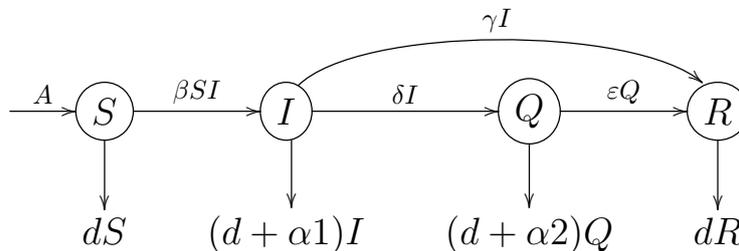
$$\frac{dQ}{dt} = \delta I - (\varepsilon + d + \alpha)Q \quad (1.13)$$

Na Figura (1.5) e nas equações diferenciais, A e β são constantes positivas e γ , δ , ε e α são constantes não negativas. A constante A é a taxa de novos suscetíveis através de nascimentos e imigração, d é a taxa de mortalidade natural *per capita*, $\beta(S + I + R)$ é o número médio de contatos adequados (com aqueles que não são colocados em quarentena) por pessoa, por unidade de tempo, δ é a taxa constante de passagem para a quarentena, α é taxa de mortalidade de infetados ou indivíduos que estejam na quarentena, γ é taxa de recuperação (I para o compartimento S), e ε é a taxa de os indivíduos que recuperaram e retornaram do compartimento Q para o S .

1.6.6 Modelo $SIQR$

Este modelo divide a população em suscetíveis (podem contrair a doença), infetados (doentes e podem propagar a doença), isolados em quarentena (Q) e os recuperados (contraíram a doença e adquiriram imunidade) [Rocha 2012].

Figura 1.6 Representação do modelo compartimental Suscetível- Infetado- Quarentena- Recuperado ($SIQR$)



Modelo $SIQR$ por ação de incidência simples em massa é dado pelo sistema de

equações diferenciais:

$$\frac{dS}{dt} = A - \beta SI - dS \quad (1.14)$$

$$\frac{dI}{dt} = [\beta SI - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)]I \quad (1.15)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \delta I - (\varepsilon + d + \alpha_2)Q \quad (1.16)$$

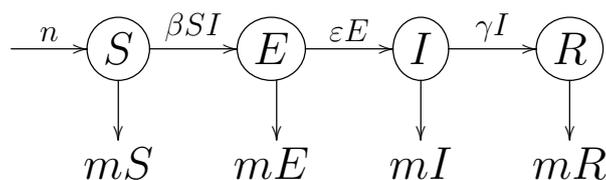
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \varepsilon Q - dR \quad (1.17)$$

Na Figura (1.6) e nas equações diferenciais, δ e ε são as constantes de taxa de remoção dos grupos I e Q , respectivamente, α_1 , α_2 são a taxa de mortalidade após estarem infectados ou em quarentena. A constante A é a taxa de novos suscetíveis através de nascimentos e imigração, d é a taxa de mortalidade natural *per capita*.

1.6.7 Modelo *SEIR*

O modelo *SEIR* (suscetível- exposto- infectado- recuperado), que foi introduzido por Kermack e McKendrik, em 1927, considera quatro compartimentos, os suscetíveis (S) que podem contrair a doença, os expostos (E) que estão em contato com a doença, infectados (I) são os que estão contaminados e podem transmitir a doença e os removidos (R) que adquiriram a imunidade [Rocha 2012], sendo um modelo muito utilizado para representar a dinâmica da dengue [Silva 2012].

Figura 1.7 Representação do modelo compartimental Suscetível- Exposto- Infectado- Recuperado (*SEIR*)



O sistema de equações diferenciais para este modelo são dadas por [Rocha 2012]:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (1.18)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \varepsilon E \quad (1.19)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - \gamma I \quad (1.20)$$

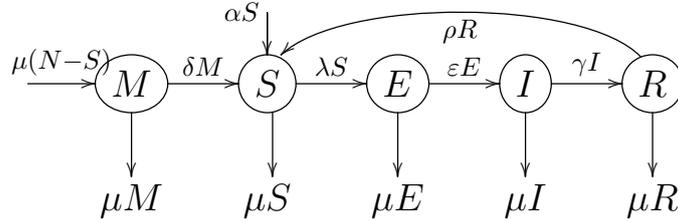
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (1.21)$$

Na Figura (1.7), β é a taxa de passagem entre os suscetíveis para expostos, ε o coeficiente de transmissão que determina a taxa de novas infecções e γ é a taxa de recuperação. Portanto, a taxa de suscetíveis está relacionada a perda pela infecção da doença ($-\beta SI$), a taxa de lactantes está relacionada com a infecção da doença (βSI) e perda para os infectados (εE), os infectados estão relacionados com o coeficiente de transmissão (εE), subtraída pelas recuperações ($-\gamma I$) e a taxa de recuperados é dada pela recuperação dos infectados (γI). Considera-se que a população é constante, nascimentos (n) e mortes naturais (m), são proporcionais e por isso não estão explicitadas nas equações diferenciais.

1.6.8 Modelo *MSEIRS*

Neste modelo considera-se a classe dos imunizados passivamente (M), ou seja, recém nascidos em que as mães transferem imunidade por já terem sido infectadas em algum momento da sua vida, suscetíveis (S), que podem contrair a doença, expostos (E), estão infectados mas não infecciosos, infectados (I) e os removidos (R), que adquirem a imunidade depois do contato com a doença [Oliveira 2008]. A dinâmica do modelo *MSEIRS* é dada pela Figura (1.8).

Figura 1.8 Representação do modelo compartimental Imunidade passiva- Suscetível- Exposto- Infectado- Recuperado- Suscetível (*MSEIRS*)



O modelo *MSEIRS*, é dado pelo seguinte sistema de equações diferenciais [Rocha 2012]:

$$\frac{dM}{dt} = \mu(N - S) - (\delta + \mu)M \quad (1.22)$$

$$\frac{dS}{dt} = \delta M - (\lambda + \mu)S + \rho R \quad (1.23)$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda S - (\varepsilon + \mu)E \quad (1.24)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I \quad (1.25)$$

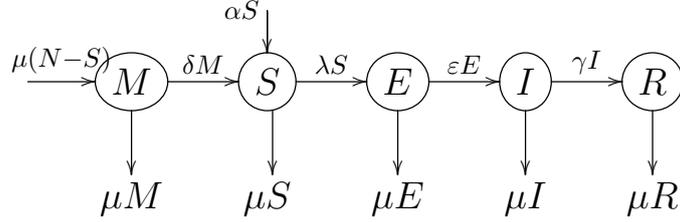
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - (\rho + \mu)R \quad (1.26)$$

A categoria dos imunizados passivamente são acrescidos com o nascimento cujas mães transferiram a imunidade passivamente, ou seja, $\mu(N - S)$ e os nascidos sem a imunidade são adicionados a classe dos suscetíveis com taxa αS . A taxa de mortalidade é dada por μ e é subtraída de todas as classes, sendo a transferência para fora da classe dos imunes dada por δM , dos suscetíveis para os expostos dado por λS , transferência dos expostos para os infectados é dada por εE , a taxa de recuperação da classe dos infecciosos é γI e a perda de imunidade é dada por ρR [Rocha 2012].

1.6.9 Modelo *MSEIR*

Neste modelo, os indivíduos depois de infectados adquirem a imunidade permanente ($\rho = 0$), ou seja, os recuperados (R) não retornam para a classe dos suscetíveis (S). Este modelo é adequado para descrever doenças virais como sarampo e rubéola [Rocha 2012].

Figura 1.9 Representação do modelo compartimental Imunidade passiva- Suscetível- Exposto- Infectado- Recuperado (*MSEIR*)



O modelo *MSEIR* é dado pelo sistema de equações diferenciais:

$$\frac{dM}{dt} = \mu(N - S) - (\delta + \mu)M \quad (1.27)$$

$$\frac{dS}{dt} = \delta M - (\lambda + \mu)S \quad (1.28)$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda S - (\varepsilon + \mu)E \quad (1.29)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I \quad (1.30)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \quad (1.31)$$

Os parâmetros deste modelo, representadas na Figura (1.9), são os mesmos dados anteriormente (1.6.8). Os termos de transferência linear nas equações ordinárias correspondem a tempos de espera com distribuição exponencial negativa, ou seja, quando os nascimentos e as mortes são ignorados, o período médio de imunidade é δ^{-1} , o período de latência média é ε^{-1} , o período médio de infecção é γ^{-1} e o período médio de infecção induzida é ρ^{-1} [Rocha 2012].

A fim de evidenciar a metodologia que este trabalho propõe lançar-se-á mão do modelo compartimental *SIR* e dos principais exemplos de patogêneses em cada hipótese que tenta descrever a virulência. Este fato estará claro nos próximos Capítulos.

CAPÍTULO 2

CONCEITOS PRINCIPAIS

Neste Capítulo são especificados os principais conceitos matemáticos para esta pesquisa, tais como, processo estocástico, processo de Markov, processo de difusão e equações de Kolmogorov, com a conceitualização necessária para o desenvolvimento do modelo proposto e suas principais propriedades, além da explicação do processo WFK desenvolvido para a genética. Na sequência, expõe-se um breve histórico de fatos importantes relacionados ao “Número reprodutivo básico”, R_0 , em Demografia e Epidemiologia, com exemplos das principais epidemias mundiais e a discussão sobre seu significado atual para descrever a dinâmica da virulência e a construção da variável estocástica $R_0^\#(t)$.

2.1 PROCESSO ESTOCÁSTICO

O processo estocástico é uma coleção de variáveis aleatórias $X(t) : t \in T$, em que t é um parâmetro do conjunto de índices T . Em geral, denomina-se t como parâmetro tempo (ou, simplesmente, tempo), em que $T \subseteq \mathbb{R}^+$. Cada $X(t)$ assume valores em um conjunto $S \subseteq \mathbb{R}$ chamado espaço de estados, portanto $X(t)$ é o estado do processo no momento t [Stirzaker 2005].

Estes processos podem ser considerados discretos ou contínuos relativamente ao tempo ou relativamente ao conjunto de estados. Se X for um conjunto finito ou enumerável de “estados”, $X \in \{0, 1, 2, \dots\}$, então, $X(t)$ será um “processo de estado discreto” ou, também conhecido, “cadeia”. Para qualquer outro caso, o processo é designado por “processo de estado contínuo”. No caso do conjunto T , ser finito ou enumerável, $X(t)$ será um “processo em tempo discreto”, $t = 0, 1, 2, \dots$, e em caso contrário, $X(t)$ será designado por “processo em tempo contínuo”, sendo usada a notação $\{X(t), t \geq 0\}$ [Alves e Delgado 1997].

Os processos estocásticos podem ser classificados em Markovianos ou de Markov, se o futuro, dado o presente, é independente do passado [Ynoguti 2011], ou ainda, os

processos estocásticos Semi-Markov em que acontecimentos sucessivos deixam de estar “restringidos” a distribuição exponencial, podendo seguir qualquer distribuição de probabilidade [Alves e Delgado 1997]. Podem-se apresentar outras classificações [Stirzaker 2005, Feldman e Valdez-Flores 2009].

2.2 PROCESSO DE MARKOV

Um processo estocástico $X(t)$ é dito Markoviano se o futuro, dado o presente, é independente do passado, isto é, para instantes arbitrários $t_1 < t_2 < \dots < t_{n+1}$ [Ynoguti 2011]:

$$\begin{aligned} P[X(t_{n+1}) = x_{n+1} \mid X(t_n) = x_n, X(t_{n-1}) = x_{n-1}, \dots, X(t_1) = x_1] = \\ P[X(t_{n+1}) = x_{n+1} \mid X(t_n) = x_n] \end{aligned}$$

se $X(t)$ assume valores discretos, e

$$\begin{aligned} P[a < X(t_{n+1}) \leq b \mid X(t_n) = x_n, X(t_{n-1}) = x_{n-1}, \dots, X(t_1) = x_1] = \\ P[a < X(t_{n+1}) \leq b \mid X(t_n) = x_n] \end{aligned}$$

se $X(t)$ assume valores contínuos.

Pode-se considerar os processos de Markov em relação ao tempo e espaço sendo discreto ou contínuo. No caso de processos em que o tempo é discreto, o índice t assume apenas valores inteiros não negativos, ou seja, $t = 0, 1, 2, \dots$ e os processos nos quais a variável tempo é contínua, tem-se $t \in [0, \infty)$. Para os processos com espaço discretos é dito “Cadeia de Markov”, caso contrário, “Processo de Markov” [Alves, Menezes e Zimmermann 2006].

2.3 PROCESSO DE DIFUSÃO

Um processo de difusão é definido como um processo de Markov, cujos processos de amostra são contínuos [Itô 1974] [Archambeau 2007]. Importantes contribuições à Teoria de Processos Markovianos foram dadas a partir do artigo [Kolmogorov 1938] através do arcabouço de equações diferenciais parciais. No referido artigo, Kolmogorov teve como principal objetivo estudar a função de transição $P(\tau, S \mid \sigma, \mathbf{x})$ de um processo de Markov,

que representa a probabilidade de que um processo iniciado em $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ no instante $\sigma \geq 0$, atinja o conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ no instante τ . No artigo, Kolmogorov mostrou que a função densidade de probabilidade associada a P satisfaz a uma equação diferencial parabólica.

Mais precisamente, pode-se descrever um processo de Markov fortemente contínuo, $X(t)$, sobre uma variedade suave M como um processo de difusão se cada função $f \in C^2(M)$ pertence ao domínio de definição do operador característico A definido por:

$$A(f(\mathbf{x})) = \lim_{V \downarrow \mathbf{x}} \frac{M_{\mathbf{x}}f(X_{\tau_V}) - f(\mathbf{x})}{M_{\mathbf{x}}\tau_V}, \quad (2.1)$$

em que V é uma vizinhança de \mathbf{x} , τ_V é o tempo de primeira saída de V (ou seja, o primeiro tempo de chegada à fronteira de V), a transição limite é dada para qualquer sistema de vizinhanças diminuindo até \mathbf{x} . Ainda,

$$M_{\mathbf{x}}f(X_{\tau_V}) = \int_V P(\tau_V, d\mathbf{y} \mid \sigma, \mathbf{x}) f(\mathbf{y})$$

com $0 \leq \sigma < \tau_V$ é a função *shift* sobre M .

[Dynkin 1965], provou que para qualquer sistema local de coordenadas x^1, x_2, \dots, x^m , $m = \dim(M)$, o operador A toma a forma

$$Af(\mathbf{x}) = \sum_{i,j} a_{ij}(\mathbf{x}) \frac{\partial^2 f}{\partial x^i \partial x^j} + \sum_i b_i \frac{\partial f}{\partial x^i}, \quad (2.2)$$

em que a matriz $A = (a_{ij})$ é definida não-negativa. Os a_{ij} e b_i são chamados respectivamente de coeficientes de difusão e de transporte e são dados explicitamente por:

$$\begin{aligned} a_{ij}(\mathbf{x}_0) &= A[x^i(\mathbf{x}) - x^i(\mathbf{x}_0)][x^j(\mathbf{x}) - x^j(\mathbf{x}_0)] \\ b_i(\mathbf{x}_0) &= A[x^i(\mathbf{x}) - x^i(\mathbf{x}_0)]. \end{aligned}$$

A função densidade de probabilidade da transição, $p(\tau, S \mid \sigma, \mathbf{x}) = p(X_\tau \in S \mid X_\sigma = \mathbf{x})$ satisfaz a equação:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = Ap.$$

Deve-se observar que a definição de A em (2.1) não depende (obviamente) de um sistema de coordenadas. Assim, o operador A por si e as propriedades do processo X_t podem ser descritas em termos de invariantes geométricos (ou seja, a menos de “matrizes

de mudança de base”).

A completa caracterização do movimento aleatório que será apresentado neste trabalho é dada pela densidade de probabilidade condicional $p(\sigma, x, \tau, E)$ correspondente a $P(\sigma, x, \tau, E)$ [Antonelli, Ingarden e Matsumoto 1993]:

$$P(\sigma, x, \tau, E) = \int_{E \subseteq \mathbb{R}^n} p(\sigma, x, \tau, y) dy \quad (2.3)$$

sendo $\sigma < \tau$.

A propriedade markoviana é provada através da igualdade dada por (2.4):

$$P(\sigma, x, \tau, y) = \int_{\mathbb{R}^n} p(\sigma, x, \theta, z) \cdot p(\theta, z, \tau, y) dz \quad (2.4)$$

A igualdade (2.4) refere-se a probabilidade de estar em x no instante σ , dado que no instante posterior ($\tau > \sigma$) está em y , é igual a integral de todos os caminhos que saem de $X_\sigma = x$ e chegam em $X_\tau = y$ passando por z no instante θ , admitindo que $0 \leq \sigma < \theta < \tau$.

A propriedade de continuidade forte para o processo de Markov é provada através da integral dada em (2.5). Neste caso, representa-se a probabilidade de estar em y no instante σ , dado que em um instante anterior ($\sigma - \Delta\sigma$) estava em x dado um pequeno intervalo de tempo ($\Delta\sigma$).

$$\lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|x-y|>\delta} p(\sigma - \Delta\sigma, x, \sigma, y) dy = 0 \quad (2.5)$$

para todo $\delta > 0$. Assim a probabilidade de que um ponto aleatório tome grandes incrementos em um pequeno intervalo de tempo é pequena.

Considera-se também a existência e continuidade da função em x provada através da primeira e segunda derivada, dada por:

$$\frac{\partial p(\sigma, x, \tau, y)}{\partial x^i} \quad (2.6)$$

$$\frac{\partial^2 p(\sigma, x, \tau, y)}{\partial x^i \partial x^j} \quad (2.7)$$

existem e são contínuas para todo $x, y \in \mathbb{R}^n$ e para todo $\sigma, \tau \in \mathbb{R}^+, \sigma < \tau$ e $i, j =$

$1, 2, \dots, n$, sendo $p(\sigma, x, \tau, y)$ a função densidade de probabilidade.

Com as propriedades anteriores válidas, calculam-se os coeficientes $b^i(\sigma, x)$ (também denominado média infinitesimal) e $a^{ij}(\sigma, x)$ (também denominado coeficiente de difusão) para compor as equações de Kolmogorov.

$$(i) \lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|x-y| < \delta} (y^i - x^j) p(\sigma - \Delta\sigma, x, \sigma, y) dy = b^i(\sigma, x) \quad (2.8)$$

$$(ii) \lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|x-y| < \delta} (y^i - x^j)(y^i - x^j) p(\sigma - \Delta\sigma, x, \sigma, y) dy = a^{ij}(\sigma, x) \quad (2.9)$$

para todo $\delta > 0$, os limites existem.

Assim pode-se anunciar:

Teorema 2.3.1. (*Equações de Kolmogorov*) Sobre as condições citadas, $p(\sigma, x, \tau, y)$ como função de σ e x satisfaz:

$$a^{ij}(\sigma, x) \cdot \frac{\partial^2 p}{\partial x^i \partial x^j} + b^i(\sigma, x) \cdot \frac{\partial p}{\partial x^i} = - \frac{\partial p}{\partial \sigma}$$

A demonstração deste Teorema encontra-se no Apêndice A.

Deve-se observar que no Teorema acima a notação de supra-índices refere-se a notação de Einstein, ou seja, representa o somatório em i e j . Nas equações de Kolmogorov são fornecidas as informações do estado y no instante τ , dada a distribuição de probabilidade do estado x em um instante σ , sendo $\tau > \sigma$. O momento infinitesimal $b^i(\sigma, x)$ é chamado coeficiente de tendência e mede a velocidade média de X no instante σ quando $X_\sigma = x$, também chamado de média infinitesimal. O coeficiente de segunda ordem $a^{ij}(\sigma, x)$ é chamado coeficiente de difusão e mede a intensidade das flutuações, ou seja, a velocidade da variância do processo X no instante σ quando $X_\sigma = x$, também chamado de variância infinitesimal [Antonelli, Ingarden e Matsumoto 1993].

2.3.1 O Processo WFK

O trabalho de S. Wright, Ronald Fisher e Motoo Kimura (Processo WFK) no desenvolvimento da teoria da difusão em genética de populações é de grande inspiração para

modelar a dinâmica da virulência. Kimura, estudou o processo de alteração da frequência gênica ao longo do tempo numa grande população aleatória de emparelhamento como um processo estocástico e aproximou para um processo de difusão, em diferentes modelos de mutação e seleção [Wang e Rannala 2004].

A equação de Kolmogorov em Genética é dada:

$$-\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{x(1-x)}{2} \cdot \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} \quad (2.10)$$

em que $x \in (0, 1)$. A equação (2.10) é devido a Kimura (1964) e é assim chamada “frequência de 2-aletas” (percentual de um aleta em uma população em um único locus em um cromossomo). A função $p(\sigma, x, \tau, y)$ é chamada a densidade de transição da difusão de Markov [Kimura 1964].

Este modelo serviu de inspiração para a metodologia desenvolvida neste Trabalho.

2.4 NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO R_0

A discussão em relação ao “Número reprodutivo básico”, R_0 , iniciou na Demografia em 1886, quando Richard Bockh (1886) registrou os dados demográficos da população de Berlim em uma tabela, na qual considerou a fertilidade e sobrevivência das mulheres que fizeram partos no ano de 1979. Do total de 2.172 nascimentos, à cerca de 1.000 eram de crianças do sexo feminino. Usando a razão do sexo, Richard corrigiu e chegou a uma primeira estimativa de 1.06 para o que poderia ser chamado do primeiro R_0 em Demografia [Heesterbeek 2002].

Outro pesquisador, Bockh (1932) foi acompanhado por seu aluno Kuczynski (1932) que realizou os cálculos dos nascimentos em Berlim para os anos de 1881 até 1895 e desenvolveu sua teoria atrás do conceito em 1932. Kuczynski desenvolveu seu trabalho ao conhecer os estudos de Lotka, em Dublin e não em resposta ao trabalho inicial de Bockh, que desenvolveu totalmente a teoria de R_0 em 1925. Houve também, pesquisas independentes como exemplo, de Knibbs (1917), “fertilidade bruta” ou “fertilidade corrigida”, referindo-se somente aos descendentes do sexo feminino [Heesterbeek 2002].

Em 1907, Lotka que trabalhava para a empresa de seguro de vida metropolitano em Nova Iorque publicou uma nota em *Science*, “taxa de crescimento natural per capita”, onde considerou r , para uma população com o nascimento constante e taxa de mortalidade. Em 1911, Lotka continuou este trabalho com F.R Sharpe e juntos, mostraram que a taxa de nascimento dependia da idade, e que sua distribuição era fixa e de fato, “estável”, considerando que a população retornava para esta distribuição depois de ter sido perturbada. Nesse caso, todas as quantidades foram interpretadas apenas para o sexo masculino em vez do feminino, como usado por Bockh, sendo que neste trabalho, Lotka pela primeira vez escreveu a relação:

$$r > 0 \Leftrightarrow \int_0^{\infty} b(a)p(a)da > 1 \quad (2.11)$$

sendo, $b(a)$, taxa de nascimentos para um indivíduo de idade a , e p a probabilidade de sobrevivência até a idade a e r a taxa de crescimento natural per capita.

Em 1913, Lotka publicou um artigo chamado “*A natural population norm*” (Uma norma natural da população) reafirmando a relação anterior, mas acrescentando que, a integral representava a relação do total de nascimentos do sexo masculino em duas gerações sucessivas [Heesterbeek 2002].

Atualmente em Demografia, R_0 é considerado a taxa de reprodução da população. Neste caso, o número médio de crianças do sexo feminino geradas por uma mulher durante todo o seu período fértil. Quando $R_0 > 1$, a população cresce já que cada mulher terá mais do que uma descendente que poderá futuramente se reproduzir, $R_0 < 1$, a população decairá e se $R_0 = 1$, haverá um equilíbrio [Codeco Cláudia. Coelho 2008].

Na Epidemiologia houve múltiplas pesquisas para se chegar ao R_0 conhecido atualmente. Um dos importantes pesquisadores, Ronald Ross (1857-1932) descobriu em 1898 que a malária era transmitida por mosquitos e não, causada pelo “mau ar” dos pântanos como se acreditava até então, e por causa disso, recebeu o prêmio Nobel em 1902. Na epidemia da malária, Ross trabalhou no combate dos mosquitos transmissores, identificando os principais fatores na transmissão e calculando o número de novas infecções decorrentes por mês, chamando-a de “teorema do mosquito” no qual sugeria que existia um limite crítico na proporção dos mosquitos no qual o parasita da malária não conseguia sustentar a doença na população [Heesterbeek 2002].

Ross trouxe a discussão sobre o limiar crítico, mas nunca indicou que não tinha uma

forma alternativa de afirmar a mesma condição, ou seja, como um limite de reprodução. Sua pesquisa foi feita especialmente para a malária, que é mais complexa do que o conceito de R_0 pode abranger, mesmo que possa ser utilizado, a transmissão hospedeiro - vetor (tamanho crítico da comunidade), é muito mais problemático. Ainda em suas pesquisas, Ross foi o primeiro a tentar desenvolver uma teoria geral dos fenômenos epidêmicos utilizando suposições prévias sobre os mecanismos que poderiam estar atuando na disseminação de infecções (ao invés de tentar obter uma visão *a posteriori* estudando as epidemias reais). Seus três trabalhos combinados podem ser chamados como os primeiros em abstrato na teoria das epidemias [Heesterbeek 2002].

Em seu terceiro artigo, Ross utilizou pela primeira vez uma equação geral para descrever a dinâmica populacional de um agente infeccioso, com a incidência no tempo t :

$$F_{t,0} = \frac{A}{P} \int_0^\infty cF_{t,s} ds \quad (2.12)$$

Neste caso, c representa a infeciosidade, s é a idade-infecção (isto é, o tempo decorrido desde a infecção), $F_{t,s}$ é o número de casos que no tempo t tem infecção na idade s , A é a população afetada e P é o tamanho total da população. Embora a equação esteja formulada desta forma, Ross e Hudson apenas consideraram o caso especial em que o período infeccioso é constante (isto é, $F_{t,s}$ é constante positiva para $q_1 < s < q_2$ e 0 para os outros valores de s) [Heesterbeek 2002].

Depois de muitos anos, em 1952, George Macdonald publicou o artigo “*The analysis of equilibrium in malaria*” (A análise do equilíbrio na malária) no “*Tropical Diseases Bulletin*” e dedicava seu trabalho inteiramente a malária, mas tinha uma visão mais geral dos fenômenos epidêmicos definindo a taxa de reprodução básica da malária (R_0) como sendo, o número de infecções distribuídos em uma comunidade como o resultado direto da presença de um único caso primário não imune. Com seus conhecimentos em probabilidade, foi o primeiro a introduzir a “taxa de reprodução básica” com este nome e em 1955 começou a usar o símbolo Z_0 para a sua quantidade e não o símbolo envolvendo R . Em seus trabalhos, Macdonald não mencionou qualquer trabalho feito em Demografia e com isso, utilizou o termo “taxa” ao invés de “relação” ou “número”, já que R_0 é uma quantidade adimensional e não “taxa”, como foi utilizado por um longo período [Heesterbeek 2002].

