

# VACINAÇÃO PULSADA EM SISTEMAS EPIDEMIOLÓGICOS UTILIZANDO O MODELO BASEADO EM INDIVÍDUOS (MBI)

RUBISSON DUARTE LAMPERTI\*, LUCAS DAL-RIOS NEVES\*, NIVALDO ULISSES AGOSTINHO\*,  
EVERTHON DE SOUZA OLIVEIRA\*, ERIVELTON GERALDO NEPOMUCENO\*

*\*Laboratório de Sistemas e Sinais, Departamento de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de São João del-Rei  
Praça Frei Orlando, 170, centro, 36307-352  
São João del-Rei, MG, Brasil*

Emails: duartelamperti@yahoo.com.br, dal\_rios@yahoo.com.br,  
nivaldo\_agostinho@yahoo.com.br, everthonsol@yahoo.com.br, nepomuceno@ufsj.edu.br

**Abstract**— The need to understand the propagation of diseases created a new area of science: the mathematical epidemiology. The mathematical epidemiology considers models that can help to control these diseases. Some of these models are the compartmental model SIR (Susceptible - Infected - Recovered) and the Model Based on Individuals *MBI* that it analyzes the individual as discrete entity only. This article considers to include the vaccination to the *MBI* as control form and to investigate the possible numbers of individuals to be vaccinated and the period enters each vaccination for eradication of the diseases.

**Keywords**— Modeling Epidemiologist, Model Based on Individuals, Control and Vaccination.

**Resumo**— A necessidade de compreender a proliferação de doenças do ponto de vista dinâmico fez surgir uma nova área da ciência: a epidemiologia matemática. A epidemiologia matemática propõe modelos que possam ajudar no controle dessas doenças. Alguns desses modelos são o modelo compartimental SIR (Suscetível - Infectado - Recuperado) e o Modelo Baseado em Indivíduos (*MBI*) que analisa o indivíduo como entidade única e discreta. Este artigo propõe a incluir a vacinação pulsada ao *MBI* como forma de controle e investigar os possíveis números de indivíduos a serem vacinados e o período entre cada vacinação para erradicação da doença.

**Palavras-chave**— Modelagem Epidemiológica, Modelo Baseado em Indivíduos, Controle e Vacinação Pulsada.

## 1 Introdução

O estudo das doenças infecciosas constituem atualmente um importante ramo da ciência em virtude de sua alta frequência na população e da gravidade dos quadros que podem apresentar. A literatura histórica e epidemiológica está repleta de casos de doenças infecciosas que invadiram comunidades humanas afetando a população e a organização social. O número de mortes provocado pelas maiores epidemias de todos os tempos é impreciso, mas é incomparavelmente maior ao número de mortes provocados por todas as guerras (Anderson e May, 1992). Tem-se observado o aparecimento de algumas doenças que se espalham entre seres humanos e animais, como a gripe asiática que atingiu a Europa e Ásia, e a febre aftosa que está presente em algumas região da Ásia e América do Sul.

No controle da proliferação das doenças infecciosas a ciência tem contribuído de diversas formas, desde o desenvolvimento de vacinas até campanhas de conscientização e políticas públicas. Devido a relevância deste assunto, vários pesquisadores buscam o desenvolvimento de modelos matemáticos que possam contribuir para a compreensão e erradicação de doenças infecciosas (Aguirre et al., 1993). Esta área da epidemiologia denominada epidemiologia matemática se fortaleceu nos últimos anos e o interesse em mode-

lar doenças infecciosas tem sido objeto de estudos de inúmeros trabalhos em todo o mundo (Xia e Moog, 2003; Yang, 2005; Hethcote, 2000; Aguirre et al., 1993).

Os modelos epidemiológicos têm auxiliado na análise do comportamento de epidemias em redes de indivíduos. A modelagem tem como objetivo compreender a dinâmica de sistemas ecológicos e as forças que determinam essa dinâmica, afim de compreender os mecanismos de transmissão que possam proporcionar estratégias de controle efetivas.

Dentre os modelos matemáticos desenvolvidos, o modelo SIR (Kermack e McKendrick, 1927) é um dos modelos mais utilizados para representação de doenças infecciosas e é utilizado como base de estudos de erradicação. O modelo SIR possibilita a análise de importantes características das doenças infecciosas, como: o princípio de ação de massa e a existência de limiar para erradicação de doenças infecciosas (Hethcote, 2000). Neste modelo é possível avaliar a dinâmica entre três tipos de indivíduos considerados: suscetíveis, infectados e recuperados.

