

Controle: vacinação e custos no combate a varicela

Eliza M. Ferreira¹,

Depto Ciências Exatas – UFLA, 37.200-900, Lavras/MG

Lucy T. Takahashi²,

Depto Matemática, ICE – UFJF, 36.036-900, Juiz de Fora/MG

Luis A. D’Afonseca³,

Depto Matemática, CEFET-MG, 30.421-169, Belo Horizonte/MG.

Resumo. A varicela e o herpes-zóster são doenças comuns no Brasil. Em geral, não são consideradas letais, mas geram um custo elevado quando o infectado necessita de algum tipo de tratamento, além do risco de morte. Portanto, neste trabalho, um modelo matemático é proposto para determinar uma estratégia de controle adequada com custo ótimo para o combate a varicela, onde considera-se o controle por vacinação da população e para a dinâmica a relação entre a varicela e a herpes-zóster que possuem o mesmo agente causador o vírus *varicela-zóster*. A teoria de controle ótimo é utilizada para minimizar os custos gerados com o tratamento e internações dos infectados com varicela e, ou, com herpes-zóster, assim como toda a logística que uma campanha de vacinação necessitaria. O modelo matemático que descreve a dinâmica do vírus na população com vacinação é baseado em equações diferenciais ordinárias, que são as restrições sob as quais minimizamos o funcional custo. Ao vacinar apenas 1% da população verificou-se vantagens financeiras além de diminuir o número de infectados e, conseqüentemente, a perda inestimável de vidas humanas.

Palavras-chave: *Herpes-zóster, Controle Ótimo, Epidemiologia.*

¹eliza.ferreira@uffla.br

²lucy.takahashi@ufjf.edu.br

³luis.dafonseca@cefetmg.br

1 Introdução

A varicela causada pelo vírus varicela-zoster e popularmente conhecida como catapora no Brasil é uma doença infecciosa, muito comum na infância. Embora a catapora seja mais comum em crianças entre um e dez anos ela pode ocorrer em pessoas suscetíveis de qualquer faixa etária. A doença se manifesta por meio de febre e aparecimento de vesículas (bolhas) com conteúdo claro e bordas avermelhadas na pele do corpo, que coçam. Ainda que a doença se manifeste de forma fraca ela confere ao indivíduo imunidade permanente (Castiñeiras et al., 2003).

Ainda segundo Castiñeiras et al. (2003) a doença é altamente transmissível e cerca de 90% dos indivíduos suscetíveis que convivem com uma pessoa infectada manifestarão a doença. A transmissão do vírus é dada principalmente pelo contato direto entre indivíduos suscetíveis e indivíduos infectados através da secreção respiratória (gotículas de saliva, espirro, tosse) ou pelo contato direto com o líquido das vesículas. É possível ainda a transmissão da varicela durante a gestação através da placenta, podendo levar a defeitos congênitos no bebê, segundo Fiocruz (2015). Na grande maioria dos casos o próprio sistema imunológico controla a replicação viral e o indivíduo evolui para a cura da doença, mesmo sem tratamento específico. Contudo, os mecanismos de defesa não eliminam completamente o vírus, e o agente infeccioso permanece latente no organismo por toda a vida (Fiocruz, 2015).

Uma doença secundária decorrente da reincidência tardia do vírus que permanece latente no organismo é a herpes-zóster, também conhecida como cobreiro. Esta, por sua vez é mais comum em adultos e, segundo Fiocruz (2015), representa risco a pacientes imunocomprometidos ou portadores de doenças crônicas. O vírus permanece latente nos gânglios próximos à coluna vertebral e quando encontra condições favoráveis de desenvolvimento, geralmente quando o sistema imunológico fica enfraquecido, o vírus reativa-se e chega à pele através dos nervos correspondentes ao gânglios. Os primeiros e dolorosos sintomas da doença são formigamentos, pele sensível ou queimação no músculo devido à inflamação do nervo. Em alguns casos, especialmente em pessoas idosas, esse quadro pode se agravar causando dores insuportáveis principalmente quando atingem pessoas idosas até, ou após, o final do quadro cutâneo caracterizando a neuralgia pós-herpética. Este quadro cutâneo se caracteriza pela formação de bolhas seguindo o trajeto de um nervo, limitam-se a um lado do corpo por onde passa o nervo atingido. A herpes zóster tem quadro pleomórfico

(isto é, a ocorrência de duas ou mais formas estruturais durante o ciclo de vida), causando desde doença benigna até outras formas graves, com êxito letal (Ferreira, 2015).