Considerando o conceito de R_0 desenvolvido por Macdonald, tem-se alguns exemplos

dos valores estimados em epidemias históricas [Anderson e May 1992]:

- Sarampo (Ontário, Canadá, 1912-1913) R_0 entre 11 – 12
- Sarampo (Reino Unido 1950-1968) R_0 entre 16 – 18
- Rubéola (Reino Unido, 1960-1970) R_0 entre 6 – 7
- Rubéola (Polônia, 1970-1977) R_0 entre 11 – 12
- Rubéola (Gâmbia, 1976) R_0 entre 15 – 16
- Poliomielite (Estados Unidos, 1955) R_0 entre 5 – 6
- Poliomielite (Holanda, 1960) R_0 entre 9 – 7
- HIV (Tipo 1) (Reino Unido, 1981-1985) R_0 entre 2 – 5
- HIV (Tipo 1) (Nairóbi, Quênia, 1987-1985) R_0 entre 11 – 12
- HIV (Tipo 1) (Kampala, Uganda, 1985-1987) R_0 entre 10 – 11

Os valores estimados para R_0 estão bastante distantes de 1, valor de referência para comparar a força das epidemias, portanto, pode-se dizer que estas doenças foram difíceis de serem combatidas principalmente pela disseminação rápida entre a população suscetível, além da alta taxa de mortalidade agravada pela falta de conhecimento e tratamento médico precário no período ocorrido.

Atualmente na Epidemiologia, o Número reprodutivo básico, R_0 , representa o número esperado de infecções secundárias que surgem a partir de um único indivíduo infectado, durante seu período infeccioso, em uma população totalmente suscetível [Heffernan, Smith e Wahl 2005], sendo um número e não uma taxa [Jones 2007]. Este conceito é uma das principais contribuições que o pensamento matemático trouxe para a teoria da epidemia [Heesterbeek e Dietz 1996].

No caso dos macroparasitas, R_0 representa o número médio de ovos que um verme adulto é capaz de produzir para gerar outros adultos a cada geração, ou seja, o número médio de proles (descendentes) produzidos por um parasita maduro ao longo de sua vida em uma população não infectada [Begon 2009].

Os valores de referência são considerados a partir de 1, ou seja, $R_0 > 1$ o patógeno é capaz de invadir a população suscetível e provocar uma epidemia, com $R_0 < 1$ o indivíduo infectado produz, em média, menos de um novo infectado e com isso não consegue sustentar a doença na população [Heffernan, Smith e Wahl 2005] e no caso de $R_0 = 1$ o patógeno fica em um equilíbrio estacionário (ou endêmico) [Câmara e Santos 2010], pois consegue infectar pelo menos um novo hospedeiro.

Normalmente quando a epidemia se dissemina rapidamente e R_0 tem um valor alto, ocorrem surtos em grandes escalas e uma diminuição rápida do R_0 , pois o número de suscetíveis da população vai diminuindo em virtude da imunidade adquirida ou pela mortalidade. Quando R_0 está em um valor baixo a doença tende a permanecer com surtos mais prolongados [Markle, Fisher e Smego 2015].

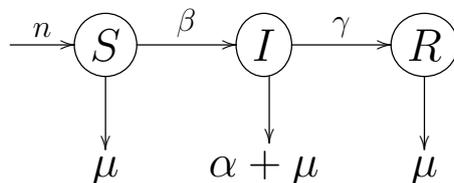
Em locais onde não é mais o início de uma epidemia estima-se o potencial de uma doença a partir do R (Número reprodutivo efetivo), que é o valor R_0 já considerando a fração de suscetíveis da população que tornaram-se infectados (x), neste caso, $R = R_0 \cdot x$ em que $0 \leq x \leq 1$. No caso quando uma epidemia termina e o número de suscetíveis se encontra no mínimo (x^*) devido a imunização, então considera-se que a porção de imunizados será $I = 1 - x^*$ e $R = R_0(1 - I)$. No caso de um equilíbrio endêmico, $R_0 = 1$ e $R = R_0(1 - I) = 1$ a imunidade do grupo será de $I = 1 - (R_0)^{-1}$ [Câmara e Santos 2010].

A razão desenvolvida para entender a aptidão do patógeno é dada por:

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \alpha + \gamma} \cdot S \quad (2.13)$$

Na razão (2.13), dada por [Anderson e May 1979], β representa a taxa de transmissão do parasita, S a densidade de hospedeiros susceptíveis na população, μ é a taxa de morte natural, α é a taxa de mortalidade pelo parasita (a virulência) e γ a velocidade de recuperação. Pode ser visto também, como um produto entre o número de infecções causadas por um único hospedeiro infectado por unidade de tempo ($\beta \cdot S$), multiplicada pela duração da infecção $(\mu + \alpha + \gamma)^{-1}$ [Alizon et al. 2009].

A Figura (2.1) representa o modelo *SIR*, considerando os indivíduos na classe dos suscetíveis, infectados e recuperados para a razão do R_0 .

Figura 2.1 Representação do modelo compartimental *SIR* para R_0 

2.5 CONSTRUÇÃO DA VARIÁVEL ESTOCÁSTICA

Considere R_0 dado pela razão (2.13). Com $S = 0$ (não há suscetíveis na população) deve-se considerar a dinâmica somente entre infectados e recuperados. Com $S > 0$ (há pelo menos um suscetível), tem-se:

$$R_0^\sharp = \frac{R_0}{S} = \frac{\beta}{\mu + \alpha + \gamma} \quad (2.14)$$

Considera-se que β sofre variações relacionadas ao patógeno, hospedeiro e condições de transmissão (força da infecção, probabilidade de interação entre um suscetível e infectado, formas de transmissão, imunidade do hospedeiros, acesso a vacinação), μ tem influências em relação a população (faixa etária, formas de sobrevivência, local de residência e condições sanitárias), α está relacionada ao hospedeiro (força da doença, disponibilidade de tratamento e medicamentos, resposta imunitária do organismo) e γ será a recuperação do hospedeiro (relacionado a resistência do hospedeiro, baixa agressividade do patógeno e aos tratamentos médicos), entre outros fatores ambientais e climáticos. Supõe-se que todos $\beta, \mu, \alpha, \gamma$ estão indexadas por t (tempo), pois sofrem influências aleatórias ao longo do tempo. Tem-se a variável estocástica $R_0^\sharp(t)$, que irá modelar a “força” das doenças.

$$R_0^\sharp(t) = \frac{\beta(t)}{\mu(t) + \alpha(t) + \gamma(t)} \quad (2.15)$$

Dado $R_0^\sharp(t)$ como uma transformação de R_0 , apresenta-se em seguida a função de distribuição Gama condicional modificada que irá modelar a dinâmica da virulência, os momentos, estimadores para ξ e λ e o desenvolvimento e prova das propriedades do processo de difusão que devem satisfazer as condições de Kolmogorov, para a partir disso, aplicar nos dados das doenças.

CAPÍTULO 3

MODELO ESTOCÁSTICO DE DIFUSÃO

Considerando a variável estocástica $R_0^\sharp(t)$ dada pela razão (2.15), faz-se a construção do modelo de difusão para descrever a dinâmica da virulência. Seja $R_0^\sharp(t)$, $t \geq 0$ um processo estocástico tal que $R_0^\sharp(t) \in [0, \infty)$. Esse processo deve satisfazer as condições de Kolmogorov, a propriedade markoviana e de difusão expostas no Capítulo anterior e verificadas nesta etapa.

A variável estocástica $R_0^\sharp(t)$ irá quantificar a “força” da virulência como uma transformação da medida de R_0 . Assim a função de probabilidade condicional é dada por:

$$p(\tau, \mathcal{S} | \sigma, x) = P(X_\tau \in \mathcal{S} | X_\sigma = x) \quad (3.1)$$

em que $\mathcal{S} \subset \mathbb{R}$. A expressão (3.1) representa a probabilidade condicional do processo atingir em $t = \tau$ um estado qualquer em \mathcal{S} , dado que $R_0^\sharp(t)$ esteve em x no instante σ , $\tau > \sigma$. O instante τ é considerado como o tempo de primeira entrada em \mathcal{S} .

Reescrevendo a expressão (3.1), usando a definição tem-se:

$$p(\tau, y | \sigma, x) = \frac{P(X_\tau = y, X_\sigma = x)}{P(X_\sigma = x)}. \quad (3.2)$$

Logo, (3.2) depende da distribuição conjunta do processo $[P(X_\tau = y, X_\sigma = x)]$ em tempos distintos $\tau > \sigma$ e da marginal do processo $P(X_\sigma = x)$.

3.1 MODELO ESTOCÁSTICO

3.1.1 Função distribuição para o processo $R_0^\sharp(t)$

Como principal contribuição deste trabalho e utilizando $R_0^\sharp(t)$ para modelar a “força” das doenças, considera-se explicitamente a função de distribuição de probabilidade para descrever sua dinâmica dada como uma função de distribuição Gama condicional modificada

(GCM) dada por:

$$P(R_0^\sharp(\tau) \in \mathcal{S} | R_0^\sharp(\sigma) = x) = \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_{y \in \mathcal{S}} z^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)z} dz \quad (3.3)$$

em que $x > 0$, $\lambda > 0$, $\xi > 0$, $\epsilon > 0$ e $0 \leq \sigma < \tau$. Aqui, $\Gamma(\alpha)$ denota a função Gama:

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty t^{\alpha-1} e^{-t} dt \quad (3.4)$$

Deve-se observar o seguinte caso: se $\mathcal{S} = \{x\}$ e $\tau = \sigma$, $P(\tau, \mathcal{S} | \tau, x) = 1$.

3.1.2 Função densidade de probabilidade para o processo $R_0^\sharp(t)$

A função densidade de probabilidade Gama condicional modificada relativa a (3.3) é dada por:

$$p(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x) = \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)y} \quad (3.5)$$

em que $x > 0$, $y \geq 0$, $\lambda > 0$, $\xi > 0$, $\epsilon > 0$ e $0 \leq \sigma < \tau$.

Como notoriamente conhecido, as condições necessárias e suficientes para que uma função f seja uma função densidade de probabilidade são:

(fd1) $f(y) \geq 0$, para todo $y \in \mathbb{R}$;

(fd2) $\int_{-\infty}^{+\infty} f(y) dy = 1$.

A função (3.5) está de acordo com a propriedade (fd1), sendo essa propriedade facil-

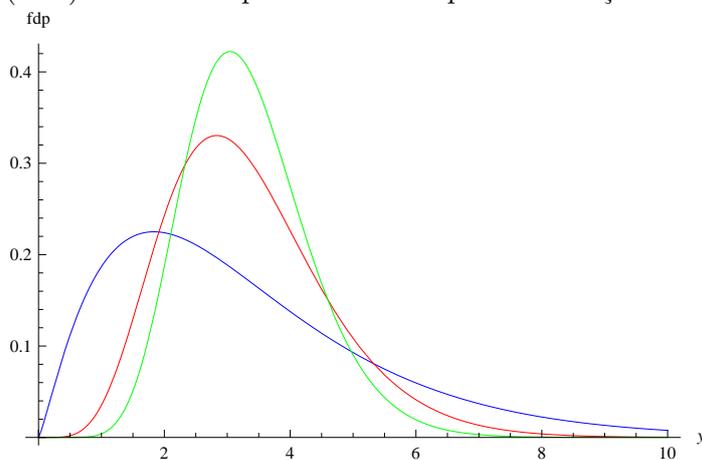
mente comprovada. A demonstração da propriedade (fd2) é dada a seguir.

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)y} dy &= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^{\infty} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)y} dy \\ &= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \cdot \frac{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}} = 1 \end{aligned}$$

Portanto, (3.5) é uma função densidade de probabilidade.

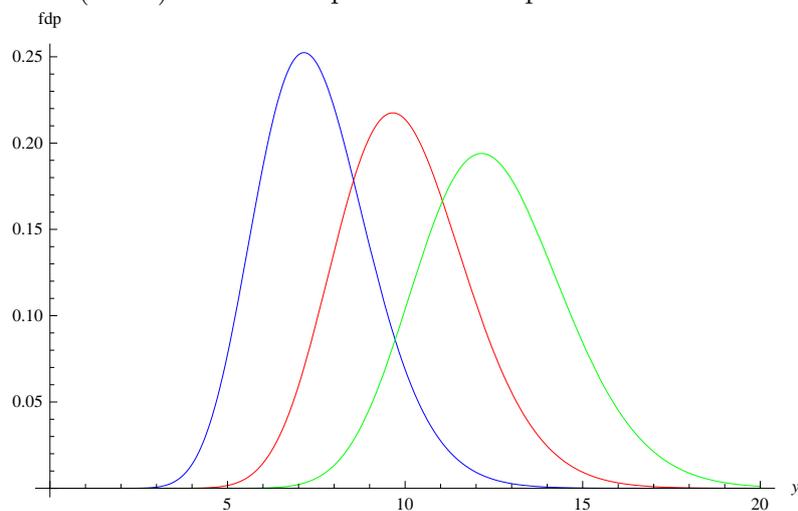
O comportamento da função densidade de probabilidade (3.5) tem variações para os valores de ϵ . A curva azul representa $\epsilon = 2$, com maior dispersão no eixo horizontal, a curva em vermelho é dada para $\epsilon = 1$ e em verde, $\epsilon = 0.5$, com maior concentração em torno do valor esperado. Os valores para $x = 5$ e os parâmetros $\xi = 0.8$ e $\lambda = 1.2$ são fixos e y tem uma variação, que é representado no eixo da abcissa.

Figura 3.1 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para $\epsilon = 0.5$ (verde), $\epsilon = 1$ (vermelho) e $\epsilon = 2$ (azul). Os valores para $x = 5$ e os parâmetros $\xi = 0.8$ e $\lambda = 1.2$ são fixos



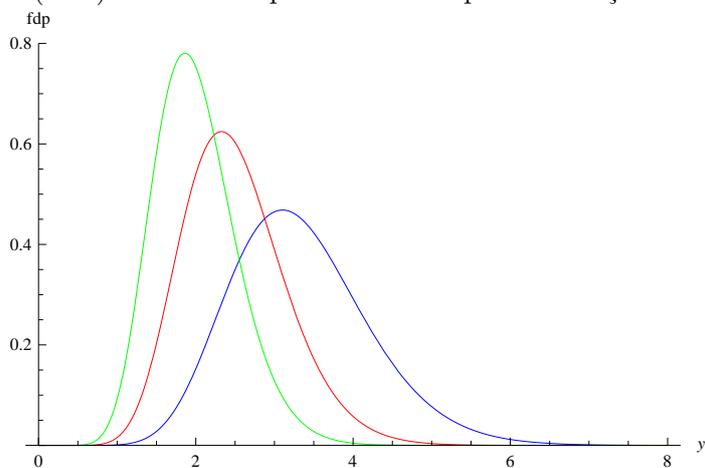
Na Figura (3.2), a função densidade de probabilidade (3.5), representa a variação do parâmetro ξ . Os valores para $x = 5$ e o parâmetro $\lambda = 1$ são fixos e y tem uma variação que é representado no eixo da abcissa. Neste caso, é possível verificar que com o aumento do parâmetro ξ a curva da função densidade de probabilidade (3.5) é deslocada para a direita, já que este parâmetro influencia na Esperança condicional.

Figura 3.2 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para $\xi = 1.5$ (azul), $\xi = 2$ (vermelho) e $\xi = 2.5$ (verde). Os valores para $x = 5$ e o parâmetro $\lambda = 1$ são fixos



Na Figura (3.3), a função densidade de probabilidade (3.5), representa a variação do parâmetro λ . Os valores para $x = 5$ e o parâmetro $\xi = 1$ são fixos e y tem uma variação que é representado no eixo da abcissa. Neste caso, é possível verificar que com o aumento do parâmetro λ a curva da função densidade de probabilidade (3.5) é deslocada para a esquerda, já que este parâmetro influencia na Esperança condicional.

Figura 3.3 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para $\lambda = 2.5$ (verde), $\lambda = 2$ (vermelho) e $\lambda = 1.5$ (azul). Os valores para $x = 5$ e o parâmetro $\xi = 1$ são fixos



3.1.3 Função Geradora de momentos $M_y(t)$

A função geradora de momentos da função de distribuição (3.3) é dada por:

$$\begin{aligned}
M_y(s) &= \int_0^{\infty} e^{sy} \cdot p(\tau, y | \sigma, x) dy \\
&= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^{\infty} e^{sy} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)y} dy \\
&= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^{\infty} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-s\right)y} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} dy \\
&= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \cdot \frac{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-s\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}} \\
&= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-s\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}} \\
M_y(s) &= \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-s\right)} \right]^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \tag{3.6}
\end{aligned}$$

Portanto, o domínio de $M_y(s)$ é dado pelo conjunto $\left\{s \in \mathbb{R} \mid s \neq \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)\right\}$, que obviamente contém a origem.

O primeiro momento da função de distribuição (3.3) calculado a partir de

$$M'_y(s) = \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-1}}{\left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}$$

Considerando $s = 0$, tem-se:

$$M'_y(0) = \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-1}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}$$

Portanto,

$$M'_y(0) = \frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \cdot \frac{(\tau-\sigma)^\epsilon}{x\lambda} = \frac{\xi}{\lambda}x \quad (3.7)$$

O segundo momento não central da função de distribuição (3.3) é dado por:

$$M''_y(s) = \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) \cdot \left[\frac{\left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-2} + \frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-2}}{-s + \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}} \right]$$

Considerando $s = 0$, tem-se:

$$\begin{aligned} M''_y(0) &= \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) \cdot \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-2} + \frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-2}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}} \right] \\ &= \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) \left[\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-2} + \frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-2} \right] \\ &= \frac{\xi}{\lambda^2} \frac{x^2}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + 1\right)}{\left(\frac{x}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^2} = \frac{\xi}{\lambda^2} \frac{x^2}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + 1\right)}{\left(\frac{x^2}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \cdot \frac{1}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} = \frac{\xi}{\lambda^2} \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + 1\right)}{\left(\frac{1}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \end{aligned}$$

Portanto,

$$M''_y(0) = \frac{\xi}{\lambda^2} (x^2\xi + (\tau-\sigma)^\epsilon) \quad (3.8)$$

O terceiro momento não central da função de distribuição (3.3) é dado por:

$$M_y'''(s) = \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \cdot \left[\frac{2 \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3} + \frac{3x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3}}{-s + \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} + \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3}}{-s + \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \right]$$

Considerando $s = 0$, tem-se:

$$\begin{aligned} M_y'''(0) &= \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \cdot \left[\frac{2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3} + \frac{3x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} + \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \right] \\ &= \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \cdot \left[\frac{2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3} + \frac{3x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} + \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-3}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \right] \end{aligned}$$

Portanto,

$$M_y'''(0) = \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^3 + 3 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 + 2 \left(\frac{2x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^3} \quad (3.9)$$

O quarto momento não central da função de distribuição (3.3) é dado por:

$$\begin{aligned}
M_y^{(iv)}(s) &= \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - s \right)} \right]^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
&= \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \cdot \left[\frac{6 \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4} + 2 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4}}{-s + \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \right. \\
&\quad + \frac{9 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4} + 3 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4} + 3 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4}}{-s + \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \\
&\quad \left. + \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^3 \left(-s + \frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4}}{-s + \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \right].
\end{aligned}$$

Considerando $s = 0$, tem-se:

$$\begin{aligned}
M_y^{(iv)}(s=0) &= \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \cdot \left[\frac{6 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4} + 2 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \right. \\
&\quad + \frac{9 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4} + 3 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4} + 3 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \\
&\quad \left. + \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^3 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{-4}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}} \right].
\end{aligned}$$

Portanto,

$$M_y^{(iv)}(0) = \frac{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^4 + 6 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^3 + 11 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 + 6 \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^4} \quad (3.10)$$

3.1.4 Função Característica

A função característica da função de distribuição (3.3) é dada por:

$$\text{Ch}_y(s) = \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - si \right)} \right]^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \quad (3.11)$$

O cálculo efetivo da função característica encontra-se no Apêndice B.

3.1.5 Esperança condicional

A esperança condicional da função de distribuição (3.3) é dada por:

$$\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) = y \mid R_0^\sharp(\sigma) = x) = M'_y(0) = \frac{\xi}{\lambda}x \quad (3.12)$$

3.1.6 Variância condicional

A variância condicional da função de distribuição (3.3) é dada:

$$\begin{aligned} \text{Var}(R_0^\sharp(\tau) = y \mid R_0^\sharp(\sigma) = x) &= M''(0) - [M'(0)]^2 \\ \text{Var}(R_0^\sharp(\tau) = y \mid R_0^\sharp(\sigma) = x) &= \frac{\xi}{\lambda^2} (x^2\xi + (\tau - \sigma)^\epsilon) - \left(\frac{\xi}{\lambda}x \right)^2 \end{aligned}$$

Portanto:

$$\text{Var}(R_0^\sharp(\tau) = y \mid R_0^\sharp(\sigma) = x) = \frac{\xi}{\lambda^2}(\tau - \sigma)^\epsilon \quad (3.13)$$

3.1.7 Coeficiente de Assimetria

O coeficiente de assimetria da função de distribuição (3.3) é dada:

$$\alpha_3 = \frac{\mathbb{E} \left[(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x) - \mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x) \right]^3}{[\text{Var}(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x)]^{3/2}} = \frac{2}{\sqrt{\frac{x^2 \xi}{(\tau - \sigma)^\epsilon}}} \quad (3.14)$$

3.1.8 Coeficiente de Curtose

O coeficiente de curtose da função de distribuição (3.3) é dada:

$$\alpha_4 = \frac{\mathbb{E} \left[(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x) - \mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x) \right]^4}{[\text{Var}(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x)]^2} = \frac{3 \left(\frac{x^2 \xi}{(\tau - \sigma)^\epsilon} + 2 \right)}{\left(\frac{x^2 \xi}{(\tau - \sigma)^\epsilon} \right)} \quad (3.15)$$

3.1.9 Função Hazard

A função *Hazard*, função taxa de falha ou risco, $h(x)$, é a razão entre a função de densidade de probabilidade $f_x(x)$ e a função de distribuição $F_x(x)$ [Evans M.; Hastings e Peacock 2000], ou seja:

$$h(x) = \frac{f_x(x)}{1 - F_x(x)} \quad (3.16)$$

A função *Hazard* é tipicamente considerada como o risco instantâneo de uma mudança de “estado” em x , dado pelo fato que não houve mudança de “estado” para valores menores de x [Chechile 2011]. A função *Hazard* da distribuição Gama condicional modificada é dada por:

$$h(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x) = \frac{\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} y \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)y}}{1 - \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^y z \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)z} dz \right]} \quad (3.17)$$

3.1.10 Casos especiais

A Tabela 3.1 apresenta os dados de alguns casos especiais para os coeficientes ξ e λ .

Tabela 3.1 Casos especiais de momentos de (3.3) para certos ξ e λ

Casos	$\mathbb{E}(Y X = x)$	$\text{Var}(Y X = x)$	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
$\xi = \lambda^2$	$x\lambda$	$(\tau - \sigma)^\epsilon$	$\frac{2}{\sqrt{\frac{x^2\lambda^2}{(\tau - \sigma)^\epsilon}}}$	$\frac{3\left(\frac{x^2\lambda^2}{(\tau - \sigma)^\epsilon} + 2\right)}{\left(\frac{x^2\lambda^2}{(\tau - \sigma)^\epsilon}\right)}$
$\lambda = \xi^2$	$\frac{x}{\xi}$	$\frac{(\tau - \sigma)^\epsilon}{\xi^3}$	$\frac{2}{\sqrt{\frac{x^2\xi}{(\tau - \sigma)^\epsilon}}}$	$\frac{3\left(\frac{x^2\xi}{(\tau - \sigma)^\epsilon} + 2\right)}{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau - \sigma)^\epsilon}\right)}$
$\xi = \lambda$	x	$\frac{(\tau - \sigma)^\epsilon}{\lambda}$	$\frac{2}{\sqrt{\frac{x^2\lambda}{(\tau - \sigma)^\epsilon}}}$	$\frac{3\left(\frac{x^2\lambda}{(\tau - \sigma)^\epsilon} + 2\right)}{\left(\frac{x^2\lambda}{(\tau - \sigma)^\epsilon}\right)}$

Os casos apresentados na Tabela acima referem-se aquelas situações para os quais pode-se reduzir a complexidade das funções envolvidas, tornando-as dependentes apenas de um parâmetro conforme os casos a serem modelados. Obviamente, todos os casos apresentados serão alvos de futuras investigações.

3.1.11 Propriedade markoviana

Para se provar a propriedade markoviana é preciso que a igualdade (2.4) seja verificada, ou seja:

$$\begin{aligned}
p(\tau, y | \sigma, x) &= \int_0^\infty p(\tau, y | \theta, z) \cdot p(\theta, z | \sigma, x) dz \\
&= \int_0^\infty \left[\frac{\left(\frac{z\lambda}{(\tau-\theta)^2}\right)^{\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^2}\right)}}{\Gamma\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^2}\right)} y^{\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^2}\right)-1} e^{-\left(\frac{z\lambda}{(\tau-\theta)^2}\right)y} \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)} z^{\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)z} \right] dz \\
&= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^\infty \left[\frac{\left(\frac{z\lambda}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)} y^{\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{z\lambda}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)y} z^{\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)z} \right] dz \\
&= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^\infty \left[\frac{\left(\frac{z\lambda}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^\epsilon} + \frac{x^2\xi}{(\theta-\sigma)^\epsilon} - 1\right)}}{\Gamma\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)} y^{\left(\frac{z^2\xi}{(\tau-\theta)^\epsilon}\right)-1} e^{-z\lambda\left(\frac{y}{(\tau-\theta)^\epsilon} + \frac{x}{(\theta-\sigma)^\epsilon}\right)} \right] dz
\end{aligned}$$

A Distribuição GCM está de acordo com a propriedade markoviana.

3.1.12 Condição de continuidade forte

A condição de continuidade forte (2.5) para o processo de Markov é dada por:

$$\begin{aligned}
&\lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|x-y|>\delta} p(\sigma - \Delta\sigma, x, \sigma, y) dy = 0 \\
&\text{para todo } (\delta > 0) \\
&\lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|x-y|>\delta} \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\sigma-\sigma+\Delta\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\sigma-\sigma+\Delta\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\sigma-\sigma+\Delta\sigma)^\epsilon}\right)} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\sigma-\sigma+\Delta\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\sigma-\sigma+\Delta\sigma)^\epsilon}\right)y} \right] dy = 0
\end{aligned}$$

$$\lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|x-y|>\delta} \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{\Delta\sigma^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{\Delta\sigma^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{\Delta\sigma^\epsilon}\right)} y^{\left(\frac{x^2\xi}{\Delta\sigma^\epsilon}-1\right)} e^{-\left(\frac{x\lambda}{\Delta\sigma^\epsilon}\right)y} \right] dy = 0 \quad (3.18)$$

Na expressão (3.18), a função exponencial decresce mais rapidamente do que a potência, portanto, se aproxima mais rapidamente de zero e está de acordo com a condição de continuidade forte para um processo de Markov.

3.1.13 Existência e continuidade das funções

Para provar a existência e continuidade da função densidade probabilidade encontra-se a primeira e segunda derivada da função em relação a x . A primeira derivada é dada por:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial p(\sigma, x, \tau, y)}{\partial x} \\ &= \frac{2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} \xi x \ln(y) e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}{(\tau-\sigma)^\epsilon \Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} - \frac{2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{d}{dx} \Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)\right) \xi x}{(\tau-\sigma)^\epsilon \Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^2} \\ &+ \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{2x\xi \log\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + \frac{x\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} - \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \lambda y \ln(e)}{(\tau-\sigma)^\epsilon \Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \end{aligned}$$

sendo, $\left(\frac{d}{dx} \Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)\right)$ a primeira derivada da função gama e $\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)$ a função gama.