Uma pessoa suscetível pode vir a adquirir varicela por contato com doente de qualquer uma das formas: varicela ou herpes-zóster. Dependendo da condição do hospedeiro a internação hospitalar pode ser necessária gerando um alto custo. Uma das medidas que vem sendo utilizada na prevenção da varicela é a vacinação da população.

Com base na importância da vacina para o controle da varicela e consequentemente a melhora na qualidade de vida das pessoas, o estudo de um modelo que descreve a dinâmica da varicela e leva em consideração o processo de vacinação dos indivíduos.

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

2 Modelo matemático

De acordo com a dinâmica da varicela e da herpes-zóster consideramos a população total de humanos no tempo, N , subdividida em seis classes distintas:

- S suscetíveis,
- V vacinados,
- I_v infectados por varicela (catapora),
- R_v recuperados da varicela,
- I_z infectados por herpes-zóster (cobreiro) e por fim
- R_z indivíduos recuperados da herpes-zóster.

Daí, em cada instante de tempo, t , temos

$$N = S + V + I_v + R_v + I_z + R_z$$

Para o nosso problema vamos considerar a população total constante no período de observação, pois estratégias de vacinação são definidas por gestores públicos

que possuem um tempo definido para poderem atuar, o período do mandato do gestor.

2.1 Modelo da dinâmica

Vieira et al. (2020) propõem uma descrição da dinâmica do vírus varicela-zoster na população considerando a varicela e a herpes-zóster e provam que ambas possuem um comportamento periódico tendo uma frequência de aproximadamente 3 anos. Já Shulgin et al. (1998) realizam um estudo sobre um modelo epidêmico considerando vacinação. Assim, baseados nesses dois trabalhos propomos um modelo matemático que consiste em equações diferenciais ordinárias acopladas para a dinâmica do vírus *varicela-zóster* na população humana e com uma estratégia de controle, a vacinação, dado por

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu N - (k_1 I_v + k_2 I_z) S - \phi S - \mu S + \beta V \\
 \frac{dV}{dt} &= \phi S - \sigma (k_1 I_v + k_2 I_z) V - \mu V - \beta V \\
 \frac{dI_v}{dt} &= -\mu I_v - \gamma_v I_v + (k_1 I_v + k_2 I_z) (S + \sigma V) \\
 \frac{dR_v}{dt} &= \gamma_v I_v - \alpha R_v - \mu R_v \\
 \frac{dI_z}{dt} &= \alpha R_v - \gamma_z I_z - \mu I_z \\
 \frac{dR_z}{dt} &= \gamma_z I_z - \mu R_z,
 \end{aligned} \tag{1}$$

onde ϕ é a taxa de vacinação em cada instante de tempo, μ é a taxa de natalidade/mortalidade naturais, k_1 e k_2 são as taxas de infecção por um indivíduo com varicela e com herpes-zóster, respectivamente, σ é a probabilidade de alguém vacinado desenvolver varicela, β é a taxa em que a vacina deixa de fazer efeito, no caso, aproximadamente depois de dez anos, γ_v e γ_z são as taxas de recuperação dos indivíduos infectados por varicela e por zóster, respectivamente, e α é a taxa em que indivíduos recuperados da varicela passam a desenvolver a herpes-zóster. Todos os parâmetros citados são positivos.

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

2.2 Controle ótimo

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

$$c_1 I_v(t) + c_2 I_z(t). \quad (2)$$

Sendo o custo da vacina dado por c_3 , então

$$c_3 \phi(t) S(t) \quad (3)$$

é o custo com a vacinação da população a cada instante de tempo t . Consideramos também o termo quadrático $c_4 \phi^2(t)$ que é introduzido na equação para indicar os custos não-lineares potencialmente decorrentes em níveis de intervenção elevados (Wang e Modnak, 2011). Sendo assim, o custo total por unidade de tempo com os gastos referentes ao tratamento e prevenção da doença em questão é dado por:

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

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

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

onde d expressa o dia de início da vacinação e $\phi(t) = 0$ quando $t < d$. Em (5), e^{-rt} é um termo econômico usado para transformar valores correntes em valores presentes e r é a taxa de desconto, nesse caso, constante. Sendo a população total constante temos que

$$R_z = N - (S + V + I_v + R_v + I_z)$$

em cada instante de tempo t . Podemos, dessa forma, desconsiderar a restrição

$$\frac{dR_z}{dt} = \gamma_z I_z - \mu R_z.$$

Lembrando que $\min\{J\} = -\max\{-J\}$, nos atentaremos em encontrar o $\max\{-J\}$ e para tanto usaremos o Princípio do Máximo de Pontryagin (Ferreira, 2015; Lenhart e Workman, 2007). Sendo assim, o funcional objetivo que

desejamos agora maximizar passa a ser:

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

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

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

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

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

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

Como sabemos que

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

então, como pode ser visto em (Ferreira, 2015; Lenhart e Workman, 2007), as equações adjuntas que o controle ótimo ϕ^* e os estados associados S^* , V^* , I_v^* , R_v^* e I_z^* devem satisfazer, são dadas pelo seguinte sistema de equações diferenciais

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

$$\frac{d\tilde{\lambda}_{I_z}}{dt} = \tilde{\lambda}_{I_z}(r + \mu + \gamma_z) + \tilde{\lambda}_S(k_2S) + \tilde{\lambda}_V(k_2\sigma V) - \tilde{\lambda}_{I_v}(k_2S + k_2\sigma V) + c_2$$

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

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

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

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

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

a condição de otimalidade abordada em (Ferreira, 2015; Lenhart e Workman, 2007), nos dá:

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

As inequações (12) explicitam a solução analítica do nosso modelo visto que nosso controle e estados associados satisfazem as condições necessárias para ser considerado ótimo segundo (Ferreira, 2015; Lenhart e Workman, 2007). No entanto, devido à não linearidade dos nossos sistemas de equações, para uma melhor análise da dinâmica do nosso problema de controle ótimo, precisamos resolvê-lo também numericamente. Para realizar tais simulações numéricas utilizamos também o método *Forward-Backward Sweep*, que pode ser encontrado em Lenhart e Workman (2007), no Capítulo 4, p. 49-56.

3 Simulações

Para realizar as simulações numéricas lançamos mão aos parâmetros de (Vieira et al., 2020) incluídos na Tabela 1, veja Anexo A. Para as primeiras simulações consideramos que o primeiro surto de varicela na população se iniciou sem a aplicação de qualquer estratégia de controle, no caso, sem vacinação. Depois com uma vacinação constante. As condições iniciais (CI) para o início da varicela são dados por

$$S(0) = 0,999, \quad V(0) = 0, \quad I_v(0) = 0,001, \quad R_v(0) = 0 \quad \text{e} \quad I_z(0) = 0. \quad (13)$$

Consideramos também cenários a longo prazo, nesse caso o vírus é considerado estabelecido na população, o que é refletido por essa outra escolha das CI

$$S(0) = 0,18, \quad V(0) = 0, \quad I_v(0) = 0, \quad R_v(0) = 0,49 \quad \text{e} \quad I_z(0) = 0,001 \quad (14)$$

Em ambos os casos consideramos que a população total é unitária $N = 1$ para todo o tempo.

3.1 Avaliando a vacinação

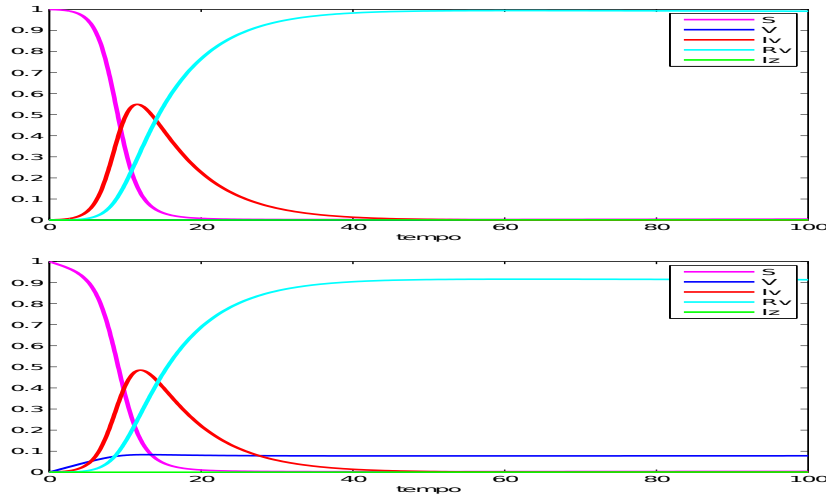


Figura 1: Simulação das populações sem vacinação (gráfico superior) e com vacinação (gráfico inferior).