A função $\Gamma : \mathbb{R} > 0 \rightarrow \mathbb{R}$ é contínua para todo x real e positivo. A função existe e é contínua, para todo $x, y \in \mathbb{R}^n$ e para todo $\sigma, \tau \in \mathbb{R}^+, \sigma < \tau$.

A segunda derivada da função da função densidade de probabilidade é dada por:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 p(\sigma, x, \tau, y)}{\partial x^2} &= \frac{4 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} x^2 \xi^2 \ln(y)^2 e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}{((\tau-\sigma)^\epsilon)^2 \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
&- \frac{8 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{d}{dx} \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} x^2 \xi^2 \ln(y)}{((\tau-\sigma)^\epsilon)^2 \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2} \\
&+ \frac{4 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{2x\xi \log\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + \frac{x\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} x\xi \ln(y)}{(\tau-\sigma)^\epsilon \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
&+ \frac{2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \xi \ln(y)}{(\tau-\sigma)^\epsilon \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
&- \frac{4 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} x\xi \ln(y) e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y\lambda \ln(e)}{((\tau-\sigma)^\epsilon)^2 \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
&+ \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y^2 \lambda^2 \ln(e)^2}{((\tau-\sigma)^\epsilon)^2 \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
&- \frac{4 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{d^2}{dx^2} \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} x^2 \xi^2}{((\tau-\sigma)^\epsilon)^2 \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2} \\
&+ \frac{8 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{d}{dx} \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right)^2 y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}-1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} x^2 \xi^2}{\Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{4 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{2x\xi \log\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + \frac{x\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \left(\frac{d}{dx} \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - 1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}{\Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2} \\
& + \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{2x\xi \log\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + \frac{x\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2 y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - 1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}{\Gamma \left(\frac{x^2}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
& + \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{2\xi \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \log\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + \frac{3\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - 1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}}}{\Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
& + \frac{4 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} y\lambda \ln(e) \left(\frac{d}{dx} \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - 1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} x\xi}{((\tau-\sigma)^\epsilon)^2 \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
& - \frac{2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{2x\xi \log\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{(\tau-\sigma)^\epsilon} + \frac{x\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - 1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \lambda y \ln(e)}{(\tau-\sigma)^\epsilon \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)} \\
& - \frac{2 \left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \left(\frac{d}{dx} \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right) y^{\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - 1} e^{\frac{-xy\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}} \xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon \Gamma \left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)^2}
\end{aligned}$$

sendo: $\left(\frac{d}{dx} \Gamma \left(\frac{x^2}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right)$ e $\left(\frac{d^2}{dx^2} \Gamma \left(\frac{x^2}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right) \right)$ a primeira e segunda derivada da função gama, respectivamente e $\Gamma \left(\frac{x^2}{(\tau-\sigma)^\epsilon} \right)$ a função gama.

A função existe e é contínua, para todo $x, y \in \mathbb{R}^n$ e para todo $\sigma, \tau \in \mathbb{R}^+, \sigma < \tau$.

3.1.14 Estimação de parâmetros

Considere a seguinte função densidade de probabilidade:

$$p(\tau, y | \sigma, x) = \frac{\left(\frac{x\lambda}{t^\epsilon} \right)^{\left(\frac{x^2\xi}{t^\epsilon} \right)} y^{\left(\frac{x^2\xi}{t^\epsilon} \right) - 1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{t^\epsilon} \right) y}}{\Gamma \left(\frac{x^2\xi}{t^\epsilon} \right)} \quad (3.19)$$

dado que $x > 0$, $y \geq 0$, $t = \tau - \sigma$ e $0 \leq \sigma < \tau$. Além disso $\lambda > 0$ e $\xi > 0$.

Considere uma amostra aleatória $(\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{t}) = \{(y_1, x_1, t_1), \dots, (y_n, x_n, t_n)\}$. A função de verossimilhança [Casella e Berger 2010], $L(\xi, \lambda | (\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{t}), \epsilon)$ é definida por:

$$L(\xi, \lambda | (\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{t}), \epsilon) = \prod_{i=1}^n p(\tau_i, y_i | \sigma_i, x_i; \xi, \lambda, \epsilon) \quad (3.20)$$

Explicitamente, a função de verossimilhança é dada por:

$$L(\xi, \lambda | (\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{t}), \epsilon) = \prod_{i=1}^n \left[\frac{\left(\frac{x_i \lambda}{t_i^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right)} y_i^{\left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right) - 1} e^{-\left(\frac{x_i \lambda}{t_i^\epsilon}\right) y_i}}{\Gamma\left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right)} \right] \quad (3.21)$$

Considerando o logaritmo de L , $\ell(\xi, \lambda | (\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{t}), \epsilon) = \ln[L(\xi, \lambda | (\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{t}), \epsilon)]$:

$$\begin{aligned} \ell(\xi, \lambda | (\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{t}), \epsilon) &= \sum_{i=1}^n \left[\left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right) \ln\left(\frac{x_i \lambda}{t_i^\epsilon}\right) - \ln\left(\Gamma\left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right)\right) \right. \\ &\quad \left. + \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} - 1\right) \ln(y_i) - \left(\frac{x_i \lambda}{t_i^\epsilon} \cdot y_i\right) \right] \\ &= \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right) \ln\left(\frac{x_i \lambda}{t_i^\epsilon}\right) - \sum_{i=1}^n \ln\left(\Gamma\left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right)\right) \\ &\quad + \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} - 1\right) \ln(y_i) - \lambda \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i\right) \end{aligned}$$

A fim de se obter o ponto de máximo da função de verossimilhança, devem ser encontrados os pontos críticos de ℓ (que são os mesmos de L) em função dos parâmetros. Derivando, primeiramente, em função de λ temos:

$$\frac{\partial \ell}{\partial \lambda} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon}\right) \cdot \frac{1}{\lambda} - \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i\right)$$

Igualando a última expressão a zero e isolando das variáveis, obtemos:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon}\right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i\right)} \quad (3.22)$$

Derivando agora em função de ξ :

$$\frac{\partial \ell}{\partial \xi} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \ln \left(\frac{x_i \lambda}{t_i^\epsilon} \right)}{t_i^\epsilon} \right) - \sum_{i=1}^n \left(\frac{\psi \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) + \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \ln(y_i)}{t_i^\epsilon} \right)$$

Igualando a última expressão a zero, temos:

$$\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \ln \left(\frac{x_i \lambda}{t_i^\epsilon} \right)}{t_i^\epsilon} \right) - \sum_{i=1}^n \left(\frac{\psi \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) = - \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \ln(y_i)}{t_i^\epsilon} \right)$$

Substituindo o valor de λ obtida em (3.22), temos

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \ln \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right)}{t_i^\epsilon} \right) - \sum_{i=1}^n \left(\frac{\psi \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) + \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2 \ln(y_i)}{t_i^\epsilon} \right) = 0 \\ & \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{x_i \xi}{t_i^\epsilon} \right) + \ln \left(\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) - \psi \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) + \ln(y_i) \right] = 0 \\ & \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{x_i \xi}{t_i^\epsilon} \cdot \frac{x_i}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) - \psi \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) + \ln(y_i) \right] = 0 \\ & \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) + \ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) - \psi \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) + \ln(y_i) \right] = 0 \\ & \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) + \ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) - \psi \left(\frac{x_i^2 \xi}{t_i^\epsilon} \right) + \ln(y_i) \right] = 0 \end{aligned}$$

com

$$S_n(z_i) = \sum_{n=1}^n z_i$$

A partir de [Norlund 1924], tem-se:

$$\psi(\gamma) = \log(\gamma) - \frac{1}{2\gamma} - \sum_{k=1}^m (-1)^{k-1} \frac{B_k}{2k\gamma^{2k}} + R_m$$

em que

$$B_k = \frac{k!}{2\pi i} \oint \frac{z dz}{z^{n+1}(e^z - 1)}$$

$$B_0 = 1, B_1 = -\frac{1}{2}, B_2 = \frac{1}{6}, B_4 = -\frac{1}{30}, B_6 = \frac{1}{42}, \dots, B_{2n+1} = 0, n = 1, 2, 3, \dots$$

Dado que

$$|R_m| < \frac{B_{m+1}}{(2m+2)\gamma^{2m+2}}$$

Para $m = 1$, tem-se:

$$\psi(q) \approx \ln(q) - \frac{1}{2q} - \frac{1}{12q^2}$$

$$-\psi(q) + \ln(q) = +\frac{1}{2q} + \frac{1}{12q^2}$$

Substituindo

$$\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\frac{1}{2 \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \xi \right)} + \frac{1}{12 \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \xi \right)^2} + \ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right] = 0$$

$$\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\frac{1}{2 \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \xi \right)} + \frac{1}{12 \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \xi \right)^2} \right] + \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right] = 0$$

Fazendo:

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right] \quad (3.23)$$

Tem-se que:

$$\frac{n}{2\xi} + \frac{1}{2\xi^2} \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) + k(x, y, t) = 0,$$

Fazendo:

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\xi}{6x_i^2} \right) \quad (3.24)$$

Tem-se que:

$$\frac{n\xi + r(x, t)}{2\xi^2} = -k(x, y, t) \quad \therefore \quad 2k(x, y, t)\xi^2 + n\xi + r(x, t) = 0$$

Logo

$$\hat{\xi} = \frac{-n \pm \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)} \quad (3.25)$$

Dado que $k(x, y, t)$ é um somatório de logaritmos naturais, nos casos práticos o valor de $k(x, y, t)$ é muito pequeno, ou seja, $8k(x, y, t)r(x, t) < n^2$. Portanto, o discriminante $\Delta > 0$ e a raiz sempre existe. Dado que ξ precisa ser maior que zero, considera-se a raiz negativa, ou seja:

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)} \quad (3.26)$$

Neste Capítulo foram obtidas todas as propriedades da função de condicional dos processos estocásticos descritos por $R_0^\sharp(t)$ denominada pela função de distribuição GCM. No próximo Capítulo serão explicitadas as funções particulares para quatro doenças de interesse, e cujo resultados serão usados na discussão deste trabalho.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4.1 CÁLCULO DO $R_0^\sharp(t)$

Para o cálculo do Número reprodutivo básico transformado, $R_0^\sharp(t)$, de cada doença para a qual se aplicará o modelo de difusão foi considerada a taxa de incidência da doença na população e a taxa de mortalidade devido a infecção. A taxa de morte natural e a velocidade de recuperação foram consideradas constantes, já que deseja-se verificar a “força da doença” e seu efeito direto aos infectados. Além disso, os dados referentes a recuperação são difíceis de serem encontrados nos arquivos públicos do DATASUS, devido a falta de informação dos pacientes após a recuperação da infecção. Considerou-se ainda, para cada doença um valor inicial para $R_0^\sharp(t)$, em um instante inicial σ e um valor para $R_0^\sharp(t)$ para cada τ , considerando ainda, os valores de $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$.

4.2 APLICAÇÃO DO MODELO AOS DADOS

Neste quarto Capítulo são expostos os resultados obtidos considerando a construção do número reprodutivo básico transformado, $R_0^\sharp(t)$, a partir dos dados obtidos no DATASUS [Brasil 2012]. No primeiro momento, são calculados os estimadores ξ e λ , para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, a esperança e variância condicionais, coeficiente de assimetria e curtose, para os casos de $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$.

A partir da estimativa de ξ e λ , apresentam-se os gráficos chamados “envelopes”, construídos a partir do limite inferior (desvio padrão subtraído da esperança condicional), limite superior (esperança condicional adicionada ao desvio padrão), ambos para um e dois desvios padrões, a média (esperança condicional) e os valores dados para $R_0^\sharp(t)$, representado pelos pontos negros. Em seguida, apresenta-se o cálculo da probabilidade destes pontos estarem na área sob a curva de distribuição (3.3), para avaliar a eficiência do modelo proposto em relação à amostra de dados.

Para calcular o $R_0^\sharp(t)$ e os estimadores ξ e λ para a SIDA, considerou-se os dados obtidos no DATASUS, no período de 1990-2011, para todas as regiões do Brasil, sem qualquer distinção de sexo ou idade. A taxa específica de mortalidade da SIDA é dada pelos óbitos informados ao SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) e a taxa de incidência é dada pelo casos confirmados, no ano de diagnóstico [Brasil 2012], ambos para 100.000 habitantes, dado a população total e fornecidos pelo Ministério da Saúde.

Os estimadores e $R_0^\sharp(t)$ para a Malária foram calculados a partir dos dados obtidos no DATASUS, no período de 2000-2011, para todas as regiões do Brasil, sem qualquer distinção de sexo ou idade. Para o cálculo da taxa de incidência da doença, considerou-se os dados informados pelo Sistema de Informação do Programa Nacional de Controle da Malária/Ministério da Saúde (Sismal/MS) (2000 a 2002), Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica-Malária/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (Sivep-Malária/SVS/MS) (2003 a 2011) para a Região Amazônica e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (Sinan-Web/SVS/MS) para a Região Extra-Amazônica (2003 a 2011). A taxa de mortalidade foi calculada através do número de mortes declarados no Sistema de Informações sobre Mortalidade/ Ministério da Saúde (SIM/MS), ambas informadas no Boletim Epidemiológico para verificar a situação da Malária no Brasil [Brasil 2013].

Para calcular o $R_0^\sharp(t)$ e os estimadores ξ e λ para a Tuberculose, considerou-se os dados obtidos no DATASUS, considerando o período de 2001-2013, para todas as regiões do Brasil, sem qualquer distinção de sexo ou idade. A taxa de incidência é dada para cada 100.000 habitantes considerando a população total [Brasil 2012], assim como a taxa de mortalidade, dada pelo ano de óbito [Brasil 2012] [Brasil 2015].

Para o Tétano, $R_0^\sharp(t)$ e os estimadores ξ e λ foram calculados a partir dos dados obtidos no DATASUS, no período de 1996-2012, para todas as regiões do Brasil, sem qualquer distinção de sexo ou idade. Para o cálculo da taxa de incidência utilizou-se apenas os casos de tétano acidental (exceto o neonatal) [Brasil 2012]. Os dados para a mortalidade considerou as informações fornecidas ao SIM para cada 1.000 habitantes, dado a população total e o ano de óbito [Brasil 2013].

Para o cálculo dos estimadores ξ e λ utiliza-se a notação, $R_0^\sharp(\tau) = y$, $R_0^\sharp(\sigma) = x$ e $t = (\tau - \sigma)$, sendo x o valor de $R_0^\sharp(\sigma)$ no instante σ e y o valor de $R_0^\sharp(\sigma)$ no instante τ , dado que $0 \leq \sigma < \tau$. Os modelos estão organizados pelos valores de $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e

$\epsilon = 2$, para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, respeitando esta ordem.

4.2.1 Modelos para $\epsilon = 0.5$

4.2.1.1 SIDA A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a SIDA, faz-se a estimação para λ e ξ para $\epsilon = 0.5$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8 k(x, y, t) r(x, t)}}{4 k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -532,47 - 104,13344 + 618,7393 = -17,864418$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 34,07516$$

Considerando $n = 231$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8 k(x, y, t) r(x, t)}}{4 k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-231 - \sqrt{(231)^2 - 8 (-17,864418) \cdot 34,07516}}{4 (-17,864418)}$$

$$\hat{\xi} = 6,609657200$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{(6,609657200) \cdot (566,0868)}{(680,4134)} = 5,499067916$$

Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a SIDA. Na Tabela (4.1) são expostos os resultados para $R_0^\sharp(t) = 1,602703$, $\sigma = 1990$ e a diferença de τ e σ .

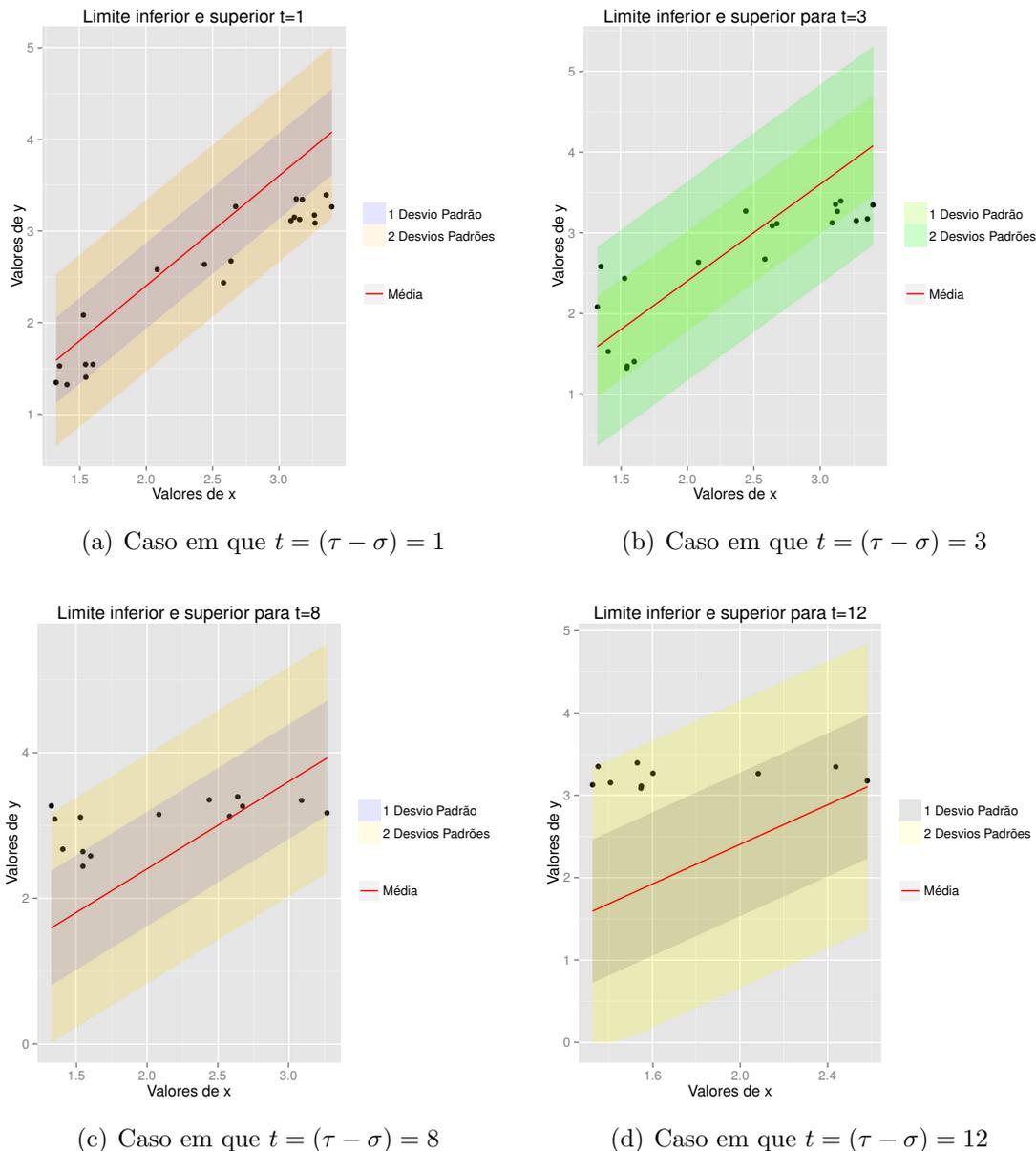
Tabela 4.1 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a SIDA, dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\sharp(\sigma) = 1,602703$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 1,926384$, $\sigma = 1990$, $\xi = 6,609657200$ e $\lambda = 5,499067916$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,218575	0,485386349	3,353399862
2	0,309112	0,5772249	3,499782878
3	0,378583	0,63880436	3,612106516
4	0,43715	0,686439958	3,706799724
5	0,488749	0,725821886	3,790226115
6	0,535398	0,759670691	3,865649337
7	0,578295	0,789518059	3,935008148
8	0,618224	0,816319282	3,999565756
9	0,655725	0,840713818	4,060199586
10	0,691195	0,863152551	4,117548489
11	0,724932	0,883966343	4,172094743
12	0,757167	0,90340579	4,224213033
13	0,788084	0,921665638	4,274201323
14	0,817833	0,938900493	4,322301204
15	0,846538	0,955235322	4,36871178
16	0,874301	0,970772698	4,413599448
17	0,901208	0,985597943	4,457104959
18	0,927336	0,999782854	4,499348633
19	0,952747	1,013388469	4,540434285
20	0,977498	1,026467155	4,580452229
21	1,001637	1,0390642	4,619481618

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a SIDA, a esperança (média) e variância condicionais, construiu-se gráficos “envelopes” com o limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores e descritos

nas legendas, sendo $t = (\tau - \sigma)$.

Figura 4.1 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a SIDA dado $\epsilon = 0.5$, $t = (\tau - \sigma)$, $\xi = 6,609657200$ e $\lambda = 5,499067916$



Nos gráficos da Figura (4.1) os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.2). A linha vermelha representa a esperança condicional ($R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)$).

Para calcular a probabilidade destes pontos estarem dentro dos limites, utiliza-se a função de distribuição (3.3) para um valor fixo, $R_0^\#(t) = 1,602703$, $\sigma = 1990$, os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ para $\epsilon = 0,5$, representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp) e os resultados das probabilidades (Prob). Obviamente, foram considerados somente os valores positivos para os limites.

Tabela 4.2 Cálculo das probabilidades da SIDA dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 1,602703$, $\sigma = 1990$, $\xi = 6,609657200$ e $\lambda = 5,499067916$.

$\tau - \sigma$	U 1dp	U 2dp	L 1dp	L 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	2,393904	2,861424	1,458864	0,991343	0,687593	0,957234
2	2,482362	3,038341	1,370405	0,814427	0,689717	0,958064
3	2,541675	3,156966	1,311093	0,695801	0,691386	0,958558
4	2,587557	3,248731	1,26521	0,604037	0,692821	0,958871
5	2,62549	3,324595	1,227278	0,528172	0,694106	0,959063
6	2,658092	3,389801	1,194675	0,462966	0,686571	0,959166
7	2,686841	3,447299	1,165926	0,405469	0,696385	0,959201
8	2,712656	3,498928	1,140112	0,35384	0,697422	0,95918
9	2,736153	3,545921	1,116615	0,306846	0,692908	0,959115
10	2,757765	3,589147	1,095002	0,263621	0,699351	0,959013
11	2,777813	3,629242	1,074955	0,223525	0,700257	0,958882
12	2,796537	3,66669	1,056231	0,186078	0,701133	0,958728
13	2,814125	3,701866	1,038643	0,150902	0,701981	0,958556
14	2,830725	3,735067	1,022042	0,117701	0,702805	0,958373
15	2,846459	3,766534	1,006309	0,086234	0,703608	0,958182
16	2,861424	3,796465	0,991343	0,056303	0,704391	0,957991
17	2,875704	3,825024	0,977064	0,027744	0,705158	0,957803
18	2,889367	3,852349	0,963401	0,000418	0,705908	0,957623
19	2,902471	3,878559	0,950296	0,00000	0,706644	0,957452
20	2,915069	3,903754	0,937699	0,00000	0,707367	0,95729
21	2,927202	3,92802	0,925566	0,00000	0,708078	0,957136

Como pode-se verificar na Tabela (4.2), as probabilidades para um desvio padrão são dadas entre 68% à 70% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar a previsão do modelo.

4.2.1.2 Malária A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a Malária, faz-se a estimação para ξ e λ para $\epsilon = 0.5$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -930,733256 - 28,54671547 + 940,8826288$$

$$k(x, y, t) = -18,39734267$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 1,900077951$$

Considerando $n = 66$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-66 - \sqrt{(66)^2 - 8 \cdot (-18,39734267) (1,900077951)}}{4 \cdot (-18,39734267)}$$

$$\hat{\xi} = 1,82207857709571$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{(1,82207857709571) \cdot (637,7457534)}{(666,9410123)} = 1,74231731696525$$

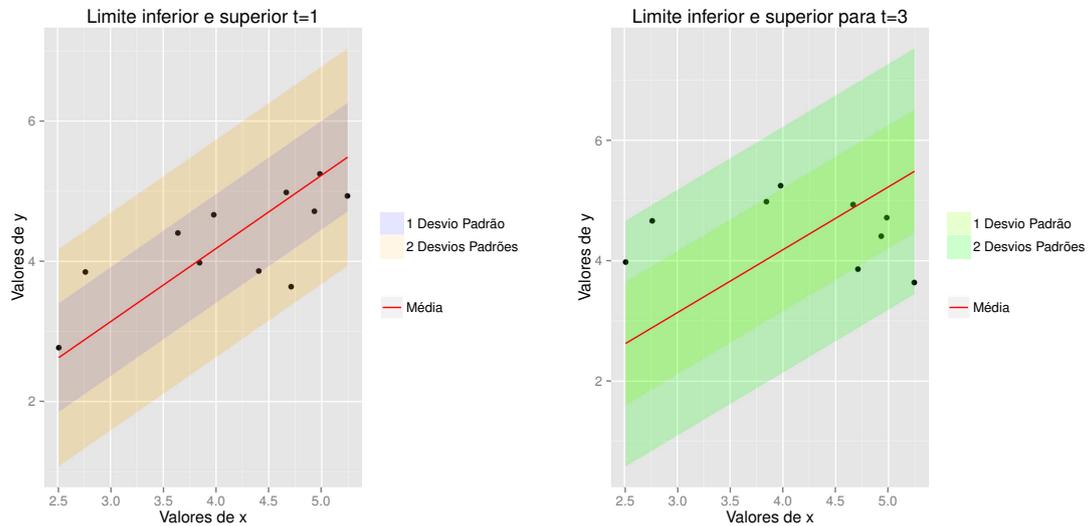
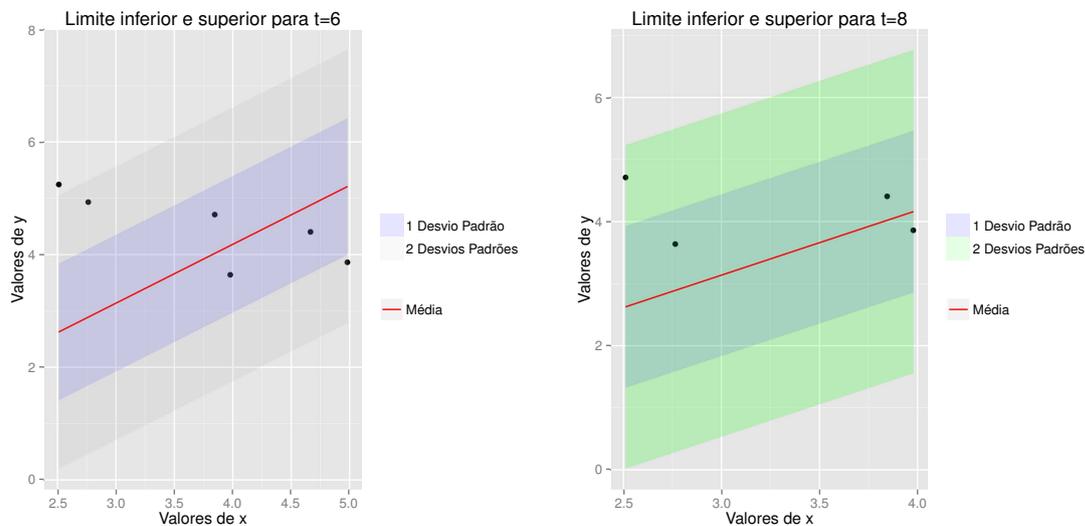
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Malária. Na Tabela (4.3) são expostos os resultados para $R_0^\sharp(t) = 2,511$, $\sigma = 2000$ e $\epsilon = 0.5$, fixos.

Tabela 4.3 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Malária, dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\sharp(\sigma) = 2,511$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 2,625951$, $\sigma = 2000$, $\xi = 1,82207857709571$ e $\lambda = 1,74231731696525$

$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,600223	0,590064833	3,52226476
2	0,848843	0,701709297	3,738593907
3	1,039617	0,776568992	3,9045891
4	1,200446	0,834477689	4,044529521
5	1,342139	0,882352729	4,167819506
6	1,47024	0,923501371	4,279282174
7	1,588041	0,959785627	4,381782675
8	1,697687	0,992366805	4,477187815
9	1,800669	1,02202227	4,566794281
10	1,898072	1,049300143	4,651546184
11	1,990714	1,07460264	4,732156251

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a SIDA, a esperança (média) e variância condicionais, construiu-se gráficos “envelopes” considerando o limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciados através das cores e descritos nas legendas, sendo $t = (\tau - \sigma)$, para $t = 1, 3, 8$ e 12 .

Figura 4.2 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Malária dado $\epsilon = 0.5$, $\xi = 1,82207857709571$, $\lambda = 1,74231731696525$ e $t = (\tau - \sigma)$

(a) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 1$ (b) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 3$ (c) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 6$ (d) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 8$

Nos gráficos da Figura (4.2), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, expostos na Tabela (4.4). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Os resultados das probabilidades para estes pontos são representadas na Tabela (4.4) para um valor fixo, $R_0^\sharp(t) = 2,511$, $\sigma = 2000$ e $\epsilon = 0.5$. Obviamente, foram considerados somente os valores positivos para os limites.

Tabela 4.4 Cálculo das probabilidades da Malária dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\sharp(\sigma) = 2,511$ e $\sigma = 2000$

$\tau - \sigma$	L 1dp	U 1dp	L 2dp	U 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	1,85121	3,400691	1,07647	4,175432	0,690048	0,958173
2	1,704624	3,547278	0,783297	4,468605	0,693308	0,958954
3	1,606335	3,645567	0,586719	4,665183	0,695901	0,959193
4	1,530302	3,721599	0,434653	4,817248	0,698152	0,959136
5	1,467443	3,784458	0,308936	4,942965	0,700186	0,958894
6	1,413416	3,838485	0,200882	5,05102	0,702068	0,958538
7	1,365776	3,886126	0,105601	5,1463	0,703835	0,958127
8	1,322998	3,928904	0,020044	5,231857	0,705513	0,957717
9	1,284061	3,967841	0,00000	5,309731	0,707119	0,957345
10	1,248245	4,003656	0,0000	5,381361	0,708666	0,957012
11	1,215024	4,036877	0,0000	5,447804	0,710162	0,956711

Como pode-se verificar na Tabela (4.4), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas entre 69% à 71% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.1.3 Tuberculose A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a Tuberculose, faz-se a estimação para ξ e λ para $\epsilon = 0.5$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^2} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8 k(x, y, t) r(x, t)}}{4 k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -27247,10884 - 265,6017989 + 27499,99431$$

$$k(x, y, t) = -12,71632863$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 0,11889473$$

Considerando $n = 78$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-78 - \sqrt{78^2 - 8 \cdot (-12,71632863)(0,11889473)}}{4 \cdot (-12,71632863)}$$

$$\hat{\xi} = 3,06844647552379$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\hat{\xi} \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{3,06844647552379 \cdot 10019,0787}{10288,23232} = 2,9881719021961$$

Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Tuberculose, expostos na Tabela (4.5) para

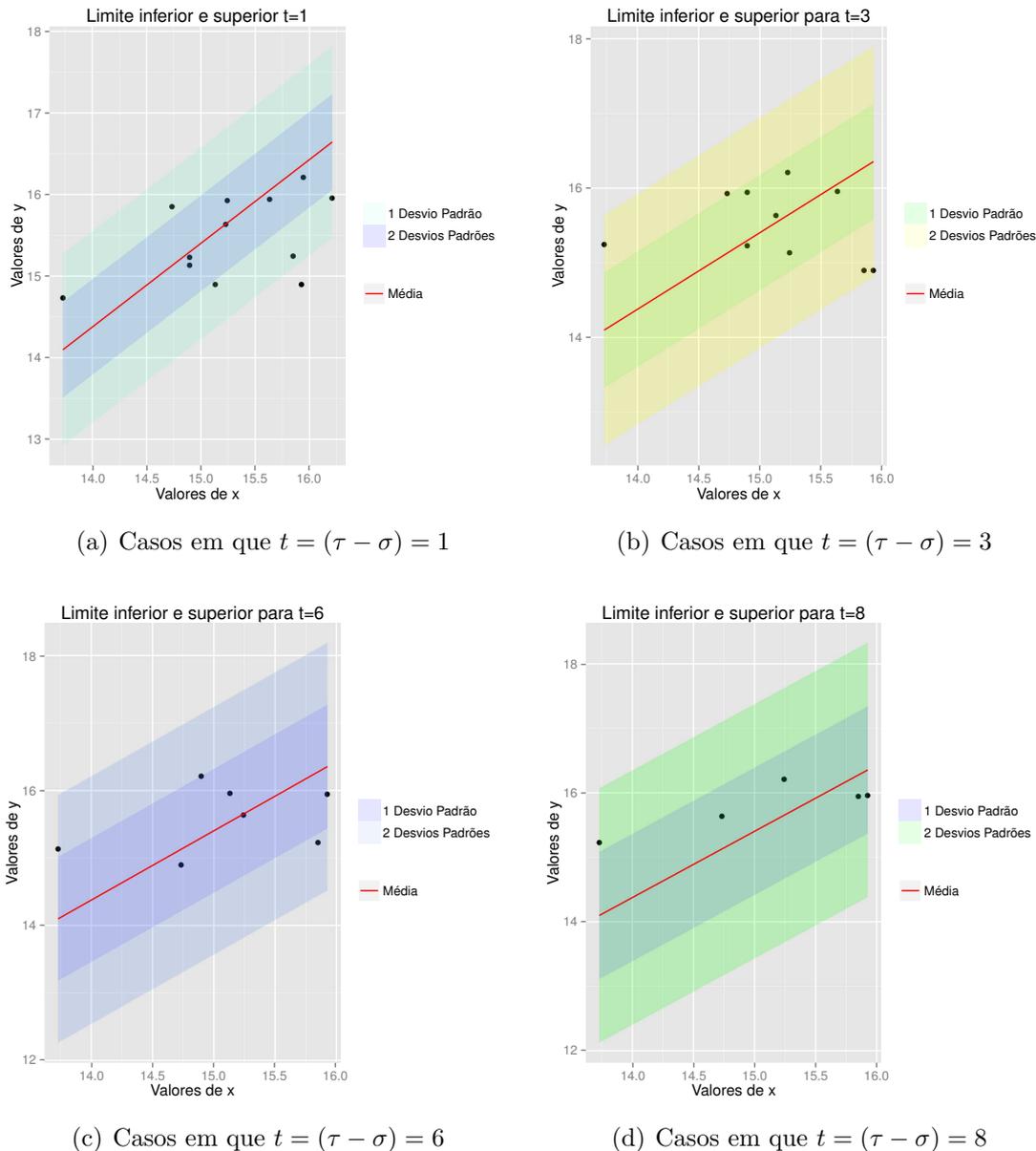
$R_0^\sharp(t) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$. Os valores para $R_0^\sharp(t)$ são altos devido a utilização dos dados da taxa de incidência e mortalidade.

Tabela 4.5 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Tuberculose dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\sharp(\sigma) = 13,72903$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 14,09785$, $\sigma = 2001$, $\xi = 3,06844647552379$, $\lambda = 2,9881719021961$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,343643	0,083163124	3,010374158
2	0,485984	0,098898179	3,014671275
3	0,595207	0,109448826	3,017968568
4	0,687286	0,117610418	3,020748315
5	0,768409	0,124357876	3,023197322
6	0,84175	0,130157323	3,025411393
7	0,909194	0,135271188	3,027447441
8	0,971969	0,139863145	3,029342549
9	1,030929	0,144042756	3,031122473
10	1,086694	0,147887271	3,032805967
11	1,139735	0,151453378	3,034407189
12	1,190414	0,154784014	3,035937137

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a Tuberculose, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes” a partir dos limites superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores, para $\epsilon = 0.5$, para $t = (\tau - \sigma) = 1, 3, 6$ e 8 .

Figura 4.3 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Tuberculose dado $\epsilon = 0.5, \xi = 3, 06844647552379, \lambda = 2, 9881719021961$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.3), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.6). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

As probabilidades são dadas para $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\sigma = 2001$ fixos, os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp), conforme a Tabela (4.6).

Tabela 4.6 Cálculo das probabilidades da Tuberculose dado $\tau - \sigma$, $\epsilon = 05$, $R_0^\sharp(\sigma) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$

$\tau - \sigma$	L 1dp	U 1dp	L 2dp	U 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	13,51164	14,68406	12,92543	15,27027	0,682829	0,954593
2	13,40072	14,79498	12,7036	15,4921	0,682887	0,954631
3	13,32635	14,86935	12,55486	15,64084	0,682931	0,95466
4	13,26882	14,92688	12,4398	15,7559	0,682969	0,954685
5	13,22126	14,97444	12,34467	15,85103	0,683002	0,954707
6	13,18038	15,01532	12,26291	15,93279	0,683032	0,954726
7	13,14433	15,05137	12,19082	16,00488	0,683059	0,954744
8	13,11197	15,08374	12,12608	16,06962	0,683085	0,954761
9	13,0825	15,1132	12,06716	16,12854	0,683109	0,954777
10	13,0554	15,1403	12,01296	16,18274	0,683132	0,954791
11	13,03027	15,16543	11,96268	16,23302	0,683153	0,954806
12	13,00679	15,18891	11,91573	16,27997	0,683174	0,954819

Como pode-se verificar na Tabela (4.6), as probabilidades para um desvio padrão são dadas em média por 68% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.1.4 Tétano A partir dos valores calculados de $R_0^\dagger(t)$ para o Tétano, faz-se a estimação para ξ e λ para $\epsilon = 0.5$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$, utiliza-se a equação (3.23): dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -824,386271 + 22,18961621 + 788,8184524$$

$$k(x, y, t) = -13,37820243$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 5,436639899$$

Considerando $n = 136$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\begin{aligned}\hat{\xi} &= \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t) r(x, t)}}{4k(x, y, t)} \\ \hat{\xi} &= \frac{-136 - \sqrt{(136)^2 - 8 \cdot (-13, 37820243) (5, 436639899)}}{4 \cdot (-13, 37820243)} \\ \hat{\xi} &= 5, 12256088245281\end{aligned}$$

O estimador de λ é dado por:

$$\begin{aligned}\hat{\lambda} &= \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \\ \hat{\lambda} &= \frac{5, 12256088245281 \cdot 700, 2207771}{678, 3790648} = 5, 28749153464491\end{aligned}$$

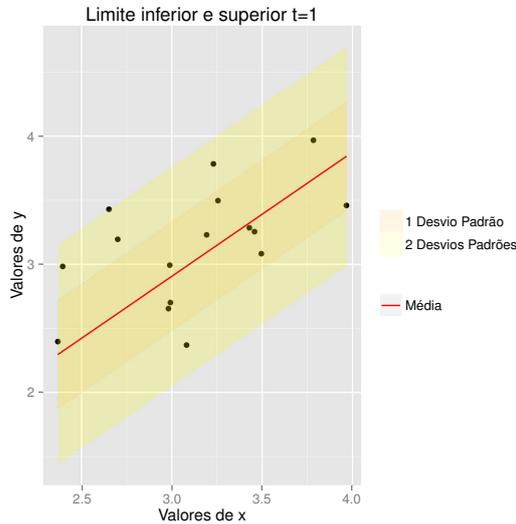
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para o Tétano, dado $R_0^\#(t) = 2, 988338$, $\sigma = 1996$ e $\epsilon = 0.5$, fixos. Na Tabela (4.7) expõem-se os resultados.

Tabela 4.7 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose para o Tétano dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\sharp(\sigma) = 2,988338$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 2,895124$, $\sigma = 1996$, $\xi = 5,12256088245281$ e $\lambda = 5,28749153464491$.

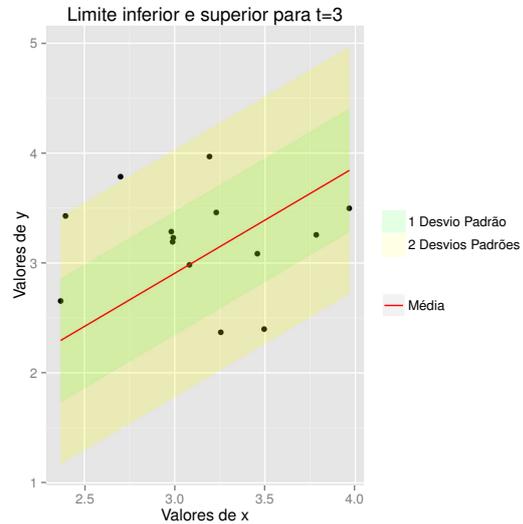
$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,183226278	0,295703651	3,131161
2	0,259121087	0,351652885	3,18549
3	0,317357222	0,38916789	3,227177
4	0,366452555	0,418188113	3,262322
5	0,409706412	0,442180093	3,293285
6	0,448810888	0,462801224	3,321277
7	0,484771164	0,480984627	3,347019
8	0,518242174	0,497312279	3,370979
9	0,549678833	0,512173747	3,393483
10	0,579412364	0,525843713	3,414767
11	0,607692815	0,538523745	3,435012
12	0,634714444	0,550366508	3,454355
13	0,660631739	0,561490644	3,472908
14	0,685569955	0,571990341	3,490759
15	0,709632322	0,58194173	3,507984
16	0,73290511	0,591407301	3,524644

Considerando os valores estimados de ξ e λ para o Tétano, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes”, dado os limites superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado através das cores e legendas.

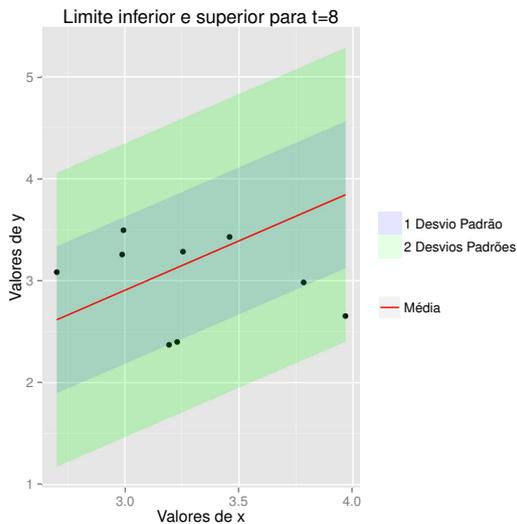
Figura 4.4 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para o Tétano dado $\epsilon = 0.5$, $\xi = 5,12256088245281$, $\lambda = 5,28749153464491$ e $t = (\tau - \sigma)$



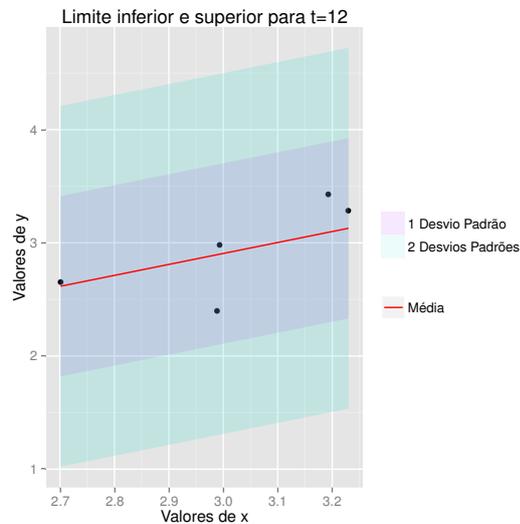
(a) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 1$



(b) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 3$



(c) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 8$



(d) Casos em que $t = (\tau - \sigma) = 12$

Nos gráficos da Figura (4.4), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.8) e a linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Os resultados das probabilidades para $R_0^\#(t) = 2,988338$, $\sigma = 1996$ e $\epsilon = 0.5$, fixos, limite superior, inferior e a diferença entre τ e σ são expostos na Tabela (4.8), sendo os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp).

Tabela 4.8 Cálculo das probabilidades para o Tétano dado $\epsilon = 0.5$, $R_0^\#(\sigma) = 2,988338$, $\sigma = 1996$, $\xi = 5,12256088245281$ e $\lambda = 5,28749153464491$.

$\tau - \sigma$	L 1dp	U 1dp	L 2dp	U 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	2,467075	3,323174	2,039025	3,751223	0,684473	0,955623
2	2,386085	3,404164	1,877045	3,913203	0,685224	0,956052
3	2,331779	3,458469	1,768435	4,021813	0,685806	0,956367
4	2,289771	3,500477	1,684418	4,105831	0,686299	0,956622
5	2,255041	3,535207	1,614958	4,17529	0,686736	0,956838
6	2,225191	3,565058	1,555257	4,234991	0,687134	0,957026
7	2,198869	3,591379	1,502614	4,287634	0,687501	0,957194
8	2,175234	3,615015	1,455343	4,334905	0,687845	0,957344
9	2,153721	3,636527	1,412318	4,377931	0,688169	0,957481
10	2,133933	3,656316	1,372741	4,417507	0,688476	0,957606
11	2,115578	3,674671	1,336031	4,454217	0,68877	0,957721
12	2,098434	3,691814	1,301745	4,488503	0,689052	0,957828
13	2,082332	3,707917	1,269539	4,520709	0,689323	0,957926
14	2,067133	3,723116	1,239141	4,551107	0,689584	0,958018
15	2,052727	3,737521	1,210331	4,579918	0,684679	0,958104
16	2,039025	3,751223	1,182927	4,607322	0,690083	0,958184

Como pode-se verificar na Tabela (4.8), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas em média por 68% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.2 Modelos para $\epsilon = 1$

4.2.2.1 SIDA A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a SIDA, faz-se a estimação para λ e ξ dado $\epsilon = 1$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -340,46535 - 41,40458276 + 374,5842888 = -7,28564399$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 106,6747$$

Considerando $n = 231$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-231 - \sqrt{(231)^2 - 8(-7,28564399)(106,6747)}}{4(-7,28564399)}$$

$$\hat{\xi} = 16,3021770331277$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{(16,3021770331277) \cdot (347,5486377)}{391,5204795} = 14,4712721782552$$

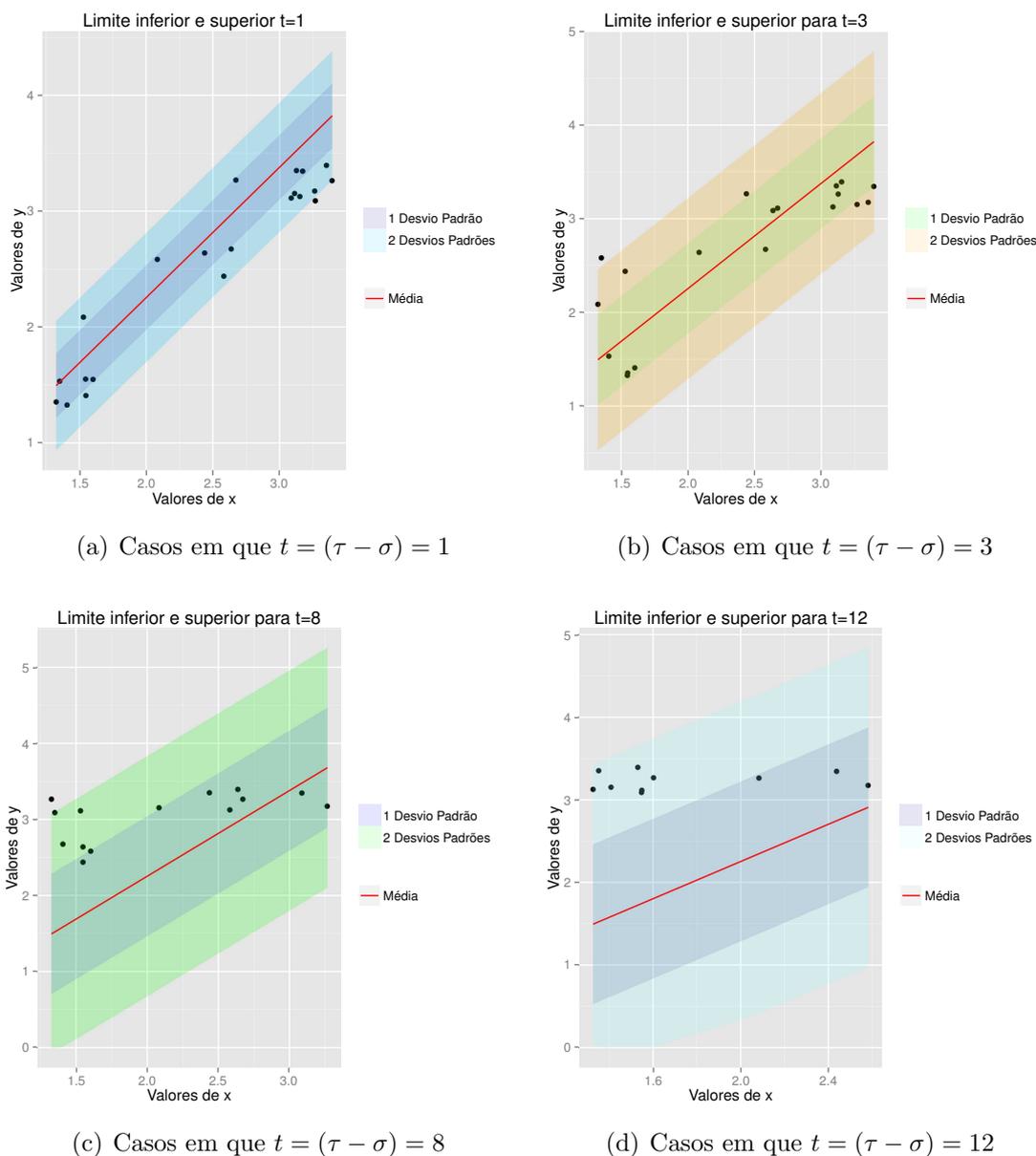
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a SIDA. Na Tabela (4.9) são expostos os resultados para $R_0^\#(t) = 1,602703$, $\sigma = 1990$ e $\epsilon = 1$.

Tabela 4.9 Resultados da Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a SIDA dado $\epsilon = 1$, $R_0^\#(\sigma) = 1,602703$, $\mathbb{E}(R_0^\#(\tau) | R_0^\#(\sigma)) = 1,805477$, $\sigma = 1990$, $\xi = 16,3021770331277$ e $\lambda = 14,4712721782552$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,077845	0,309068129	3,143284663
2	0,155691	0,43708834	3,286569326
3	0,233536	0,535321703	3,429853989
4	0,311381	0,618136259	3,573138652
5	0,389226	0,691097347	3,716423315
6	0,467072	0,757059213	3,859707978
7	0,544917	0,817717409	4,002992641
8	0,622762	0,874176681	4,146277304
9	0,700607	0,927204388	4,289561967
10	0,778453	0,977359241	4,43284663
11	0,856298	1,02506302	4,576131293
12	0,934143	1,070643407	4,719415956
13	1,011988	1,114360989	4,862700619
14	1,089834	1,15642705	5,005985282
15	1,167679	1,197015718	5,149269945
16	1,245524	1,236272518	5,292554608
17	1,323369	1,274320543	5,435839271
18	1,401215	1,311265021	5,579123934
19	1,47906	1,347196743	5,722408597
20	1,556905	1,382194694	5,86569326
21	1,63475	1,416328098	6,008977923

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a SIDA, a esperança (média) e variância condicionais, construiu-se gráficos “envelopes” com o limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado através das cores e a legenda, para $\epsilon = 1$.

Figura 4.5 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a SIDA dado $\epsilon = 1$, $\xi = 16,3021770331277$, $\lambda = 14,4712721782552$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.5), o eixo da abscissa representa $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$, e o eixo das ordenadas, os limites superior e inferior, conforme exposto na Tabela (4.10). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ . Na Tabela (4.10), tem-se $R_0^\sharp(t)$, os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp) e os resultados do cálculo

das probabilidades. Obviamente, foram considerados somente os valores positivos para os limites.

Tabela 4.10 Cálculo das probabilidades para a SIDA dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(\sigma) = 1,602703$, $\sigma = 1990$, $\xi = 16,3021770331277$ e $\lambda = 14,4712721782552$.

$\tau - \sigma$	U 1dp	U 2dp	L 1dp	L 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	2,084484	2,363492	1,526469	1,247461	0,684067	0,955844
2	2,200053	2,594629	1,4109	1,016324	0,686084	0,956935
3	2,288732	2,771987	1,322221	0,838966	0,688143	0,957851
4	2,363492	2,921507	1,247461	0,689446	0,690255	0,958572
5	2,429357	3,053237	1,181597	0,557717	0,692423	0,959078
6	2,488903	3,172329	1,12205	0,438624	0,69465	0,959348
7	2,543661	3,281846	1,067292	0,329107	0,696938	0,959369
8	2,594629	3,383782	1,016324	0,227171	0,69929	0,959139
9	2,6425	3,479522	0,968454	0,131431	0,70171	0,958685
10	2,687776	3,570076	0,923177	0,040877	0,704199	0,958084
11	2,73084	3,656204	0,880113	0,00000	0,706761	0,957473
12	2,771987	3,738498	0,838966	0,00000	0,7094	0,956915
13	2,811453	3,817429	0,7995	0,00000	0,712119	0,956404
14	2,849428	3,893379	0,761526	0,00000	0,714922	0,955934
15	2,886069	3,96666	0,724885	0,00000	0,717813	0,9555
16	2,921507	4,037538	0,689446	0,00000	0,720795	0,955098
17	2,955855	4,106233	0,655099	0,00000	0,723875	0,954726
18	2,989206	4,172935	0,621747	0,00000	0,727057	0,954379
19	3,021643	4,237809	0,589311	0,00000	0,730346	0,954056
20	3,053237	4,300997	0,557717	0,00000	0,733749	0,953754
21	3,08405	4,362624	0,526903	0,00000	0,737271	0,953472

Como pode-se verificar na Tabela (4.10), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas entre 68% à 73% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar a previsão do modelo.