A Figura 1 compara a evolução das populações com e sem vacinação. No gráfico superior temos o resultado da simulação sem considerar vacinação, ou

seja, $\phi = 0$ no modelo (1). Consideramos ainda os parâmetros da Tabela 1, as CI (13) e 100 dias de simulação, pois, em geral, os surtos de catapora são recorrentes no inverno (Ferreira, 2015). Note que devido a força de infecção rapidamente a varicela se espalha e atinge praticamente toda a população, tendo um pico de infectados superior a 0,5. Já no gráfico inferior são utilizados as mesmas CI e parâmetros, mas é vacinada continuamente 1% da população, note que agora o pico de infectados por varicela ocorre praticamente no mesmo período, mas com uma intensidade inferior a 0,5. Logo a vacinação trouxe benefícios a população.

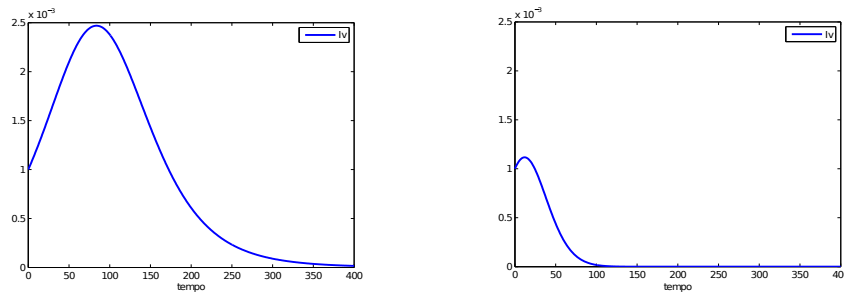


Figura 2: Comparação da população de infectados por varicela sem vacinação (gráfico da esquerda) e com vacinação (gráfico da direita).

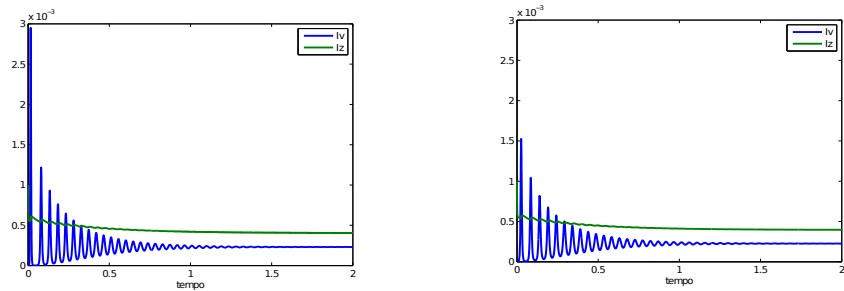


Figura 3: Comparação da população de infectados por varicela sem vacinação (gráfico da esquerda) e com vacinação (gráfico da direita), cada unidade de tempo corresponde a 70 anos.

Na Figura 2 são exibidos os comportamentos da população de infectados com varicela, I_v , considerando um cenário onde a doença já está estabelecida, CI (14), em dois cenários quando não se toma nenhuma medida de controle, gráfico da esquerda, e quando se vacina 1% da população de suscetíveis a cada instante de tempo, gráfico da direita, num período de 400 dias. Assim, temos

novamente que a vacinação é um meio eficiente de controle.

Agora considerando as mesmas CI e parâmetros das simulações que determinaram a Figura 2, obtemos a Figura 3, temos os gráficos da variação do número de infectados por varicela e por herpes-zóster, considerando o vírus instalado na população, quando não se toma nenhuma medida de controle, gráfico da esquerda, e quando se vacina 1% da população de suscetíveis a cada instante de tempo, gráfico da direita. Neste caso, utilizamos as CI dadas em (14), além de $\phi = 0,01$ e os parâmetros da Tabela 1. Assim, verificamos novamente que a vacinação traz resultados positivos uma vez que a população vacinada a uma taxa de 1% tem como maior pico da varicela o valor de aproximadamente $1,6 \times 10^{-3}$, veja Figura 3 à direita, enquanto que se a população não for vacinada o maior pico atinge o valor de 3×10^{-3} . Este comportamento periódico da doença a longo prazo é verificado matematicamente por Vieira et al. (2020).