4.2.2.2 Malária A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a Malária, faz-se a estimação para ξ e λ dado $\epsilon = 1$, sendo n o número de observações, dado pelas equações

(3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\xi} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\xi} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\xi} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\xi} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\xi} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -642,9497796 - 14,20177022 + 646,9666299$$

$$k(x, y, t) = -10,18491993$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\xi}{6x_i^2} \right) = 4,437136382$$

Considerando $n = 66$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-66 - \sqrt{(66)^2 - 8 \cdot (-10,18491993) (4,437136382)}}{4 \cdot (-10,18491993)}$$

$$\hat{\xi} = 3,30597381276729$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{(3, 30597381276729) \cdot (436, 9064034)}{(451, 3415115)} = 3, 20023993336699$$

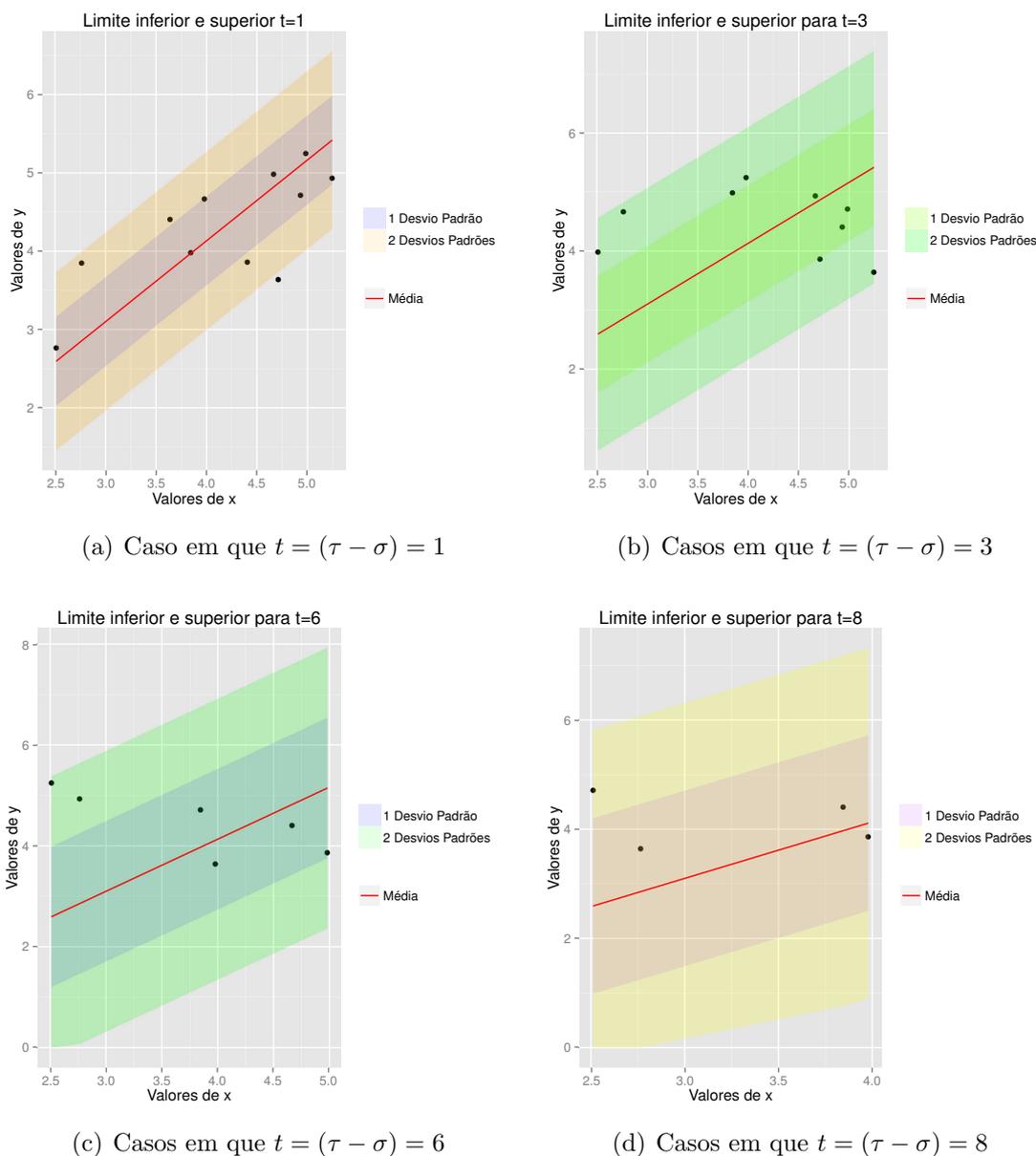
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Malária. Na Tabela (4.11) são expostos os resultados para $R_0^\sharp(t) = 2, 511$, $\sigma = 2000$ e $\epsilon = 1$.

Tabela 4.11 Resultados da Variância condicional, Coef. de Assimetria e Curtose da Malária dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 2, 511$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 2, 593962$, $\sigma = 2000$, $\xi = 3, 30597381276729$ e $\lambda = 3, 20023993336699$.

$\tau - \sigma$	Var	Coef Assimetria	Coef Curtose
1	0,322801	0,438059979	3,287844818
2	0,645601	0,619510364	3,575689637
3	0,968402	0,758742141	3,863534455
4	1,291202	0,876119959	4,151379273
5	1,614003	0,979531892	4,439224092
6	1,936804	1,073023426	4,72706891
7	2,259604	1,158997765	5,014913728
8	2,582405	1,239020728	5,302758547
9	2,905205	1,314179938	5,590603365
10	3,228006	1,385267287	5,878448183
11	3,550807	1,452880587	6,166293001

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a Malária, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes”, dados pelo limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores e nas legendas, dado para $\epsilon = 1$. Obviamente, foram considerados os valores positivos para os limites

Figura 4.6 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Malária dado $\epsilon = 1$, $\xi = 3,30597381276729$, $\lambda = 3,20023993336699$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.6), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.12). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Tabela 4.12 Cálculo das probabilidades da Malária dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 2,511$ e $\sigma = 2000$, $\xi = 3,30597381276729$ e $\lambda = 3,20023993336699$.

$\tau - \sigma$	<i>L</i> 1dp	<i>U</i> 1dp	<i>L</i> 2dp	<i>U</i> 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	2,025806	3,162117	1,457651	3,730273	0,686659	0,9568
2	1,790469	3,397455	0,986976	4,200948	0,690841	0,958412
3	1,609888	3,578036	0,625814	4,56211	0,695252	0,959164
4	1,457651	3,730273	0,32134	4,866584	0,699912	0,958936
5	1,323528	3,864396	0,053093	5,13483	0,704842	0,95788
6	1,202271	3,985653	0,00000	5,377344	0,710067	0,95673
7	1,090764	4,09716	0,00000	5,600358	0,715614	0,955763
8	0,986976	4,200948	0,00000	5,807934	0,721516	0,95494
9	0,889496	4,298428	0,00000	6,002894	0,727809	0,95423
10	0,797297	4,390627	0,00000	6,187292	0,734536	0,953614
11	0,709603	4,47832	0,00000	6,362679	0,741747	0,953075

Como pode-se verificar na Tabela (4.12), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas entre 68% à 74% e para dois desvios padrões de 95%, , sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.2.3 Tuberculose A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a tuberculose, faz-se a estimação para ξ e λ dado $\epsilon = 1$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -17809,30189 - 139,0130003 + 17940,84775$$

$$k(x, y, t) = -7,467132929$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 0,27352966$$

Considerando $n = 78$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\begin{aligned} \hat{\xi} &= \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t) r(x, t)}}{4k(x, y, t)} \\ \hat{\xi} &= \frac{-78 - \sqrt{78^2 - 8 \cdot (-7,467132929) (0,27352966)}}{4 \cdot (-7,467132929)} \\ \hat{\xi} &= 5,22639257714828 \end{aligned}$$

O estimador de λ é dado por:

$$\begin{aligned} \hat{\lambda} &= \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \\ \hat{\lambda} &= \frac{5,22639257714828 \cdot 6541,092586}{6681,593276} = 5,11649187905537 \end{aligned}$$

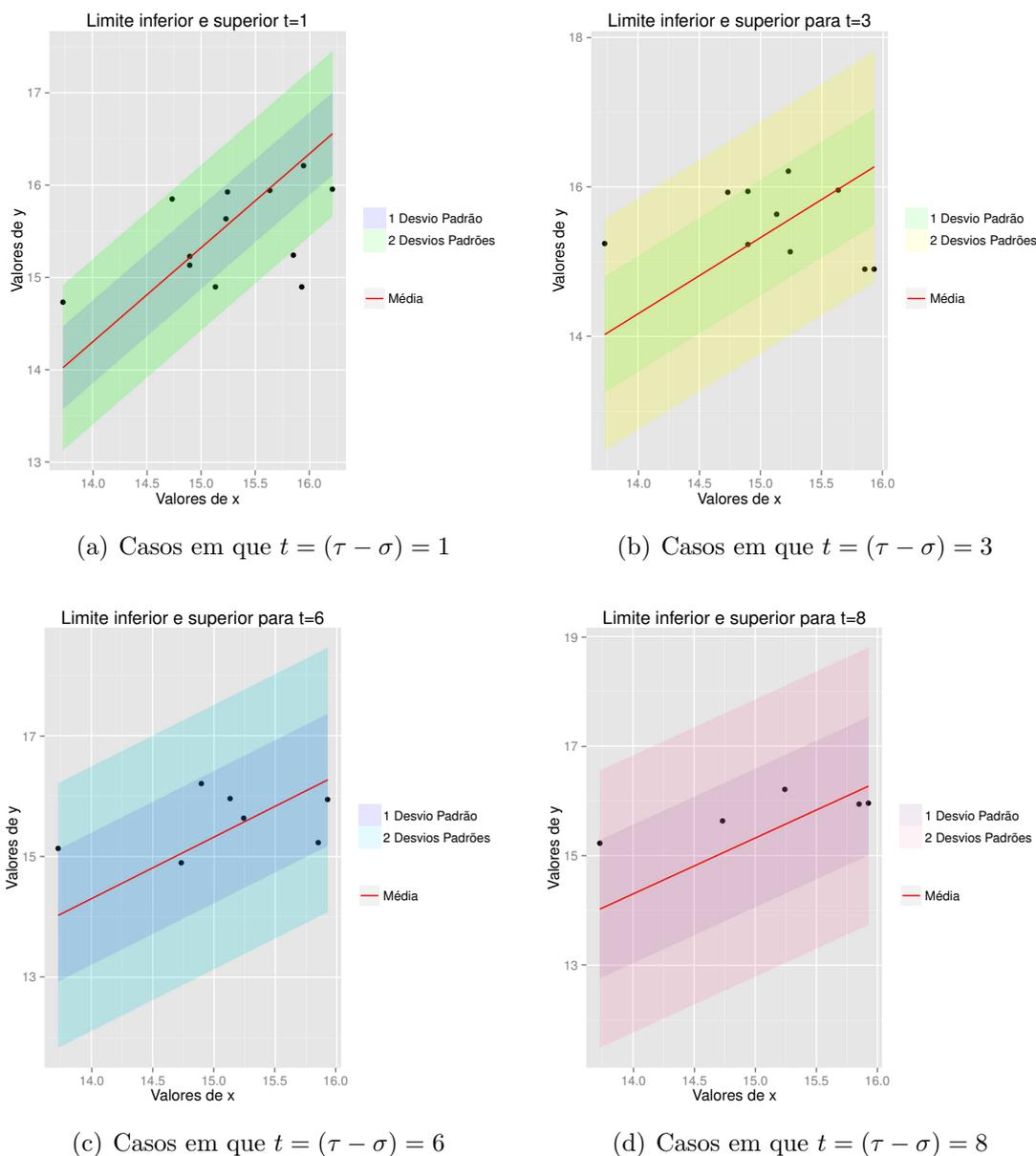
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança, Variância, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Tuberculose. Na Tabela (4.13) tem-se $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\sigma = 2001$ e $\epsilon = 1$. Os valores para $R_0^\sharp(t)$ são altos devido a utilização dos dados da taxa de incidência e mortalidade.

Tabela 4.13 Resultados da Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Tuberculose dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 14,02393$, $\sigma = 2001$, $\xi = 5,22639257714828$ e $\lambda = 5,11649187905537$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef Assimetria	Coef Curtose
1	0,199645	0,06372195	3,00609073
2	0,399289	0,090116446	3,012181461
3	0,598934	0,110369655	3,018272191
4	0,798578	0,1274439	3,024362921
5	0,998223	0,142486611	3,030453652
6	1,197867	0,156086262	3,036544382
7	1,397512	0,168592432	3,042635112
8	1,597156	0,180232891	3,048725843
9	1,796801	0,191165849	3,054816573
10	1,996445	0,201506498	3,060907303
11	2,19609	0,211341798	3,066998034
12	2,395735	0,220739309	3,073088764

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a Tuberculose, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes”, dados pelo limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores e nas legendas, dado para $\epsilon = 1$.

Figura 4.7 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Tuberculose dado $\epsilon = 1$, $\xi = 5,22639257714828$, $\lambda = 5,11649187905537$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.7), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.14). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Os resultados das probabilidades são dadas na Tabela (4.14), sendo os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp).

Tabela 4.14 Cálculo das probabilidades da Tuberculose dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$, $\xi = 5,22639257714828$ e $\lambda = 5,11649187905537$

$\tau - \sigma$	L 1dp	U 1dp	L 2dp	U 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	13,57711	14,47074	13,1303	14,91756	0,68277141360	0,95455442523
2	13,39203	14,65582	12,76014	15,28771	0,68285342100	0,95460887582
3	13,25002	14,79784	12,47611	15,57174	0,682936	0,954663
4	13,1303	14,91756	12,23666	15,81119	0,683018	0,954717
5	13,02482	15,02304	12,02571	16,02215	0,6831	0,954771
6	12,92946	15,1184	11,83499	16,21287	0,683182	0,954824
7	12,84176	15,20609	11,6596	16,38826	0,683265	0,954878
8	12,76014	15,28771	11,49635	16,5515	0,683347	0,954931
9	12,68348	15,36438	11,34303	16,70482	0,68343	0,954983
10	12,61097	15,43688	11,19802	16,84984	0,683513	0,955036
11	12,54201	15,50585	11,06009	16,98777	0,683595	0,955088
12	12,47611	15,57174	10,9283	17,11956	0,683678	0,95514

Como pode-se verificar na Tabela (4.14), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas em média por 68% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.2.4 Tétano A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para o Tétano, faz-se a estimação para ξ e λ dado $\epsilon = 1$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^2} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8 k(x, y, t) r(x, t)}}{4 k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -491,8605148 + 8,733299029 + 475,9602033$$

$$k(x, y, t) = -7,167012405$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 14,12981522$$

Considerando $n = 136$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-136 - \sqrt{(136)^2 - 8 \cdot (-7,167012405)(14,12981522)}}{4 \cdot (-7,167012405)}$$

$$\hat{\xi} = 9,59069663504338$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{9,59069663504338 \cdot 418,7915158}{410,1486472} = 9,79279685842484$$

Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança, Variância, Coeficiente de

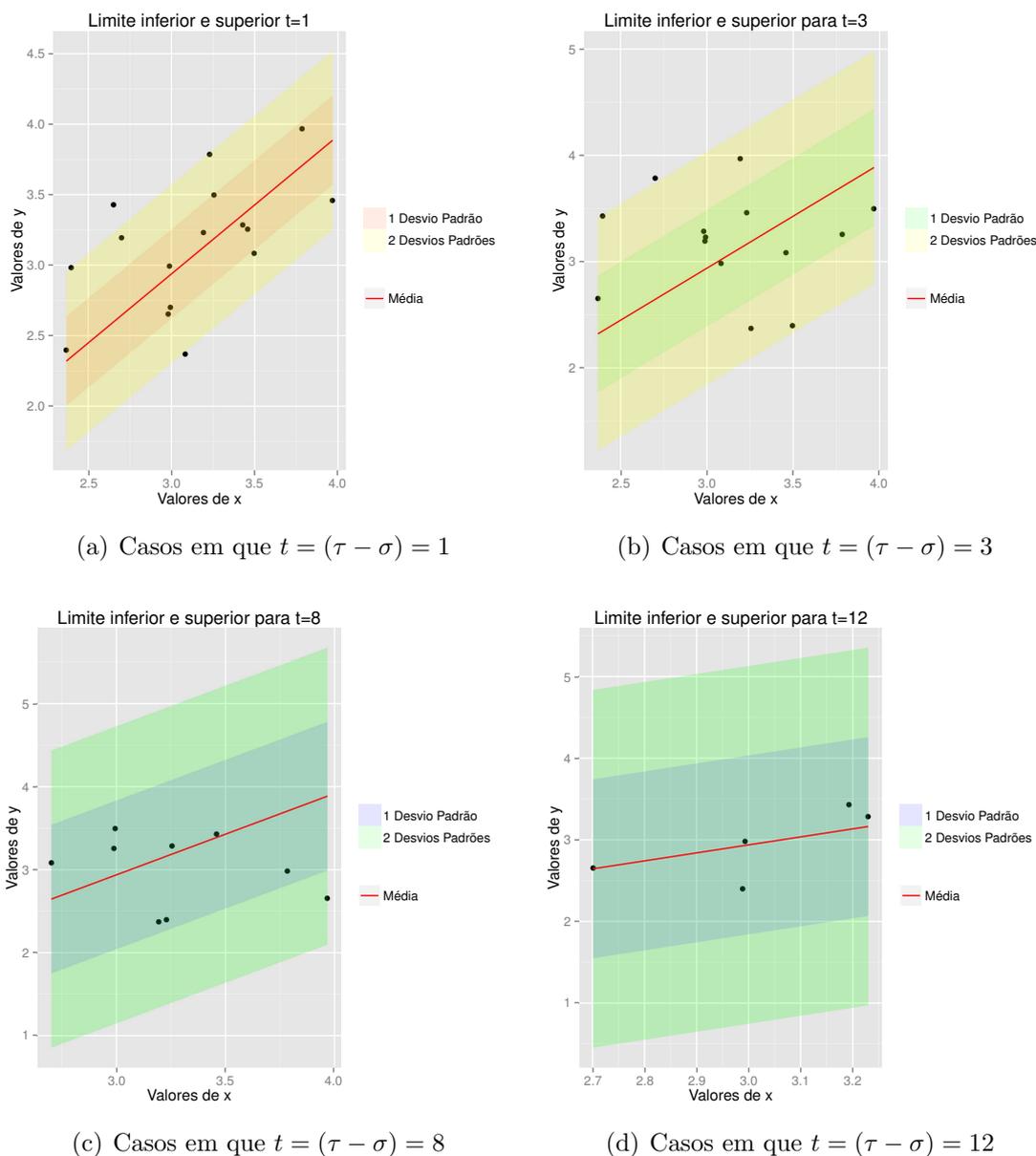
Assimetria e Curtose para o Tétano, para $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\sigma = 1996$ e $\epsilon = 1$, dado na Tabela (4.15).

Tabela 4.15 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose do Tétano dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 2,926666$, $\sigma = 1996$, $\xi = 9,59069663504338$ e $\lambda = 9,79279685842484$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef Assimetria	Coef Curtose
1	0,100008	0,21611	3,070055
2	0,200017	0,305626	3,140111
3	0,300025	0,374314	3,210166
4	0,400034	0,43222	3,280222
5	0,500042	0,483237	3,350277
6	0,600051	0,52936	3,420332
7	0,700059	0,571774	3,490388
8	0,800068	0,611252	3,560443
9	0,900076	0,64833	3,630499
10	1,000084	0,6834	3,700554
11	1,100093	0,716756	3,770609
12	1,200101	0,748628	3,840665
13	1,30011	0,779196	3,91072
14	1,400118	0,80861	3,980776
15	1,500127	0,836991	4,050831
16	1,600135	0,864441	4,120886

Considerando os valores estimados de ξ e λ para o Tétano, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes”. Os gráficos são dados pelo limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores e nas legendas, dado para $\epsilon = 1$.

Figura 4.8 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para o Tétano dado $\epsilon = 1$, $\xi = 9,59069663504338$, $\lambda = 9,79279685842484$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.8), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.16). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Os resultados das probabilidade destes pontos estarem dentro dos limites, dado $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\sigma = 1996$ e $\epsilon = 1$, limite superior e inferior são expostos na Tabela (4.16). Tem-se portanto, os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp).

Tabela 4.16 Cálculo das probabilidades do Tétano dado $\epsilon = 1$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$ e $\sigma = 1996$, $\xi = 9,59069663504338$ e $\lambda = 9,79279685842484$

$\tau - \sigma$	L 1dp	U 1dp	L 2dp	U 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	2,610425	3,242907	2,294184	3,559148	0,683637	0,955114
2	2,479433	3,373898	2,032201	3,821131	0,684596	0,955695
3	2,37892	3,474412	1,831175	4,022157	0,685568	0,95624
4	2,294184	3,559148	1,661701	4,19163	0,686552	0,956748
5	2,219529	3,633803	1,512393	4,340939	0,687548	0,957214
6	2,152037	3,701295	1,377407	4,475925	0,688557	0,957638
7	2,089971	3,763361	1,253275	4,600057	0,689579	0,958016
8	2,032201	3,821131	1,137736	4,715596	0,690614	0,958347
9	1,977943	3,875389	1,029219	4,824113	0,691663	0,958627
10	1,926624	3,926708	0,926582	4,92675	0,692725	0,958853
11	1,877813	3,975519	0,82896	5,024372	0,693802	0,959025
12	1,831175	4,022157	0,735683	5,117649	0,694893	0,95914
13	1,786442	4,066889	0,646219	5,207113	0,695998	0,959195
14	1,7434	4,109932	0,560134	5,293198	0,697119	0,959191
15	1,701869	4,151463	0,477073	5,376259	0,698255	0,959128
16	1,661701	4,19163	0,396737	5,456595	0,699406	0,959006

Como pode-se verificar na Tabela (4.16), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas entre 68% à 69% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.3 Modelos para $\epsilon = 2$

4.2.3.1 SIDA A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a SIDA, faz-se a estimação para λ e ξ dado $\epsilon = 2$, sendo n o número de observações, dado pelas equações

(3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\xi} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\xi} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\xi} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\xi} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\xi} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -205,8995751 - 10,61416694 + 214,8509747$$

$$k(x, y, t) = -1,66277$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\xi}{6x_i^2} \right) = 1.269,415541$$

Considerando $n = 231$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n \pm \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-231 - \sqrt{(231)^2 - 8 \cdot (-1,66277) \cdot 1.269,415541}}{4 \cdot (-1,66277)}$$

$$\hat{\xi} = 74,580698$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{74,580698 \cdot 202,625069}{213,5221569} = 70,774477$$

Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança, Variância, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a SIDA. Na Tabela (4.17) tem-se os resultados para $R_0^\sharp(t) = 1,602703$, $\sigma = 1990$ e $\epsilon = 2$.

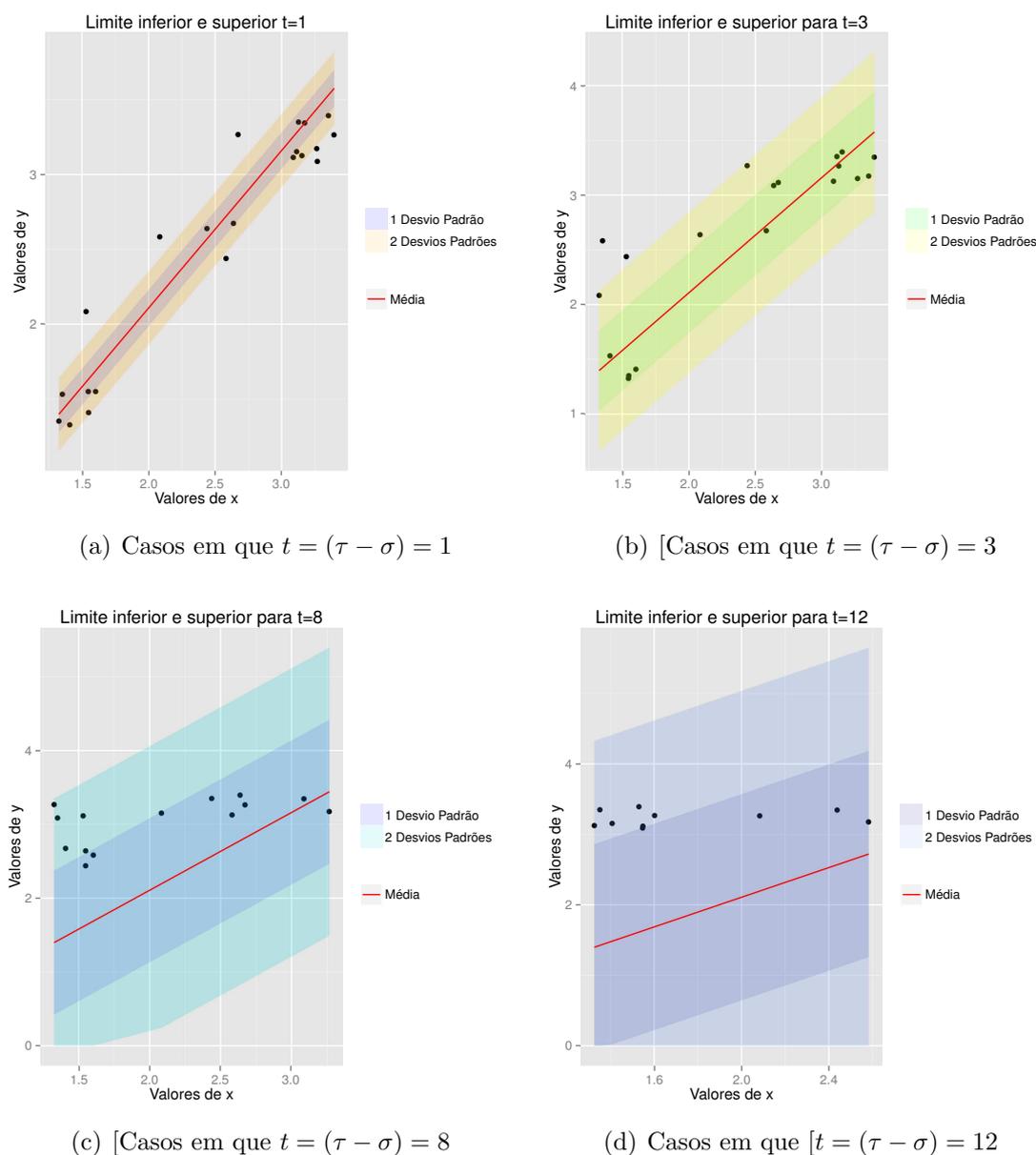
Tabela 4.17 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da SIDA dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 1,602703$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 1,688895$, $\sigma = 1990$, $\xi = 74,580698$ e $\lambda = 70,774477$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,014889	0,144498655	3,031319792
2	0,059557	0,28899731	3,125279168
3	0,134003	0,433495965	3,281878128
4	0,238228	0,57799462	3,501116672
5	0,372231	0,722493276	3,7829948
6	0,536013	0,866991931	4,127512512
7	0,729574	1,011490586	4,534669808
8	0,952913	1,155989241	5,004466688
9	1,20603	1,300487896	5,536903152
10	1,488926	1,444986551	6,131979199
11	1,8016	1,589485206	6,789694831
12	2,144053	1,733983861	7,510050047
13	2,516285	1,878482516	8,293044847
14	2,918295	2,022981172	9,138679231
15	3,350083	2,167479827	10,0469532
16	3,81165	2,311978482	11,01786675
17	4,302996	2,456477137	12,05141989
18	4,82412	2,600975792	13,14761261
19	5,375023	2,745474447	14,30644491
20	5,955704	2,889973102	15,5279168
21	6,566163	3,034471757	16,81202827

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a SIDA, a esperança (média) e variância condicionais, construiu-se gráficos “envelopes”, dados pelo limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores, para

$\epsilon = 2$. Obviamente, foram considerados somente os valores positivos para os limites.

Figura 4.9 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a SIDA dado $\epsilon = 2$, $\xi = 74,580698$, $\lambda = 70,774477$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.9), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.18). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e

t , a diferença entre τ e σ .

Os resultados das probabilidades para $R_0^\sharp(t) = 1,602703$, $\sigma = 1990$ e $\epsilon = 2$, os valores dos limites superior e inferior e a diferença entre τ e σ são expostos na Tabela (4.18), sendo limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp).

Tabela 4.18 Cálculo das probabilidades da SIDA dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 1,602703$, $\sigma = 1990$, $\xi = 74,580698$ e $\lambda = 70,774477$.

$\tau - \sigma$	U 1dp	U 2dp	L 2dp	L 1dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	1,810917	1,932938	1,566874	1,444852	0,683112	0,954778
2	1,932938	2,176982	1,444852	1,200809	0,684392	0,955575
3	2,05496	2,421025	1,322831	0,956766	0,686575	0,956759
4	2,176982	2,665068	1,200809	0,712723	0,689737	0,95807
5	2,299003	2,909111	1,078788	0,46868	0,693994	0,95905
6	2,421025	3,153154	0,956766	0,224637	0,699515	0,958992
7	2,543046	3,397197	0,834744	0,00000	0,70654	0,957476
8	2,665068	3,64124	0,712723	0,00000	0,715407	0,955796
9	2,787089	3,885283	0,590701	0,00000	0,726604	0,954355
10	2,909111	4,129326	0,46868	0,00000	0,74086	0,953136
11	3,031132	4,37337	0,346658	0,00000	0,759325	0,952122
12	3,153154	4,617413	0,224637	0,00000	0,78398	0,951295
13	3,275176	4,861456	0,102615	0,00000	0,818855	0,950641
14	3,397197	5,105499	0,00000	0,00000	0,865075	0,950144
15	3,519219	5,349542	0,00000	0,00000	0,867676	0,949789
16	3,64124	5,593585	0,00000	0,00000	0,870306	0,949562
17	3,763262	5,837628	0,00000	0,00000	0,872952	0,94945
18	3,885283	6,081671	0,00000	0,00000	0,875603	0,949442
19	4,007305	6,325714	0,00000	0,00000	0,872251	0,944751
20	4,129326	6,569758	0,00000	0,00000	0,88088	0,949689
21	4,251348	6,813801	0,00000	0,00000	0,883489	0,949925

Como pode-se verificar na Tabela (4.18), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas entre 68% à 88% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar a previsão do modelo.

4.2.3.2 Malária A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a Malária, faz-se a estimação para ξ e λ dado $\epsilon = 2$, sendo n o número de observações, dado pelas equações

(3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -414,1417621 - 5,42550797 + 415,2392319$$

$$k(x, y, t) = -4,328038195$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 29,53410985$$

Considerando $n = 66$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-66 - \sqrt{66^2 - 8 \cdot (-4,328038195)(29,53410985)}}{4 \cdot (-4,328038195)}$$

$$\hat{\xi} = 8,04861923379886$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{(8,04861923379886) \cdot (279,5512764)}{(285,0297756)} = 7,89391836542433$$

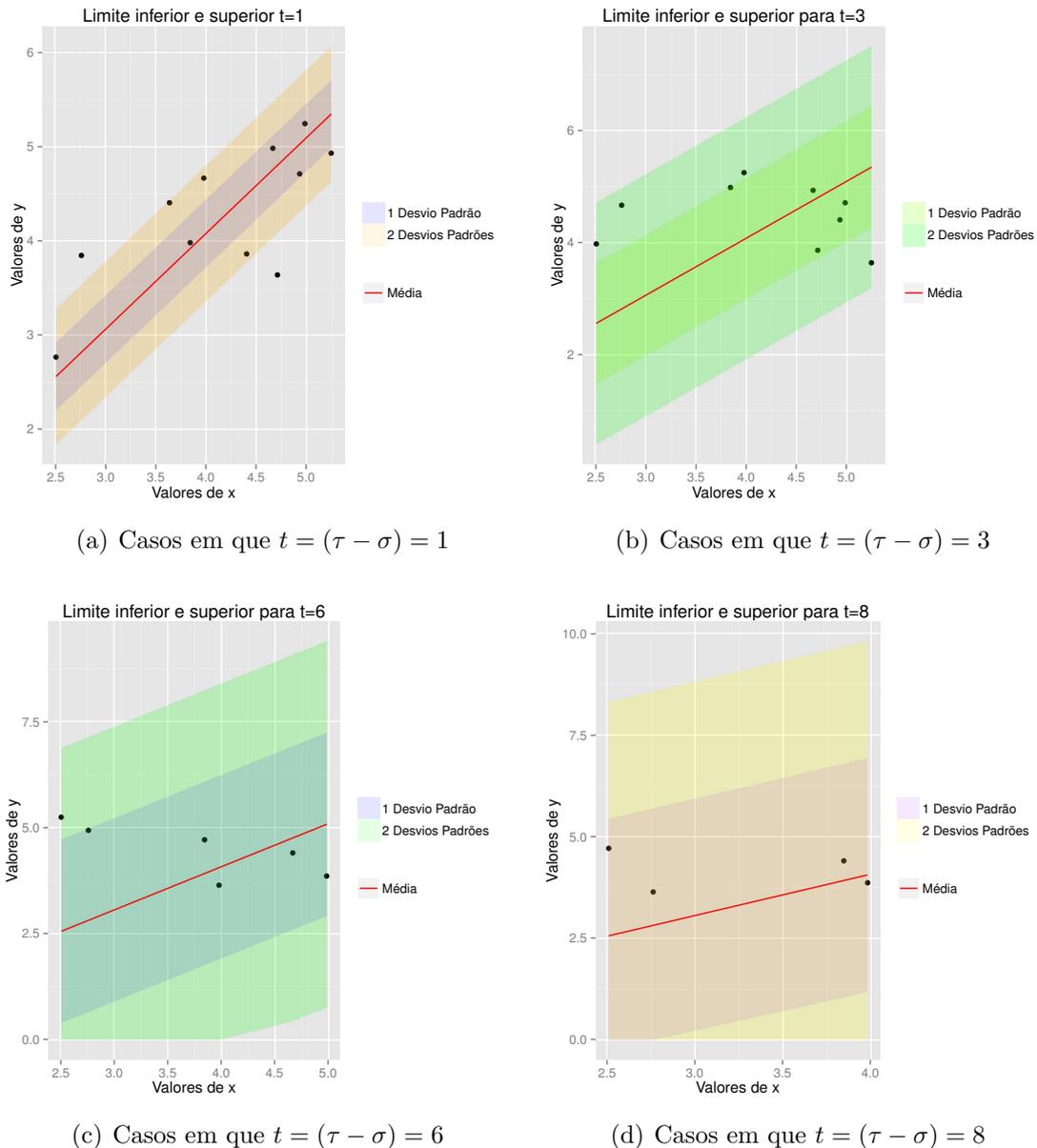
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança, Variância, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Malária. Na Tabela (4.19) são expostos os resultados para $R_0^\sharp(t) = 2,511$, $\sigma = 2000$ e $\epsilon = 2$, fixos.

Tabela 4.19 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Malária dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 2,511$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 2,560209$, $\sigma = 2000$, $\xi = 8,04861923379886$ e $\lambda = 7,89391836542433$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,129162	0,280751827	3,118232383
2	0,51665	0,561503655	3,472929532
3	1,162462	0,842255482	4,064091447
4	2,066598	1,12300731	4,891718127
5	3,22906	1,403759137	5,955809574
6	4,649847	1,684510965	7,256365786
7	6,328958	1,965262792	8,793386765
8	8,266394	2,24601462	10,56687251
9	10,46215	2,526766447	12,57682302
10	12,91624	2,807518275	14,8232383
11	5,62865	3,088270102	17,30611834

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a Malária, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes”, dados pelo limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores, para $\epsilon = 2$. Obviamente, foram considerados somente os valores positivos para os limites.

Figura 4.10 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Malária dado $\epsilon = 2$, $\xi = 8,04861923379886$, $\lambda = 7,89391836542433$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.10), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.20). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Tabela 4.20 Cálculo das probabilidades da Malária dado $\epsilon = 2, R_0^\sharp(t) = 2,511, \sigma = 2000, \xi = 8,04861923379886$ e $\lambda = 7,89391836542433$

$\tau - \sigma$	<i>L</i> 1dp	<i>U</i> 1dp	<i>L</i> 2dp	<i>U</i> 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	2,200818	2,919601	1,841426	3,278993	0,684296	0,955517
2	1,841426	3,278993	1,122642	3,997776	0,689323	0,957927
3	1,482034	3,638384	0,403859	4,71656	0,698471	0,959109
4	1,122642	3,997776	0,00000	5,435343	0,713199	0,956157
5	0,763251	4,357168	0,00000	6,154126	0,736424	0,953462
6	0,403859	4,71656	0,00000	6,87291	0,774659	0,951558
7	0,044467	5,075951	0,00000	7,591693	0,848839	0,950325
8	0,00000	5,435343	0,00000	8,310477	0,869103	0,94965
9	0,00000	5,794735	0,00000	9,02926	0,874242	0,949434
10	0,00000	6,154126	0,00000	9,748044	0,879381	0,949586
11	0,00000	6,513518	0,00000	10,46683	0,884453	0,950029

Como pode-se verificar na Tabela (4.20), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas entre 68% à 88% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.3.3 Tuberculose A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para a SIDA, faz-se a estimação para ξ e λ dado $\epsilon = 2$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -10941,49706 - 60,03908828 + 10997,75614$$

$$k(x, y, t) = -3,780011222$$

Sendo:

$$S_n(z_i) = \sum_{i=1}^n z_i$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 1,804873549$$

Considerando $n = 78$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\begin{aligned} \hat{\xi} &= \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t) r(x, t)}}{4k(x, y, t)} \\ \hat{\xi} &= \frac{-78 - \sqrt{78^2 - 8 \cdot (-3,780011222) (1,804873549)}}{4 \cdot (-3,780011222)} \\ \hat{\xi} &= 10,3405174273311 \end{aligned}$$

O estimador de λ é dado por:

$$\begin{aligned} \hat{\lambda} &= \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \\ \hat{\lambda} &= \frac{10,3405174273311 \cdot 4012,627825}{4073,118329} = 10,1869488209186 \end{aligned}$$

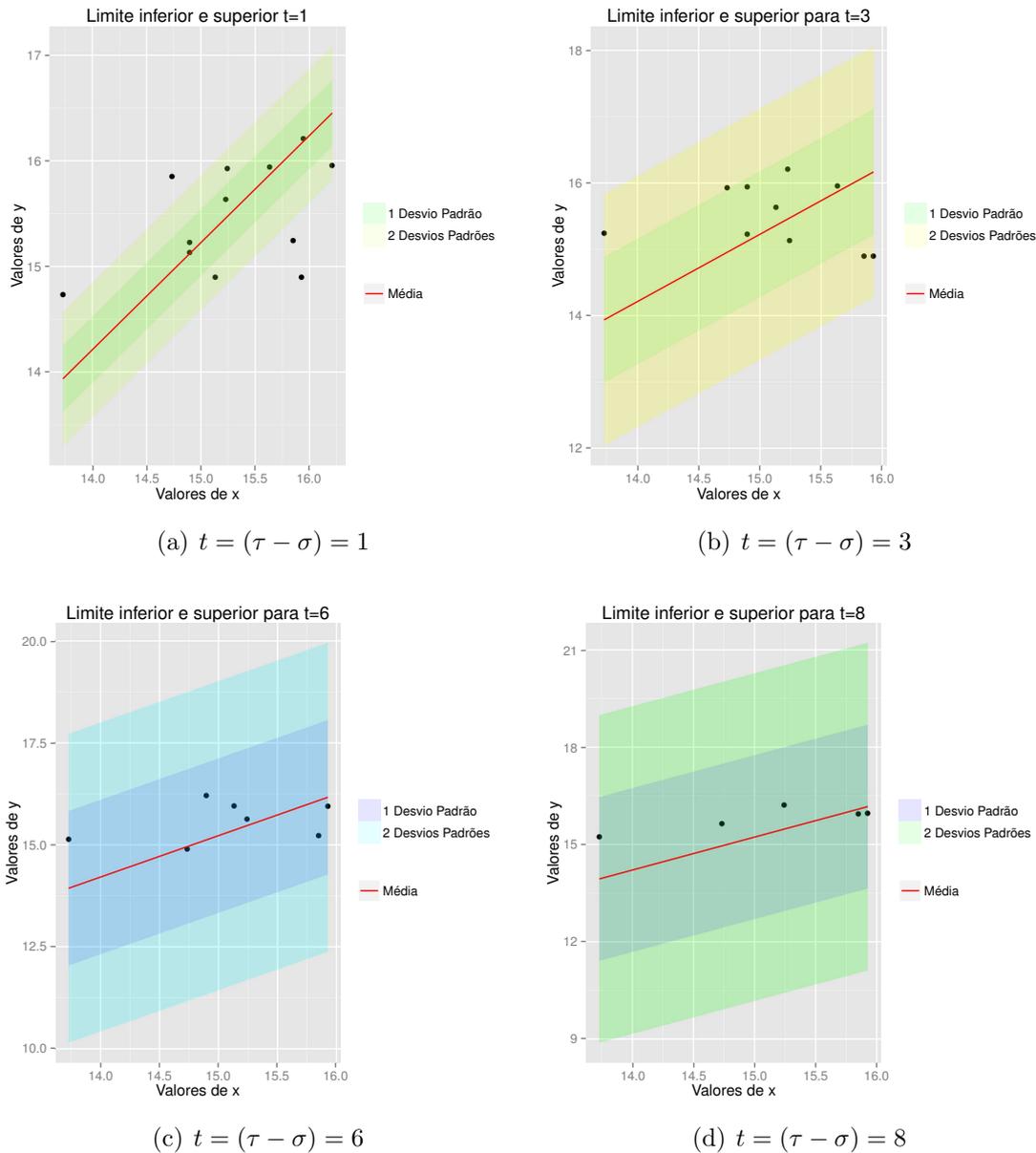
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança, Variância, Coeficiente de Assimetria e Curtose para a Tuberculose. Na Tabela (4.21) tem-se os resultados para $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\sigma = 2001$ e $\epsilon = 2$. Os valores para $R_0^\sharp(t)$ são altos devido a utilização dos dados da taxa de incidência e mortalidade.

Tabela 4.21 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose da Tuberculose dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 13,936$ e $\sigma = 2001$, $\xi = 10,3405174273311$ e $\lambda = 10,1869488209186$.

$\tau - \sigma$	Variância	Coef. Assimetria	Coef. Curtose
1	0,099645	0,045302163	3,003078429
2	0,398579	0,090604325	3,012313716
3	0,896802	0,135906488	3,02770586
4	1,594315	0,18120865	3,049254863
5	2,491116	0,226510813	3,076960723
6	3,587208	0,271812976	3,110823441
7	4,882588	0,317115138	3,150843016
8	6,377258	0,362417301	3,19701945
9	8,071217	0,407719464	3,249352741
10	9,964466	0,453021626	3,307842891
11	12,057	0,498323789	3,372489898
12	14,34883	0,543625951	3,443293763

Considerando os valores estimados de ξ e λ para a Tuberculose, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes”, dados pelo limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores e nas legendas.

Figura 4.11 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para a Tuberculose dado $\epsilon = 2$, $\xi = 10,3405174273311$, $\lambda = 10,1869488209186$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.11), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.22). A linha vermelha representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Os resultados das probabilidades para $R_0^\sharp(t) = 13,72903$, $\sigma = 2001$ e $\epsilon = 2$, limite superior e inferior e a diferença entre τ e σ . Na Tabela (4.22), tem-se os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp).

Tabela 4.22 Cálculo das probabilidades da Tuberculose dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$, $\xi = 10,3405174273311$ e $\lambda = 10,1869488209186$.

$\tau - \sigma$	L 1dp	U 1dp	L 2dp	U 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	13,62033	14,25166	13,30467	14,56733	0,68273088358	0,954527
2	13,30467	14,56733	12,67334	15,19866	0,68285520410	0,954610
3	12,989	14,88299	12,04201	15,82999	0,683063	0,954747
4	12,67334	15,19866	11,41067	16,46132	0,683354	0,954935
5	12,35767	15,51433	10,77934	17,09265	0,683731	0,955173
6	12,04201	15,82999	10,14801	17,72398	0,684194	0,955456
7	11,72634	16,14566	9,516682	18,35531	0,684745	0,955781
8	11,41067	16,46132	8,885351	18,98664	0,685385	0,956141
9	11,09501	16,77699	8,25402	19,61798	0,686117	0,956529
10	10,77934	17,09265	7,622689	20,24931	0,686943	0,956937
11	10,46368	17,40832	6,991359	20,88064	0,687866	0,957353
12	10,14801	17,72398	6,360028	21,51197	0,68889	0,957767

Como pode-se verificar na Tabela (4.20), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas em média por 68% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

4.2.3.4 Tétano A partir dos valores calculados de $R_0^\sharp(t)$ para o Tétano, faz-se a estimação para ξ e λ dado $\epsilon = 2$, sendo n o número de observações, dado pelas equações (3.22) e (3.26), respectivamente.

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8 k(x, y, t) r(x, t)}}{4 k(x, y, t)}$$

Para o cálculo de $k(x, y, t)$ utiliza-se a equação (3.23):

$$k(x, y, t) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right) \left[\ln \left(\frac{1}{x_i} \right) + \ln \left(\frac{S_n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{S_n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)} \right) + \ln(y_i) \right]$$

$$k(x, y, t) = -275,0421207 + 1,741313512 + 270,3292539$$

$$k(x, y, t) = -2,971553232$$

Para o cálculo de $r(x, t)$ dado por (3.24):

$$r(x, t) = \left(\sum_{i=1}^n \frac{t_i^\epsilon}{6x_i^2} \right) = 121,4937113$$

Considerando $n = 136$, calcula-se o estimador de ξ :

$$\hat{\xi} = \frac{-n - \sqrt{n^2 - 8k(x, y, t)r(x, t)}}{4k(x, y, t)}$$

$$\hat{\xi} = \frac{-136 - \sqrt{(136)^2 - 8 \cdot (-2,971553232) (121,4937113)}}{4 \cdot (-2,971553232)}$$

$$\hat{\xi} = 23,7446003758172$$

O estimador de λ é dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{\xi \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i^2}{t_i^\epsilon} \right)}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{t_i^\epsilon} \cdot y_i \right)}$$

$$\hat{\lambda} = \frac{23,744600375817 \cdot 235,1520661}{233,4171839} = 23,9210830204053$$

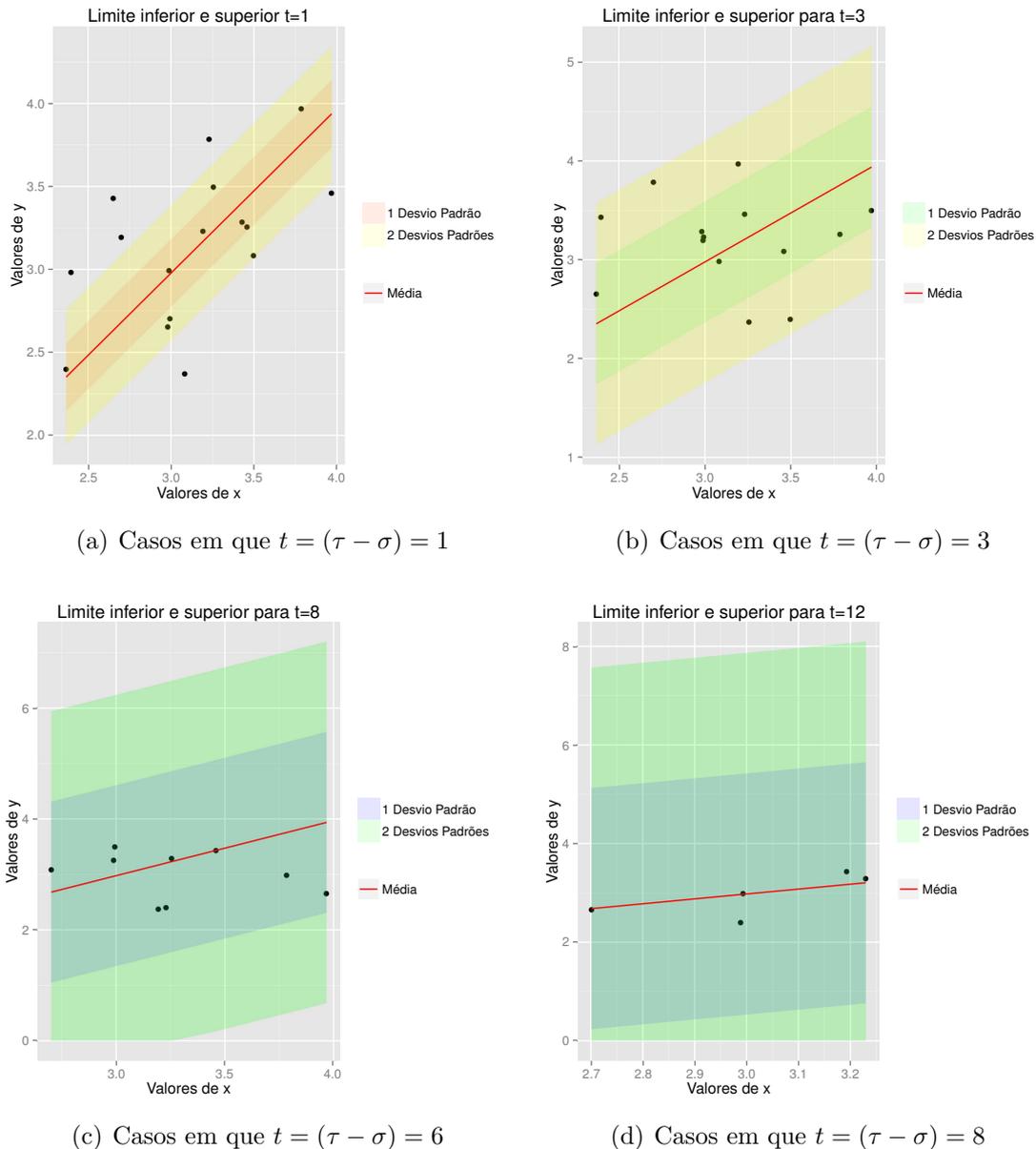
Dado os estimadores para ξ e λ , calculou-se a Esperança, Variância, Coeficiente de Assimetria e Curtose para o Tétano. Na Tabela (4.23) são dados os valores para $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\sigma = 1996$ e $\epsilon = 2$.

Tabela 4.23 Resultados da Variância condicional, Coeficiente de Assimetria e Curtose do Tétano dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) | R_0^\sharp(\sigma)) = 2,966291$, $\sigma = 1996$, $\xi = 23,7446003758172$ e $\lambda = 23,9210830204053$

$\tau - \sigma$	Var	Coef Assimetria	Coef Curtose
1	0,041496	0,13734657	3,02829612
2	0,165983	0,27469314	3,113184482
3	0,373461	0,41203971	3,254665084
4	0,663931	0,54938628	3,452737927
5	1,037393	0,68673285	3,707403011
6	1,493846	0,82407942	4,018660335
7	2,03329	0,96142599	4,386509901
8	2,655725	1,09877256	4,810951707
9	3,361152	1,23611913	5,291985754
10	4,149571	1,3734657	5,829612042
11	5,020981	1,51081227	6,423830571
12	5,975382	1,64815884	7,074641341
13	7,012775	1,78550541	7,782044351
14	8,133159	1,922851979	8,546039602
15	9,336534	2,060198549	9,366627095
16	10,6229	2,197545119	10,24380683

Considerando os valores estimados de ξ e λ para o Tétano, esperança (média) e variância, construiu-se gráficos “envelopes”, dados pelo limite superior e inferior, para um e dois desvios padrões, diferenciado nos gráficos através das cores e nas legendas, para $\epsilon = 2$. Obviamente, foram considerados somente os valores positivos para os limites.

Figura 4.12 Gráficos “envelopes” considerando $R_0^\sharp(t)$ (os pontos negros representam valores amostrais), a esperança condicional (média) e os limites inferior e superior para o Tétano dado $\epsilon = 2$, $\xi = 23,7446003758172$, $\lambda = 23,9210830204053$ e $t = (\tau - \sigma)$



Nos gráficos da Figura (4.12), os pontos negros representam os valores de $R_0^\sharp(\sigma)$ para cada $R_0^\sharp(\tau)$ (dados amostrais) e o eixo das ordenadas, o limite superior e inferior, informados na Tabela (4.24). A linha em vermelho representa a esperança condicional (média) e t , a diferença entre τ e σ .

Os resultados das probabilidades para $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\sigma = 1996$ e $\epsilon = 2$, são expostos na Tabela (4.24). Tem-se os limites superior (U) e inferior (L) e a diferença entre τ e σ , representados para um (1dp) e dois desvios padrões (2dp).

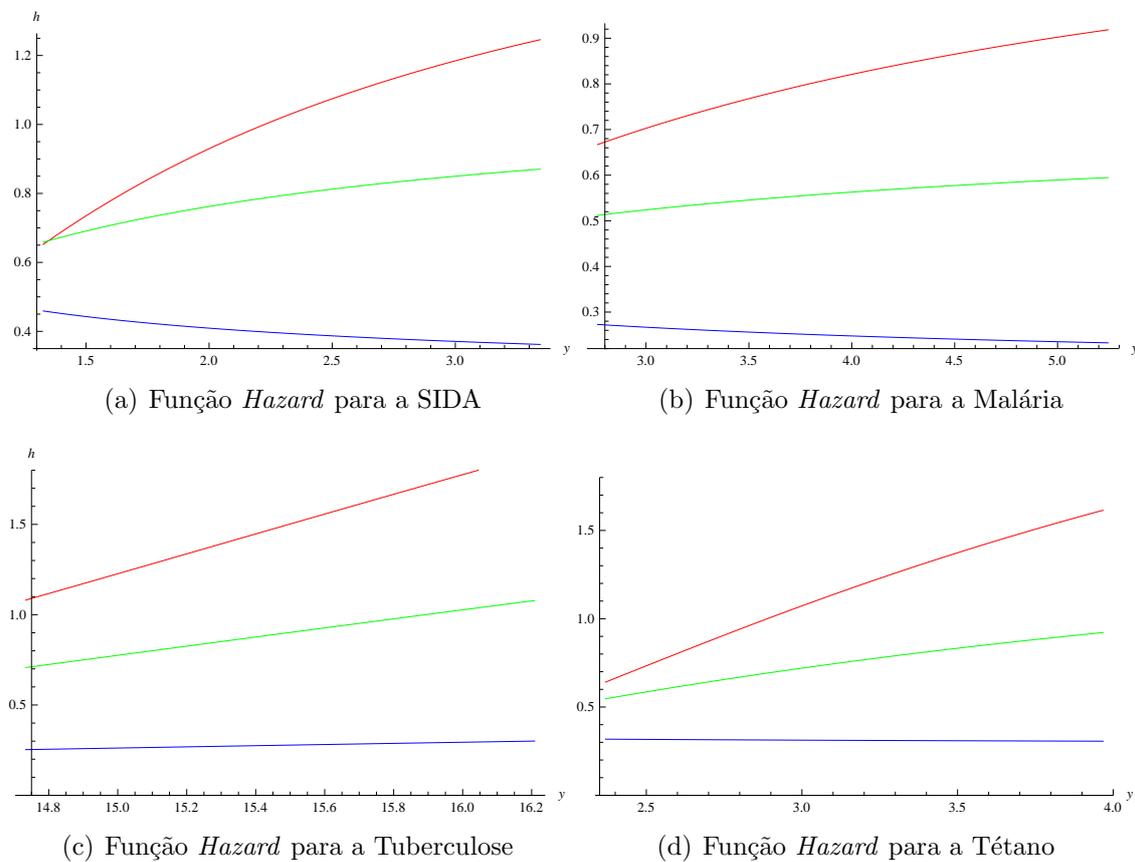
Tabela 4.24 Cálculo das probabilidades do Tétano dado $\epsilon = 2$, $R_0^\sharp(t) = 2,988338$, $\sigma = 1996$, $\lambda = 23,9210830204053$ e $t = (\tau - \sigma)$

$\tau - \sigma$	L 1dp	U 1dp	L 2dp	U 2dp	Prob 1dp	Prob 2dp
1	2,762586	3,169996	2,558881	3,373701	0,683071	0,954752
2	2,558881	3,373701	2,151471	3,781111	0,684226	0,955476
3	2,355176	3,577406	1,744061	4,188521	0,686191	0,956567
4	2,151471	3,781111	1,336651	4,595931	0,689028	0,957819
5	1,947766	3,984816	0,929242	5,003341	0,69283	0,958873
6	1,744061	4,188521	0,521832	5,410751	0,697731	0,959165
7	1,540356	4,392226	0,114422	5,81816	0,703918	0,958107
8	1,336651	4,595931	0,00000	6,22557	0,711649	0,956431
9	1,132947	4,799636	0,00000	6,63298	0,721289	0,954968
10	0,929242	5,003341	0,00000	7,04039	0,733362	0,953713
11	0,725537	5,207046	0,00000	7,4478	0,748657	0,952649
12	0,521832	5,410751	0,00000	7,85521	0,768431	0,951764
13	0,318127	5,614456	0,00000	8,26262	0,794914	0,951043
14	0,114422	5,81816	0,00000	8,67003	0,832943	0,950472
15	0,00000	6,021865	0,00000	9,07744	0,865741	0,950039
16	0,00000	6,22557	0,00000	9,48485	0,868221	0,949731

Como pode-se verificar na Tabela (4.24), as probabilidades considerando um desvio padrão são dadas entre 69% à 71% e para dois desvios padrões de 95%, sendo valores considerados bons para avaliar o modelo.