Portanto, vemos a importância de recorrer à vacinação como uma estratégia de controle da doença. Mas, qualquer estratégia gera um custo. Como os recursos são escassos e gerir a saúde pública de forma eficiente é crítico. Utilizamos a teoria de controle ótimo para definir as condições necessárias e suficientes para minimizar os custos da vacinação e tratamento de indivíduos infectados com varicela ou com herpes-zóster, restrita as condições dadas no sistema (1), conforme exposto na Seção 2.2.

3.2 Controle ótimo

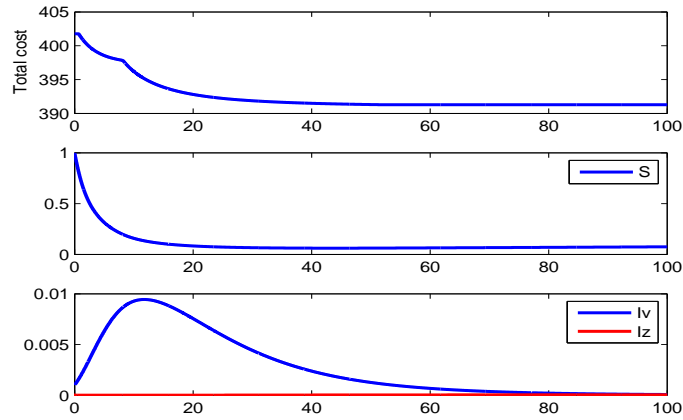


Figura 4: Evolução do custo total e das populações S , I_V e I_z em uma região sendo infectada pela primeira vez. Nesse caso o custo total após 100 dias foi de R\$ 76.757,00.

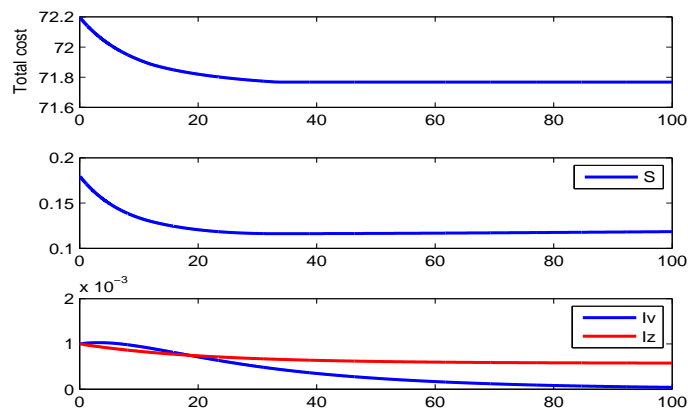


Figura 5: Evolução do custo total e das populações S , I_V e I_z em uma região onde a doença já é endêmica. Nesse caso o custo total após 100 dias foi de R\$ 14.043,00.

Para as simulações de Controle Ótimo consideramos alguns valores fictícios para o custo de internações e vacina baseados em dados reais do sistema

privado de saúde, que são exibidos na Tabela 2, veja Anexo A, onde levamos em consideração que a herpes-zóster é mais comum em adultos e mais graves em pacientes imunocomprometidos ou portadores de doenças crônicas, o que leva a um custo mais elevado de tratamento e internações comparando com a catapora. Consideramos que a vacinação tem início quando surgem os primeiros casos de varicela, numa população livre da doença, veja os resultados na Figura 4. Os resultados de quando consideramos a vacinação numa população onde a varicela já está estabelecida estão exibidos na Figura 5. No primeiro gráfico, acima, da Figura 4 temos o custo total de R\$ 76.757,00 considerando o tratamento dos indivíduos infectados com varicela ou com herpes-zóster e a vacinação de 1% da população; e seguem as dinâmicas das populações de S , I_V e I_z nos gráficos abaixo. Comparando estes resultados com os exibidos na Figura 5, vemos uma queda nas populações I_v e I_z e uma consequente queda no custo total que passa a ser de R\$ 14.043,00.

4 Conclusões

Foi possível observar por meio das simulações do modelo (1) que a aplicação de uma estratégia de vacinação constante de 1% da população é uma ação favorável ao controle da doença, pois diminui a quantidade e intensidade do número de infectados a curto prazo e a longo, diminuindo expressivamente os picos dos surtos de varicela. Pela modelagem podemos estimar os custos gerados por adotar esta estratégia. Nas Figuras 4 e 5 exibimos os resultados das simulações indicando o custo total gasto com prevenção e tratamento de indivíduos infectados em dois contextos, no início de um primeiro surto e após o estabelecimento da doença na população. Verificamos assim que num primeiro momento os custos são altos, mas com o passar do tempo a vacinação a 1% controla de certa forma a doença e os custos caem, de R\$ 76.757,00 para R\$ 14.043,00, considerando uma população de 5000 indivíduos e um período de 100 dias (visando o período do inverno). Este resultado nos indica que esta estratégia é interessante se utilizada em um longo período de tempo, ou seja, que num primeiro momento os gastos são altos, mas que a longo prazo (campanha anual de vacinação) a população estará mais protegida e o gestor terá um gasto menor. Assim, atingimos nosso objetivo de reduzir o número de indivíduos infectados juntamente com os custos gastos com a vacina e intervenções hospitalares explicitando uma possível estratégia de vacinação a ser

tomada nessas circunstâncias, no caso foi vacinar 1% da população. Mas, buscamos ainda comparar os custos com e sem vacinação usando dados reais e não somente estimativas e responder: se existe o melhor dia para se iniciar a vacinação ou se o melhor dia é sempre, de fato, o primeiro dia quando se detecta a presença de infectados independente de sua quantidade.

Agradecimentos

Apoio parcial da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- Castiñeiras, T. M. P. P., Pedro, L. G. G., e Martins, F. S. V. (2003). Varicela. URL: <http://www.cives.ufrj.br/> Acesso em: 09/09/2020.
- Ferreira, E. M. (2015). Controle ótimo: custos no controle de propagações populacionais. Dissertação de Mestrado, DM-UFJF, Juiz de Fora/MG.
- Fiocruz (2015). Catapora. URL: <https://agencia.fiocruz.br/catapora-0/> Acesso em: 09/09/2020.
- Lenhart, S. e Workman, J. T. (2007). *Optimal Control Applied to Biological Models*. Ed. Chapman & Hall, CRC.
- Shulgin, B., Stone, L., e Agur, Z. (1998). Pulse vaccination strategy in the sir epidemic model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 60:1123–1148.
- Vieira, A. L., Takahashi, L. T., e Santos, L. J. (2020). Hopf bifurcation analysis of a model for the dynamics of varicellazoster virus. Submetido.
- Wang, J. e Modnak, C. (2011). Modeling cholera dynamics with controls. *Canadian Applied*, 19:255–273.

A Parâmetros utilizados

Incluimos nesse apêndice as tabelas com os parâmetros usados para a simulação do modelo epidemiológico e os valores estimados para o cálculo dos custos.

Tabela 1: Parâmetros, fonte (Ferreira, 2015).

Parâmetro	Símbolo	Valor
População Total	N	1
Taxa de natalidade e mortalidade naturais	μ	$1/(71 \times 360) \text{ dia}^{-1}$
Taxa de infecção por varicela	k_1	0,899
Taxa de infecção por herpes-zóster	k_2	$9,99 \times 10^{-5}$
Taxa na qual a vacina falha em seus efeitos	β	$1/3650 \text{ dia}^{-1}$
Taxa de recuperação da varicela	γ_v	$1/7 \text{ dia}^{-1}$
Taxa de recuperação da herpes-zóster	γ_z	$1/21 \text{ dia}^{-1}$
Taxa onde R_v torna-se I_z	α	$1/(50 \times 360) \text{ dia}^{-1}$
Probabilidade de alguém vacinado desenvolver a doença	σ	3%
Custo no tratamento de indivíduos infectados por varicela	c_1	0,5
Custo no tratamento de indivíduos infectados por herpes-zóster	c_2	0,8
Custo da vacinação	c_3	0,01
Custo da hospitalização	c_4	0,2
Taxa de desconto	r	$0,045\% \text{ dia}^{-1}$

Tabela 2: Valores estimados de acordo com o sistema privado de saúde.

Parâmetro	Símbolo	Custo em reais
Tratamento de infectados por varicela	c_1	100
Tratamento de infectados por herpes-zóster	c_2	300
Vacina	c_3	20
Logística	c_4	50