Para avaliar a probabilidade de ocorrência do acontecimento de interesse após o instante t [Bastos e Rocha 2006], utiliza-se a Função *Hazard*, dado na Figura (4.13) para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, sendo $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$, representado pelas cores, vermelho, verde e azul, respectivamente.

Figura 4.13 Função *Hazard* para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, dado $\epsilon = 0.5$ (vermelho), $\epsilon = 1$ (verde) e $\epsilon = 2$ (azul)



Neste Capítulo foram apresentadas de forma sistemática os resultados dos modelos quando aplicados aos dados. A seguir, seguem-se as discussões sobre estes resultados e sobre a metodologia em si.

Neste Capítulo são expostos as discussões referentes aos resultados obtidos de $R_0^\sharp(t)$ para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, destacando os valores encontrados e possíveis fatores que possam ter influenciado a taxa de incidência e mortalidade. Em seguida, discutem-se os resultados encontrados para os estimadores ξ e λ para cada ϵ , explorando através dos gráficos “envelopes” e os resultados das probabilidades para $R_0^\sharp(\sigma)$ fixo. Consideram-se também os gráficos para a função densidade de probabilidade (3.5) para a análise dos dados observados e as mudanças em relação aos parâmetros, além da exploração da Função *Hazard*. Para finalizar, expõem-se as conclusões a respeito do trabalho e possíveis pesquisas futuras para a continuação e aprofundamento do assunto.

5.1 RESULTADOS DE $R_0^\sharp(t)$

A modelagem do número reprodutivo básico, R_0 , como uma variável estocástica, $R_0^\sharp(t)$, foi um passo muito importante, considerando-se seu uso na Epidemiologia e outras ciências que discutem a relação entre o patógeno e hospedeiro. Antes um número, agora uma variável estocástica que inclui os efeitos aleatórios que naturalmente ocorrem e assim, tornando esta medida mais realista.

A SIDA no Brasil apresentou entre 1980 e junho de 2010 cerca de 344.150 casos na Região Sudeste (58,0% dos casos acumulados no Brasil), 115.598 casos no Sul (19,5%), 74.364 casos no Nordeste (12,5%), 34.057 casos no Centro-Oeste (5,7%) e 24.745 casos na Região Norte (4,2%) [Brasil 2010]. Os números expostos pelo Ministério da Saúde mostram que até 1995 a taxa de incidência e mortalidade eram semelhantes e a partir de 1996 ocorreu um aumento da taxa de incidência e uma diminuição gradual na letalidade devido a SIDA, sendo que a taxa de incidência em 1990 foi de 5.9, em 2005 de 18.9 e 21, 1 em 2011 e a taxa de mortalidade foi de 9.6 em 1996, 6 em 2005 e 6.3 em 2011, ambos para 100.000 habitantes [Brasil 2012].

A diminuição da mortalidade a partir de 1996 pode ser atribuído ao acesso universal e gratuito aos medicamentos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde (SUS) que ocorreu no Brasil como uma importante estratégia da Política de Medicamentos do Programa Nacional de DST (Doenças sexualmente transmissíveis) e AIDS (PN-DST/AIDS) para a assistência as pessoas infectadas, incluindo também, outras modalidades assistenciais para diminuir as internações hospitalares [Dourado et al. 2006].

O aumento na taxa de incidência da SIDA é refletida diretamente no número reprodutivo transformado que é dado por $R_0^\#(t) = 1,602702703$ em 1990, $R_0^\#(t) = 3,151666667$ em 2005 e $R_0^\#(t) = 3,344444444$ em 2011, o que mostra que o Brasil tem uma situação bastante complicada em relação ao número de contaminados apesar das medidas de prevenção. Anteriormente a doença era restrita aos grandes centros urbanos e homens, mas atualmente passou a abranger heterossexuais, mulheres, cidades pequenas e pessoas das mais variadas classes sociais e econômicas, refletindo o quadro de epidemia [Brito, Castilho e Szwarcwald 2000].

A Malária tem concentração principalmente na região Amazônica (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), área considerada endêmica para a doença. No período de 2000 à 2002 ocorreu a redução no número de pessoas contaminadas, porém, no período de 2002 a 2005, houve um aumento em relação ao número de casos de 2002. Este aumento pode-se dizer que seja devido a grande e desordenada ocupação das periferias nas grandes cidades da região da Amazônica [Brasil 2013].

A alta taxa de incidência da Malária é refletida no número reprodutivo transformado, sendo que em 2004 tinha-se 466.416 pessoas contaminadas, cerca de 100 mortes e $R_0^\#(t) = 4,664$. Já em 2006, tem-se 550.679 doentes, 105 mortes e $R_0^\#(t) = 5,245$, e uma taxa de incidência da doença maior que a anterior. A partir deste período ocorre uma diminuição na taxa de incidência e letalidade, com $R_0^\#(t) = 3,638$ para 2009 e $R_0^\#(t) = 3,860$ em 2011.

A Tuberculose é uma doença infecciosa de elevada magnitude e importância no mundo e no Brasil atinge cerca de 70 mil novos casos, com cerca de 4,6 mil mortes a cada ano, deixando o país no grupo dos 22 países de alta carga priorizados pela Organização Mundial da Saúde, ocupando a 16^a posição em número absoluto de casos [Brasil 2015]. Essa doença afeta principalmente as periferias urbanas com más condições de moradia e

alimentação, falta de saneamento básico, uso de álcool e drogas [Brasil 2012].

A taxa de incidência da Tuberculose, apesar de diminuir nos últimos anos é considerada alta, e a mortalidade, apesar da tendência de diminuição, mata milhares de pessoas todos os anos, sendo a principal causa de óbito das pessoas portadoras do HIV [Barreira e Grangeiro 2007]. O resultado de $R_0^\sharp(t)$ reflete esta alta incidência entre 2001 e 2013, sendo $R_0^\sharp(t) = 13,72903226$ em 2001 e $R_0^\sharp(t) = 15,95652174$ em 2013.

O Tétano acidental no Brasil tem uma letalidade alta, acima de 30%, sendo a maioria idosos. Em 2008, esta taxa de mortalidade foi de 34%, sendo considerada elevada, quando comparada com os países desenvolvidos, onde se apresenta entre 10 a 17% [Brasil 2009]. Em 2003 há uma incidência de 498 contaminados e uma mortalidade de 144 pessoas, assim, $R_0^\sharp(t) = 3,458333333$, já em 2007 a letalidade permanece em 141 pessoas, mas a incidência é de 334 casos, e assim, o número reprodutivo transformado passa a ser $R_0^\sharp(t) = 2,368794326$, refletindo a diminuição no número de contaminados pela doença.

5.2 DISCUSSÕES DOS RESULTADOS

Para a modelagem da dinâmica da virulência da SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, através da função de distribuição Gama condicional modificada (3.3) foram considerados os valores de $R_0^\sharp(\tau) = y$ em um instante τ , dado que em um momento anterior $\sigma < \tau$ tem-se um valor $R_0^\sharp(\sigma) = x$, sendo uma medida baseada na transformação do R_0 . Esta função foi constituída baseada em três parâmetros, sendo ϵ , ξ e λ , que influenciam diretamente nos valores da Esperança e Variância condicionais, Coeficiente de Curtose e Assimetria, além do deslocamento da curva de densidade de probabilidade.

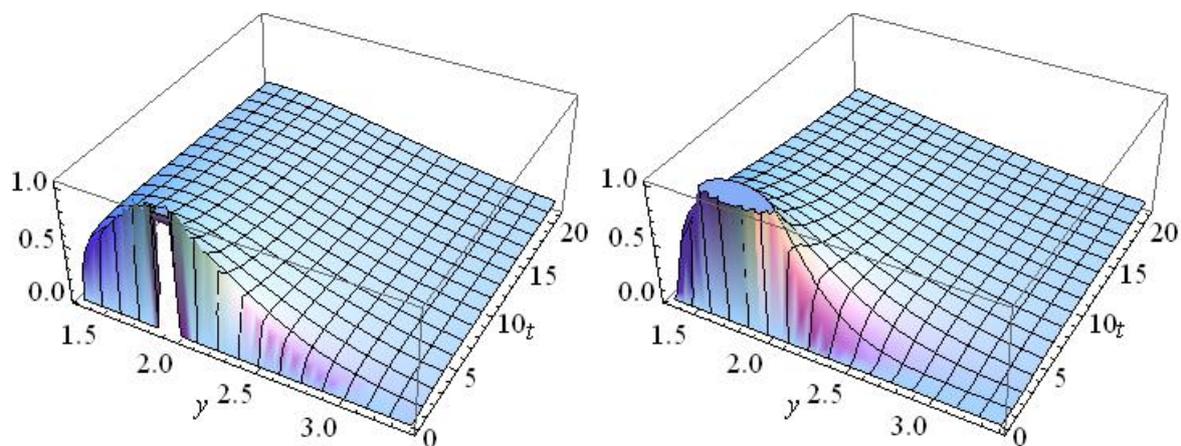
Considerou-se três possíveis valores para ϵ que neste primeiro momento produziram bons resultados diante dos dados utilizados, sendo $\epsilon = 0.5, 1$ e 2 , para o qual estimou-se ξ e λ . As estimativas dos parâmetros ξ e λ apresentaram valores maiores para todas as doenças dado $\epsilon = 2$ e menores para $\epsilon = 0.5$, resultados esperados devido a influência deste parâmetro na distribuição e influenciadas pelo número de observações utilizadas. No caso da SIDA, Malária e Tuberculose, $\xi > \lambda$ e para o Tétano $\lambda > \xi$. Esta mudança em relação ao Tétano pode indicar um indício em relação a sua transmissão, já que o contágio não ocorre entre infectados, diferentemente das outras doenças.

No caso da SIDA, Malária e Tuberculose, dado que $\xi > \lambda$, ocorre o deslocamento da curva da função densidade para a direita devido a influência destes parâmetros que aumentam o valor esperado em relação a $R_0^\#(\sigma) = x$, caso contrário do Tétano em que devido $\lambda > \xi$ há um deslocamento na curva da função densidade de probabilidade (3.5) para a esquerda e a diminuição do Esperança Condicional em relação a $R_0^\#(\sigma) = x$.

Estes estimadores podem indicar diferenças biológicas das doenças relacionadas ao patógeno, contágio, proliferação e transmissão ou ao hospedeiro e a resistência do seu sistema imunológico, adaptação à doença, formas de controle e combate da infecção, entre outros, o que requer um amplo estudo e discussão para verificar quais destes fatores influenciam na dinâmica da transmissão e virulência das doenças.

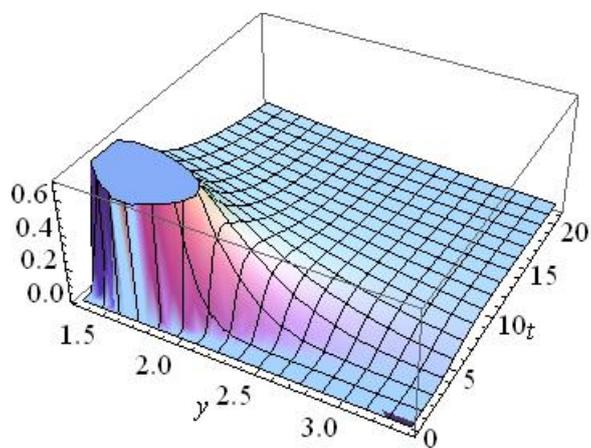
A partir dos parâmetros estimados para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, para cada ϵ e a função densidade de probabilidade (3.5) analisou-se o comportamento dos dados através de gráficos em três dimensões. Para estas doenças as observação a respeito das mudanças que ocorrem nos gráficos devido a alteração de ϵ foram semelhantes, apesar da diferença na massa de dados e o intervalo de tempo considerado para cada uma delas, como pode ser observado nas Figuras (5.1), (5.2), (5.3) e (5.4).

Figura 5.1 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a SIDA, dado $R_0^\#(\sigma) = 1,602702703$, $\sigma = 1990$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$



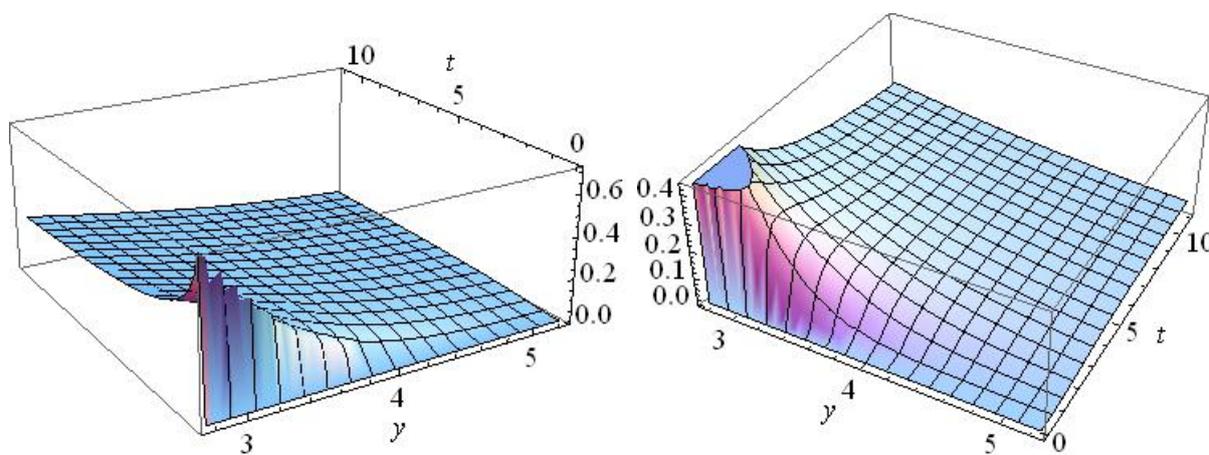
(a) Gráfico para $\epsilon = 0.5$

(b) Gráfico para $\epsilon = 1$



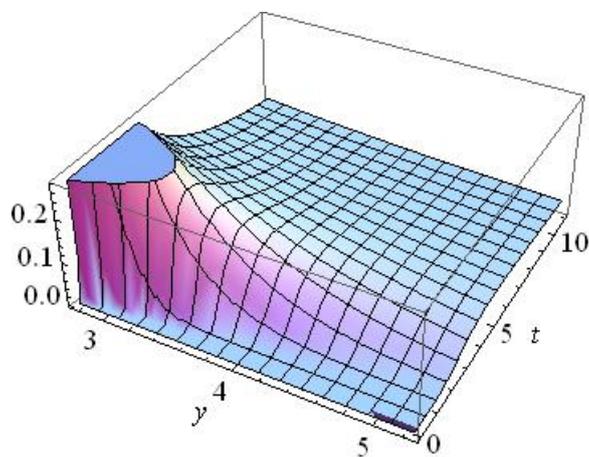
(c) Gráfico para $\epsilon = 2$

Figura 5.2 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a Malária, dado $R_0^{\sharp}(\sigma) = 2,511$, $\sigma = 2000$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$



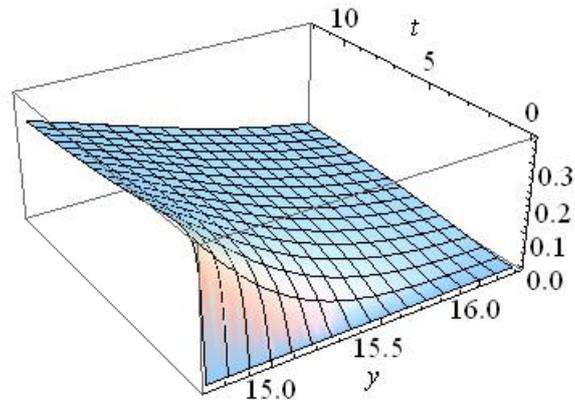
(a) Gráfico para $\epsilon = 0.5$

(b) Gráfico para $\epsilon = 1$

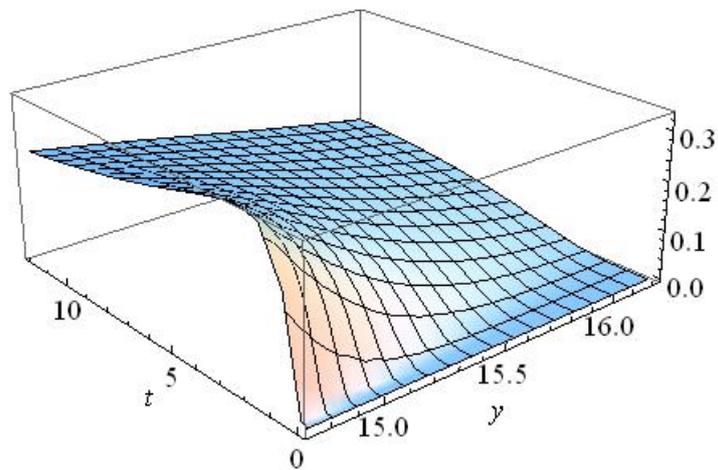


(c) Gráfico para $\epsilon = 2$

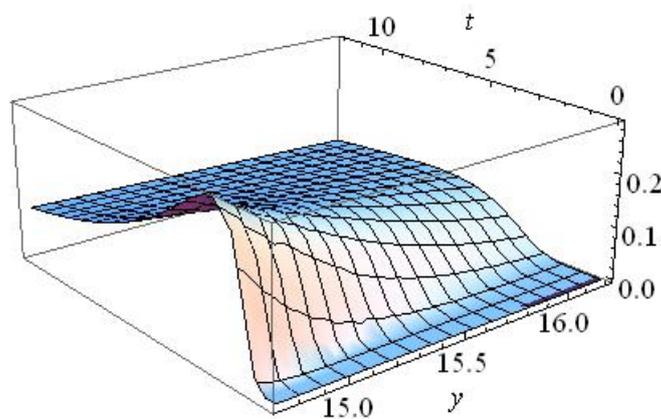
Figura 5.3 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a Tuberculose, dado $R_0^H(\sigma) = 13,72903226$, $\sigma = 2001$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$



(a) Gráfico para $\epsilon = 0.5$

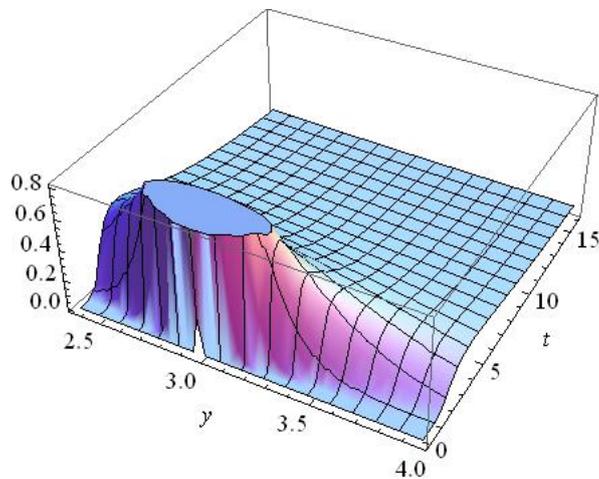
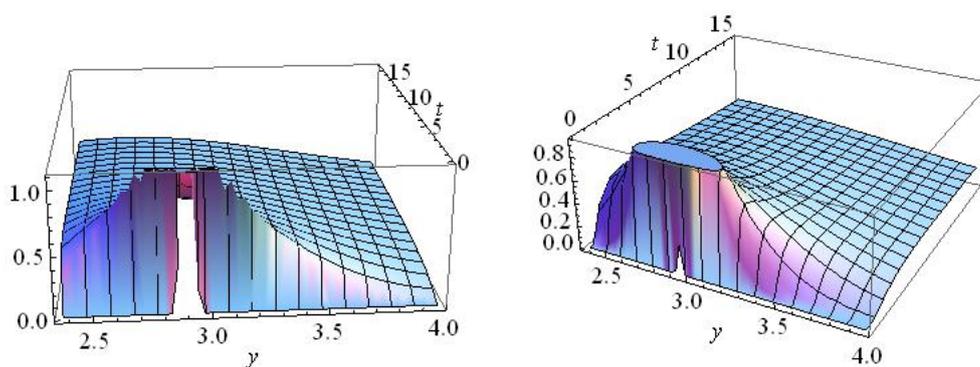


(b) Gráfico para $\epsilon = 1$



(c) Gráfico para $\epsilon = 2$

Figura 5.4 Gráfico da função densidade de probabilidade (3.5) para a Tétano, dado $R_0^{\sharp}(\sigma) = 2,988338192$, $\sigma = 1996$, $\epsilon = 0.5$, $\epsilon = 1$ e $\epsilon = 2$



É possível verificar que a curva de densidade, em todos os casos, está concentrada em torno de $R_0^\sharp(\sigma) = x$, dado inicialmente. Observa-se que para diferenças maiores entre τ e σ a curva se aproxima de zero, o que está de acordo com as expectativas, já que quando considera-se um tempo muito longo, devido a diminuição no número de suscetíveis na população, seja pela imunização, tratamento ou resistência do sistema imunológico, $R_0^\sharp(t)$ irá se aproximar de zero, já que a dinâmica de transmissão da doença poderá se extinguir.

Além disso, para $\epsilon = 2$ e um tempo longo há uma maior dispersão dos dados em relação à média $\mathbb{E}(R_0^\sharp(\tau) = y | R_0^\sharp(\sigma) = x)$, já que ocorre o aumento da variância devido a influência dos estimadores ξ , λ , ϵ e o instante inicial, σ , e final, τ . Estas observações são esperadas e estão de acordo com a função de distribuição GCM (3.3) e os momentos da Esperança e Variância condicionais.

Para a análise da Função *Hazard*, exposto na Figura (4.13), tem-se que as curvas são semelhantes para todas as doenças apresentadas. A curva para $\epsilon = 0.5$ apresenta um crescimento, $\epsilon = 1$ tem um crescimento constante e no caso de $\epsilon = 2$ ocorre um decréscimo suave. Portanto, a curva para $\epsilon > 1$ é crescente e a probabilidade de falha aumenta dado os valores de y , já para $\epsilon < 1$ a probabilidade da falha é decrescente.

O comportamento crescente nas curvas da Função *Hazard* indicam naturalmente que o aumento $R_0^\sharp(t)$ sendo um cenário de epidemia, ocorre necessariamente uma diminuição no número de indivíduos suscetíveis na população e, portanto, uma queda nos índices de transmissão, o que levaria à extinção da dinâmica entre suscetíveis e infectados já que diminui a interação entre ambos.

Para avaliar a adequação dos dados observados com o modelo proposto, utilizaram-se gráficos “envelopes” para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano, para cada ϵ . Os gráficos são compostos pelos valores de $R_0^\sharp(\sigma) = x$ em um instante σ para cada $R_0^\sharp(\tau) = y$ dado τ no eixo da abscissa (pontos negros) e os valores do limite inferior (desvio padrão subtraído da esperança condicional), limite superior (esperança condicional adicionada ao desvio padrão), ambos para um e dois desvios padrões, no eixo das ordenadas, além da média (Esperança condicional) em vermelho, seguido dos resultados das probabilidades.

Para cada doença, quatro gráficos representam a diferença do tempo para $R_0^\sharp(\tau) = y$ em um instante τ e $R_0^\sharp(\sigma) = x$ em um momento anterior $\sigma < \tau$, dado por $t = (\tau - \sigma)$ para cada ϵ . Em todos os gráficos tem-se $R_0^\sharp(\sigma) = x$ e σ fixos, e $R_0^\sharp(\tau) = y$ e τ variando,

para quatro diferentes t , sendo para a SIDA e Tétano, $t = 1, t = 3, t = 8$ e $t = 12$, e para a Malária e Tuberculose $t = 1, t = 3, t = 6$ e $t = 8$, estipulados a partir da amostra de dados.

Para todos estes casos, os gráficos apontam a dispersão dos dados, representados pelos pontos negros, para t com valores maiores, além de uma ampliação na área entre o limite inferior e superior e uma mudança na inclinação do gráfico. A variação do parâmetro ϵ também alterou a área entre os limites inferior e superior, sendo maior quando $\epsilon = 0.5$ e menor para $\epsilon = 2$, perceptível principalmente nos gráficos para $t = 1$, onde alguns pontos estão fora dos limites especificados devido a menor área que é influenciada por ϵ .

Para cada ponto do gráfico que representa $R_0^\sharp(t)$, calculou-se a probabilidade considerando os limites inferior e superior. Para a SIDA, tem-se $R_0^\sharp(\sigma) = 1.602703$ e $\sigma = 1990$, fixos. Os resultados das probabilidades disponibilizados nas Tabelas (4.2), (4.10), (4.18), mostram valores em torno de 68% a 70% para $\epsilon = 0.5$, 68% a 73% para $\epsilon = 1$ e 68% a 88% para $\epsilon = 2$. A Malária, dado $R_0^\sharp(\sigma) = 2,511$ e $\sigma = 2000$ fixos, apresentou valores de 69% a 71% para modelo de $\epsilon = 0.5$, 68% a 74% para $\epsilon = 1$ e 68% a 88% para $\epsilon = 2$, como mostra as Tabelas (4.4), (4.12), (4.12).

Para a Tuberculose, os resultados encontrados das probabilidades dado $R_0^\sharp(\sigma) = 13,72903$ e $\sigma = 2001$ fixos, são em média de 68% para $\epsilon = 0.5$ e $\epsilon = 1$, e entre 68% a 88% para $\epsilon = 2$, dados nas Tabelas (4.6), (4.14) e (4.22). Os resultados das probabilidades para o Tétano dado $R_0^\sharp(\sigma) = 2,988338$ e $\sigma = 1996$ fixos, são em média de 68% a 69% para $\epsilon = 0.5$ e $\epsilon = 1$, e entre 68% e 86% para $\epsilon = 2$, explicados nas Tabelas (4.8), (4.16) e (4.24).

Para todas as doenças apresentadas neste trabalho os resultados para $R_0^\sharp(\sigma)$ e σ fixos, tem-se resultados das probabilidades semelhantes. Neste caso, para $\epsilon = 2$ estes valores foram maiores, alcançando 88% para a SIDA, Malária e Tuberculose e 86% para o Tétano, sendo resultados importantes e que mostram a capacidade de adequação do modelo. Para o cálculo considerando os limites para dois desvios padrões, tem-se a probabilidade em torno de 95% para todas as doenças, o que é esperado devido ao aumento da área entre o limite inferior e superior.

Os gráficos apresentados e os resultados das probabilidades para a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano demonstraram semelhanças para todos os valores de ϵ , indicando

que é possível modelar estas doenças com a mesma distribuição de probabilidade, pois o comportamento é similar, mesmo com as diferenças nos meios de transmissão, agentes patogênicos, associação com o hospedeiro, virulência e período de infecção destas doenças.

Estas observações levantam as discussões a respeito das diferentes formas de definir a relação entre o patógeno e hospedeiro, que neste caso é embasada através das hipóteses epidemiológicas que tentam explicar esta relação e a razão pela qual um patógeno mata seu hospedeiro, mesmo precisando deste para sobreviver, proliferar e ser transmitido.

A hipótese de visão tradicional ou coevolução parasita - hospedeiro, foi descartada antes mesmo da segunda guerra mundial já que existem doenças extremamente antigas, como a Tuberculose que permanece virulenta [Alizon et al. 2009], sendo um dos principais agravos à saúde a ser enfrentado em todo o mundo [Barreira e Grangeiro 2007]. Esta situação é perceptível também nos valores atribuídos para $R_0^\sharp(t)$ e que mostram a alta taxa de transmissão da doença mesmo após um longo período de incidência na população.

A SIDA, Malária e Tétano, apesar de serem consideradas distintas pelas hipóteses epidemiológicas Míope, “*Trade-off*” e Coincidente, respectivamente, não apresentaram diferenças matemáticas significativas em relação ao modelo proposto, ou seja, separá-las em teorias não é necessário, pois é possível a dinâmica entre a taxa de transmissão e mortalidade utilizando a função de distribuição (3.3) e obter bons resultados.

Portanto, apesar da distinção biológica destas doenças, dado o número reprodutivo básico e sua transformação para uma variável estocástica, pode-se utilizá-lo como uma medida única para descrever a dinâmica entre transmissão e mortalidade (devido a infecção), independente da doença a ser estudada, neste caso, SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano e assim, prever os valores para $R_0^\sharp(t)$ e com isso, indicar possíveis epidemias.

5.3 CONCLUSÕES

As discussões a respeito da associação entre patógeno e hospedeiro, as hipóteses que descrevem e classificam as doenças de acordo com suas características e o número reprodutivo básico como um parâmetro de medida da “força” de uma doença, foram importantes para ampliar estas ideias e fornecer meios de modelar a dinâmica da virulência de forma mais precisa e realista, considerando os fatores aleatórios que ocorrem e afetam as doenças.

Através dos gráficos e os resultados das probabilidades foi possível verificar que matematicamente a SIDA, Malária, Tuberculose e Tétano não são distintas em relação a taxa de incidência e mortalidade, medida através de $R_0^\sharp(t)$ e modelada pela função de distribuição (3.3), apesar das diferenças biológicas e de transmissão, como afirmado pelas hipóteses de virulência “Míope”, “*Trade-off*”, “Tradicional” e “Coincidente”.

As discussões a respeito da distinção das doenças pelas teorias foi muito importante, pois ampliaram a forma de ver esta relação entre parasita e hospedeiro, neste caso, em uma visão matemática e probabilística. Além disso, o modelo proposto está de acordo com as propriedades do processo de difusão, também utilizadas na genética através do processo WFK, ou seja, as mudanças na dinâmica destas doenças podem ser descritas através das Equações de Kolmogorov, neste caso, medidas pela transformação de R_0 .

Estas discussões podem sugerir um trabalho futuro para investigar mais profundamente os parâmetros ξ e λ (ver Subseção 3.1.10), justificando seus valores, além de um estudo mais preciso do parâmetro ϵ , sua importância na função de distribuição (3.3) e a determinação de seu valor para SIDA, Malária, Tuberculose, Tétano entre outras doenças.

Outro fator importante é a extensão da massa de dados, com a utilização de meios mais precisos para medir a taxa de infecção, mortalidade e recuperação, melhorando desta forma, a qualidade e quantidade de resultados, além de ampliar a discussão para outras doenças e as hipóteses de virulência.

Apesar das dificuldades que ocorreram devido a complexidade da distribuição de probabilidade e dos cálculos envolvidos, foi extremamente recompensador contribuir com esta nova teoria e assim, reacender novas discussões que possam possibilitar uma maior compreensão a respeito das infecções e com isso, evitar e prever as epidemias.

APÊNDICE A

DEMONSTRAÇÃO DO TEOREMA DE KOLMOGOROV

O Teorema de Kolmogorov caracteriza processos de difusão para sistemas markovianos fortemente contínuos a partir de equações diferenciais parabólicas conforme apresentado abaixo.

Teorema A.0.1 (Kolmogorov). *Seja X_t um processo de Markov em \mathbb{R}^n , tal que*

$$P(X_{t+s} \in \mathcal{S} \mid X_t = \mathbf{x}) = P(t + s, \mathcal{S}, t, \mathbf{x})$$

representa a função densidade de probabilidade de se atingir a partir de $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ o conjunto (mensurável) \mathcal{S} no intervalo de tempo s . Considera-se que o processo é fortemente contínuo, isto é,

$$\lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{y}-\mathbf{x}|>\delta} p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{y}) d\mathbf{y} = 0 \quad (\text{A.1})$$

para $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$ e para todo $\delta > 0$. Assim a probabilidade de que um ponto aleatório tomará grandes incrementos em um pequeno intervalo de tempo é pequena.

Também serão consideradas as seguintes condições:

(a) *As funções*

$$\frac{\partial p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})}{\partial x^i} \quad \text{e} \quad \frac{\partial^2 p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})}{\partial x^i \partial x^j},$$

existem e são funções contínuas para todo $i, j \in \{1, \dots, n\}$, para todo $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$ e para todo $\sigma, \tau \in \mathbb{R}^+$, $\sigma < \tau$.

(b) *Para todo $\delta > 0$, os limites abaixo existem:*

$$(i) \quad \lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{y}|<\delta} (y^i - x^i) p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y}) d\mathbf{y} = b^i(\sigma, \mathbf{x}), \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

$$(ii) \quad \lim_{\Delta\sigma \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{y}|<\delta} (y^i - x^i)(y^j - x^j) p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y}) d\mathbf{y} = 2a^{ij}(\sigma, \mathbf{x}), \quad i, j = 1, 2, \dots, n.$$

Sobre as condições acima, $p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})$ como uma função de σ e \mathbf{x} satisfaz:

$$a^{ij}(\sigma, \mathbf{x}) \frac{\partial^2 p}{\partial x^i \partial x^j} + b^i(\sigma, \mathbf{x}) \frac{\partial p}{\partial x^i} = - \frac{\partial p}{\partial \sigma} \quad (\text{A.2})$$

Demonstração. Pela identidade de Markov

$$p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y}) = \int_{\mathbf{T}} p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) \cdot p(\sigma, \mathbf{z}, \tau, \mathbf{y}) d\mathbf{z}.$$

Então para $\Delta p = p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y}) - p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})$:

$$\begin{aligned} \Delta p &= \int_{\mathbf{T}} p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) \cdot p(\sigma, \mathbf{z}, \tau, \mathbf{y}) d\mathbf{z} - p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y}) \cdot 1 \\ &= \int_{\mathbf{T}} [p(\sigma, \mathbf{z}, \tau, \mathbf{y}) - p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})] \cdot p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \end{aligned}$$

pois $\int_{\mathbf{T}} p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} = 1$.

Particionando \mathbb{R}^n em duas regiões $|\mathbf{x} - \mathbf{z}| < \delta$ e $|\mathbf{x} - \mathbf{z}| \geq \delta$ (com \mathbf{x} fixo), temos duas integrais e expandimos a diferença $[p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y}) - p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})]$ em séries de potência de $z^i - x^i$ via Teorema de Taylor. Temos

$$\begin{aligned} & \frac{p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y}) - p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})}{\Delta\sigma} \\ &= \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| \geq \delta} [p(\sigma, \mathbf{z}, \tau, \mathbf{y}) - p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})] \cdot p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \\ & \quad + \frac{\partial p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})}{\partial x^i} \left(\frac{1}{\Delta\sigma} \right) \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| < \delta} (z^i - x^i) p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \quad (\text{A.3}) \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})}{\partial x^i \partial x^j} \left(\frac{1}{\Delta\sigma} \right) \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| < \delta} (z^i - x^i)(z^j - x^j) p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \\ & \quad + \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| < \delta} o[|\mathbf{z} - \mathbf{x}|^2] p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \end{aligned}$$

(todas as derivadas parciais sendo avaliadas em \mathbf{x}).

Agora note que o valor absoluto

$$\begin{aligned} & \left| \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| \geq \delta} [p(\sigma, \mathbf{z}, \tau, \mathbf{y}) - p(\sigma, \mathbf{x}, \tau, \mathbf{y})] \cdot p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \right| \\ & \leq \frac{2}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| \geq \delta} p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \end{aligned}$$

Assim o primeiro termo no lado direito da igualdade anula quando $\Delta\sigma \rightarrow 0$, pela continuidade forte. Como

$$\frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| < \delta} o[|\mathbf{z} - \mathbf{x}|^2] p(\sigma - \Delta\sigma, \mathbf{x}, \sigma, \mathbf{z}) d\mathbf{z} \leq \frac{1}{\Delta\sigma} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}| < \delta} o[|\mathbf{z} - \mathbf{x}|^2] d\mathbf{z}$$

o último termo tem limite zero, quando $\delta \rightarrow 0$. Assim, como a lado esquerdo da igualdade

não depende de δ , concluímos que

$$a^{ij}(\sigma, \mathbf{x}) \frac{\partial^2 p}{\partial x^i \partial x^j} + b^i(\sigma, \mathbf{x}) \frac{\partial p}{\partial x^i} = \frac{\partial p}{\partial \sigma}, \quad (\text{A.4})$$

como queríamos demonstrar. ■

APÊNDICE B

CÁLCULO DA FUNÇÃO CARACTERÍSTICA

A função característica é dada por:

$$\begin{aligned} Ch_y(s) &= \int_0^{\infty} e^{isy} \cdot p(\tau, y | \sigma, x) dy \\ &= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^{\infty} e^{isy} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)y} dy \\ &= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \int_0^{\infty} e^{-\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - is\right)y} y^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)-1} dy \\ &= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \cdot \frac{\Gamma\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - is\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}} \\ &= \frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - is\right)^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}} \end{aligned}$$

Portanto, tem-se a Função Característica:

$$Ch_y(s) = \left[\frac{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)}{\left(\frac{x\lambda}{(\tau-\sigma)^\epsilon} - is\right)} \right]^{\left(\frac{x^2\xi}{(\tau-\sigma)^\epsilon}\right)} \quad (\text{B.1})$$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADIBA, S. et al. From grazing resistance to pathogenesis: the coincidental evolution of virulence factors. **PLoS One**, Public Library of Science, v. 5, n. 8, p. e11882, 2010.

ALIZON, S. et al. Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. **Journal of evolutionary biology**, Wiley Online Library, v. 22, n. 2, p. 245–259, 2009.

ALVES, A. C. B.; MENEZES, M. A. F. d.; ZIMMERMANN, F. J. P. **Pesquisa operacional: Um texto essencial para Engenharias, Computação e Ciências Econômicas**. 2006.

ALVES, R.; DELGADO, C. Processos estocásticos. **Faculdade de Economia da Universidade do Porto**, 1997.

AMMANN, R. W.; ECKERT, J. Cestodes: echinococcus. **Gastroenterology Clinics of North America**, Elsevier, v. 25, n. 3, p. 655–689, 1996.

ANDERSON, R.; MAY, R. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. OUP Oxford, 1992. 17– 70 p. ISBN 9780198540403. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=HT0--xXBguQC>.

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. Population biology of infectious diseases: Part I. **Nature**, n. 280, p. 361–7, 1979.

ANTONELLI, P. L.; INGARDEN, R. S.; MATSUMOTO, M. **The theory of sprays and Finsler spaces with applications in physics and biology**. [S.l.]: Springer, 1993. v. 58.

ARCHAMBEAU, C. A short introduction to diffusion processes and ito calculus. **University College**, 2007.

ATKINSON, W. L. et al. General recommendations on immunization. **Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP) MMWR Recomm Rep**, v. 51, p. 1–35, 2002.

BARATA, R. d. C. B. Malaria in Brazil: trends in the last ten years. **Cadernos de Saúde Pública**, Scielo Public Health, v. 11, n. 1, p. 128–136, 1995.

BARREIRA, D.; GRANGEIRO, A. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Scielo Brasil, v. 41, p. 04, 2007.

BARROS, A. M. R. d. Modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias aplicados à epidemiologia. **Revista de Ciências Exatas e Tecnologia**, v. 2, n. 2, p. 62–67, 2007.

BARROS, L. C. d. et al. Modelo SIS com dinâmica vital e população total não constante baseado em regras fuzzy. **IMECC–UNICAMP**, p. 81, 2008.

BASTOS, J.; ROCHA, C. Análise de sobrevivência: Conceitos básicos. **Arquivos de Medicina**, ArquiMed-Departamento de Edições Científicas da AEFMUP, v. 20, n. 5-6, p. 185–187, 2006.

BEGON, M. Ecological epidemiology. **The Princeton guide to ecology**, Princeton University Press, Princeton, p. 220–226, 2009.

BHOPAL, R. S. et al. **Concepts of epidemiology: an integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology**. [S.l.]: Oxford University Press Oxford, 2002. v. 38. 1–5 p.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Basic epidemiology**. [S.l.]: World Health Organization, 2006.

BRASIL. **Ações de controle de endemias: malária**. [S.l.: s.n.], 2002. 104 p. ISBN 8533405553.

BRASIL. Guia de vigilância epidemiológica. **Ministério da Saúde- Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**, n. 7, p. 17–26, 2009. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf.

BRASIL. Boletim epidemiológico - AIDS-DST. **Ministério da Saúde**, 2010. ISSN 1517-1159. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_epidemiologico_aids_dst_v7_n1.pdf.

BRASIL. Boletim epidemiológico - especial tuberculose. **Ministério da Saúde**, v. 43, 2012. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos>.

BRASIL. Indicadores e dados básicos - Brasil - 2012. **Ministério da Saúde**, 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>.

BRASIL. Boletim epidemiológico - situação epidemiológica da malária no Brasil, 2000 a 2011. **Ministério da Saúde**, v. 44, n. 1, 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/BE-2013-44--1----Mal--ria.pdf>.

BRASIL. Mortalidade- Brasil. **Ministério da Saúde**, 2013. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.de>.

BRASIL. AIDS no Brasil. **Boletim Epidemiológico - HIV e AIDS**, Ano II, n. 1, 2013. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p.boletim.2013.internet.pdf_p_51315.pdf).

BRASIL. Boletim epidemiológico - detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente a tuberculose. **Ministério da Saúde**, v. 46, n. 9, 2015. ISSN 2358-9450. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos>).

BRITO, A. M. de; CASTILHO, E. A. de; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Scielo Brasil, v. 34, n. 2, p. 207–217, 2000.

BRITTON, N. **Essential Mathematical Biology**. Springer London, 2003. 86-88 p. ISBN 9781852335366. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=9jP8CyfC4dsC>).

CÂMARA, F. P.; SANTOS, G. T. d. Is it possible to control dengue? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Scielo Brasil, v. 43, n. 6, p. 754–755, 2010.

CAMARGO, E. P. Malária, maleita, paludismo. **Ciência e cultura**, Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, v. 55, n. 1, p. 26–29, 2003.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L.-a. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. **Infection and Immunity**, Am Soc Microbiol, v. 67, n. 8, p. 3703–3713, 1999.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L.-a. Host-pathogen interactions: the attributes of virulence. **Journal of Infectious Diseases**, Oxford University Press, v. 184, n. 3, p. 337–344, 2001.

CASELLA, G.; BERGER, R. **Inferencia Estatística**. Cengage, 2010. 281–288 p. ISBN 9788522108947. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=VVerYgEACAAJ>).

CHECHILE, R. A. Properties of reverse hazard functions. **Journal of Mathematical Psychology**, Elsevier, v. 55, n. 3, p. 203–222, 2011.

CHOWELL, G. et al. The basic reproductive number of ebola and the effects of public health measures: the cases of congo and uganda. **Journal of Theoretical Biology**, Elsevier, v. 229, n. 1, p. 119–126, 2004.

CODECO CLÁUDIA. COELHO, F. **Introdução aos modelos de transmissão de doenças infecciosas**. 2008.

COSTA, Z. G. A. et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde, Ananindeua**, v. 2, n. 1, p. 11–26, 2011.

DIXON, M. G.; SCHAFER, I. J. et al. Ebola viral disease outbreak? west africa, 2014. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 63, n. 25, p. 548–51, 2014.

DOMINGUES, C. et al. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 6, n. 1, 1997.

DOURADO, I. et al. Tendências da epidemia de AIDS no Brasil após a terapia anti-retroviral. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. supl., p. 9–17, 2006.

DYNKIN, E. B. **Markov processes**. [S.l.]: Springer, 1965. v. 1.

EBERT, D.; BULL, J. J. Challenging the trade-off model for the evolution of virulence: is virulence management feasible? **Trends in microbiology**, Elsevier, v. 11, n. 1, p. 15–20, 2003.

EVANS M.; HASTINGS, N.; PEACOCK, B. **Statistical Distributions**. [S.l.]: Wiley-Interscience, 2000.

FELDMAN, R. M.; VALDEZ-FLORES, C. **Applied probability and stochastic processes**. New York: Springer Science & Business Media, 2009.

FILHO, L. de C. S. **História geral da medicina brasileira**. Editora Hucitec, 1991. ISBN 9788527101523. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=tNhfAAAAMAAJ>).

FRANÇA, C. T. et al. Peste: uma doença do passado? *Revista Ciência Hoje*, v. 49, n. 1, p. 24–29, 2012.

FREEMAN, S.; HERRON, J. **Análise Evolutiva**. Artmed, 2009. 18–21 p. ISBN 9788536318141. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=7J7YPgAACAAJ>).

FREITAS, G. D. d. et al. Influenza a/h1n1: cenário atual e novos desafios. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, v. 6, n. 67, p. 24–30, 2009.

FRONTIÈRES, M. S. Filovirus haemorrhagic fever guideline. **Barcelona, Spain: Médecins Sans Frontières**, p. 39–48, 2008.

GIORGIO, S. A modern view of the evolution of virulence. **Revista de Saúde Pública**, Scielo Public Health, v. 29, n. 5, p. 398–402, 1995.

HEESTERBEEK, J. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. **Acta biotheoretica**, Springer, v. 50, n. 3, p. 189–204, 2002.

HEESTERBEEK, J. P.; DIETZ, K. The concept of R_0 in epidemic theory. **Statistica Neerlandica**, Wiley Online Library, v. 50, n. 1, p. 89–110, 1996.

HEFFERNAN, J. M.; SMITH, R. J.; WAHL, L. M. Perspectives on the basic reproductive ratio. **Journal of the Royal Society Interface**, The Royal Society, v. 2, n. 4, p. 281–293, 2005.

HILLEMANN, M. R. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. **Vaccine**, Elsevier, v. 18, n. 15, p. 1436–1447, 2000.

ITÔ, K. **Diffusion Processes**. [S.l.: s.n.], 1974. 1 p.

JONES, J. H. **Notes on R_0** . 2007.

KATSURAGAWA, T. H.; GIL, L. H. S.; TADA, M. S. Endemias e epidemias na amazônia. **Estudos Avançados**, Scielo Brasil, v. 22, n. 64, p. 111, 2008.

KEELING, M. et al. The mathematics of vaccination. **Math. Today**, v. 49, p. 40–43, 2013.

KIMURA, M. Diffusion models in population genetics. **Journal of Applied Probability**, v. 1, n. 2, p. 177–232, 1964.

KOLMOGOROV, A. N. On the analytic methods of probability theory. **Uspekhi Matematicheskikh Nauk**, Russian Academy of Sciences, Branch of Mathematical Sciences, n. 5, p. 5–41, 1938.

LEVIN, B. R. The evolution and maintenance of virulence in microparasites. **Emerging infectious diseases**, Centers for Disease Control, v. 2, n. 2, p. 93, 1996.

LEVINE, O. S. et al. The future of immunisation policy, implementation, and financing. **The Lancet**, Elsevier, v. 378, n. 9789, p. 439–448, 2011.

LILIENFELD, D. E.; STOLLEY, P. D. **Foundations of Epidemiology**. Oxford University Press, 1994. ISBN 9780195050363. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=QrnAWPVcFVYC>.

MACIEL, M. d. S. et al. A história da tuberculose no brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Rev. Bras. Clin. Med. São Paulo**, v. 10, n. 3, p. 226–30, 2012.

MACKINNON, M. J.; GANDON, S.; READ, A. F. Virulence evolution in response to vaccination: the case of malaria. **Vaccine**, Elsevier, v. 26, p. C42–C52, 2008.

MACKINNON, M. J.; READ, A. F. Virulence in malaria: an evolutionary viewpoint. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, The Royal Society, v. 359, n. 1446, p. 965–986, 2004.

MARIN, M. F. A. **Epidemiologia genômica de vibrio cholerae da epidemia de cólera na América Latina**. Tese (Doutorado) — Instituto Oswaldo Cruz, 2013.

MARKLE, W.; FISHER, M.; SMEGO, R. **Compreendendo a Saúde Global**. [s.n.], 2015. 72–74 p. ISBN 9788580554670. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=EmU6BgAAQBAJ>.

MAURICE, J. M.; DAVEY, S. **State of the World's Vaccines and Immunization**. [S.l.]: World Health Organization, 2009.

MONTESINOS-LÓPEZ, O. A.; HERNÁNDEZ-SUÁREZ, C. M. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. **Salud Pública de México**, Instituto Nacional de Salud Pública, v. 49, p. 218 – 226, 06 2007. ISSN 0036-3634. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000300007&nrm=iso.

MOSHIRFAR, M.; FENZL, C. R.; LI, Z. What we know about ocular manifestations of ebola. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, Dove Press, v. 8, p. 2355, 2014.

MOURA, A. S.; ROCHA, R. L. Epidemias e endemias B: Dengue, leishmaniose tegumentar e visceral, leptospirose, influenza e febre maculosa. **Nescon/UFMG**, n. 2, 2013.

NETO, L. C. D. Diálogos entre história e medicina: a discussão médico-científica sobre a epidemia de gripe espanhola de 1918. **Revista Espaço Acadêmico**, n. 93, 2009. Disponível em: <http://www.espacoacademico.com.br/093/93neto.pdf>.

NORLUND, N. E. **Vorlesungen über Differenzenrechnung**. [S.l.]: Springer-Verlag, 1924. 101 p.

OLIVEIRA, I. M. d. **Modelos epidemiológicos SEIR**. Dissertação (Mestrado) — Universidade do Porto, Faculdade de Ciências, Departamento de Matemática Pura, Porto, 2008.

OMS. **Ebola vaccine efficacy trial ready to launch in Guinea**. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/ebola-vaccine-trial/en/#>.

PLOTKIN, S. A. Vaccines: past, present and future. **Nature medicine**, Nature Publishing Group, v. 11, p. S5–S11, 2005.

REZENDE, J. M. d. Epidemia, endemia, pandemia, epidemiologia. **Revista de Patologia Tropical**, v. 27, n. 1, 1998.

RIDLEY, M. **Evolução**. Artmed Editora, 2004. ISBN 9788536308630. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=JtcnGzxIy2UC>.

ROCHA, D. I. C. **Modelos Matemáticos aplicados a epidemiologia**. 14–28 p. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Economia da Universidade do Porto, 2012.

SANTOS, L. A. d. C. Um século de cólera: Itinerário do medo. **Physis: Revista de saúde Coletiva**, scielo, v. 4, p. 79 – 110, 00 1994. ISSN 0103-7331. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73311994000100005&nrm=iso.

SILVA, L. J. d.; GALVÃO, M. A. M. Epidemiologia das riquetsioses do género rickettsia no brasil. **Rev. Bras. Parasitol. Vet**, v. 13, n. suplemento 1, p. 197, 2004.

SILVA, S. O. d. **Modelagem de propagação da dengue com o uso de equações diferenciais e modelos tipo SEIR**. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Universidade Federal de Lavras, 2012. Disponível em: <http://repositorio.ufla.br/jspui/handle/1/986>.

SILVA, S. O. d. Modelação da transmissão da doença. 2013.

SMITH, T. Some problems in the life history of pathogenic microorganisms. **Science**, JSTOR, p. 817–832, 1904.

SOARES, A. **Modelagem alternativa para sistemas epidemiológicos**. 4–35 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do ABC, 2010.

STERN, A. M.; MARKEL, H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. **Health Affairs**, Health Affairs, v. 24, n. 3, p. 611–621, 2005.

STIRZAKER, D. **Stochastic Processes and Models**. Oxford University Press, 2005. ISBN 9780198568131. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=nw1YNPWq0HwC>.

SUPERINTERESSANTE. As grandes epidemias ao longo da história. **Super Interessante**, Editora Abril S.A, 2004. Disponível em: <http://super.abril.com.br/saude/grandes-epidemias-ao-longo-historia-445155.shtml>.

TEAM, W. E. R. Ebola virus disease in west africa? the first 9 months of the epidemic and forward projections. **N Engl J Med**, Mass Medical Soc, v. 371, n. 16, p. 1481–95, 2014.

THOMAS, S. R.; ELKINTON, J. S. Pathogenicity and virulence. **Journal of invertebrate pathology**, Elsevier, v. 85, n. 3, p. 146–151, 2004.

TSUJIGUCHI, A. C. **Um modelo de EDO aplicado a Influenza A (H1N1)**. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso) — Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul- Unidade de Dourados, 2010.

WANG, Y.; RANNALA, B. A novel solution for the time-dependent probability of gene fixation or loss under natural selection. **Genetics**, Genetics Soc America, v. 168, n. 2, p. 1081–1084, 2004.

YNOGUTI, C. A. **Probabilidade, Estatística e Processos Estocásticos**. [S.l.]: Inatel–Instituto Nacional de Telecomunicações. Apostila da disciplina TP501. Santa Rita do Sapucaí, 2011.