Várias técnicas de controle de epidemias são investigadas por meio do modelo SIR. Dentre as estratégias desenvolvidas podemos citar a vacinação pulsada proposta inicialmente sistema (2) e por Agur et al. (1993) em que a ação de controle é descrita sob a forma de pulsos. Esta técnica

pode ser vista como uma aproximação das campanhas de vacinação de seres humanos e animais promovidas por governos, nas quais um número de indivíduos são vacinados em determinados intervalos de tempo.

Entretanto, o modelo SIR não é capaz de explicar a persistência ou erradicação de doenças infecciosas (Keeling e Grenfell, 2002; Keeling e Rohani, 2002; Gamarra et al., 2001; Lloyd, 2001). A principal razão para isso é que o modelo SIR considera a distribuição de indivíduos espacial e temporalmente homogênea (Hethcote, 2000). Essa razão está intimamente ligada ao tamanho da população. Alguns pesquisadores acreditam que em grandes populações os efeitos estocásticos locais possam desaparecer (Keeling e Grenfell, 1997). Entretanto, Durrett e Levin (1994) atestam que “a estocasticidade local possui um efeito sistemático na densidade da população e esse efeito não desaparece em grandes populações”.

Uma abordagem para lidar com a questão de populações heterogêneas, estudado em ecologia, os chamados Modelos Baseados em Indivíduos, MBI (ou IBM, do inglês *Individual Based Model*) (Keeling e Grenfell, 2000; Grimm, 1999) estão em crescente estudo. Segundo Grimm (1999), “cada indivíduo é tratado como uma entidade única e discreta que possui idade e ao menos mais uma propriedade que muda ao longo do ciclo da vida, tal como peso, posição social, entre outras”.

Diferentemente do modelo SIR, que utiliza a estratégia de compartimentos, o Modelo Baseado em Indivíduos, por considerar cada indivíduo como uma entidade única e discreta que possui características, torna possível a realização de um controle *inteligente* por meio da vacinação pulsada. Em que, o controle de uma doença pode ser determinado a partir das características do indivíduo.

Pretende-se, com este artigo, utilizar o Modelo Baseado em Indivíduos para mostrar como o controle de doenças infecciosas por meio de vacinação pulsada pode ser realizado com o objetivo de erradicação dessas doenças. E ainda, ressaltar a importância o número de indivíduos vacinados e o intervalo de tempo da vacinação.

O restante do artigo está distribuído da seguinte forma: Na Seção 2 será descrito o modelo SIR, vacinação pulsada no modelo SIR e o Modelo Baseado em Indivíduos com vacinação pulsada. Na Seção 3 as simulações do MBI serão mostradas e posteriormente na Seção 4 será apresentada uma breve discussão dos resultados. As considerações finais serão feitas na Seção 5.

## 2 Metodologia

Nesta seção é apresentado o modelo SIR utilizado neste trabalho para simulação de epidemias, as-

sim como a metodologia de controle por vacinação pulsada proposta.

### 2.1 Modelo SIR

O modelo matemático SIR (Suscetíveis - Infectados - Recuperados) possibilita o estudo da disseminação de uma doença em uma população, permitindo a obtenção de um controle mais eficiente da propagação de doenças. Classicamente, o modelo SIR é representado por equações diferenciais não-lineares em tempo contínuo e utiliza a estratégia de compartimentos (Kermack e McKendrick, 1927). O modelo divide a população em três classes: i) suscetíveis ( $S$ ): indivíduos que podem contrair a doença; ii) infectados ( $I$ ): indivíduos que podem transmitir a doença; iii) recuperados ( $R$ ): indivíduos que recuperaram da doença e não estão sujeitos a nova contaminação. As equações diferenciais são:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \frac{\beta IS}{N}, & S(0) &= S_0 \geq 0 \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0 \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0 \geq 0 \end{aligned} \quad (1)$$

em que  $\mu$  é a taxa de novos suscetíveis,  $\gamma$  é a taxa com que os infectados tornam-se recuperados,  $\beta$  é a taxa de transmissão da doença,  $N$  é o número total de indivíduos e  $S(t) + I(t) + R(t) = N$  (constante).

### 2.2 Vacinação Pulsada

A análise da dinâmica do modelo SIR permite determinar dois estados de equilíbrio. Um no qual, a população está livre da infecção e outro em que há uma população de infectados em equilíbrio endêmico. Da análise linear da estabilidade deste estado resulta uma grandeza, denominada fator de reprodutibilidade basal, que representa um parâmetro de bifurcação com o qual se determina a condição para o aumento ou a extinção da população infectada. Este valor pode ser alterado por meio de vacinação para que haja erradicação da doença.

A vacinação contínua e constante representa o número de indivíduos suscetíveis, incluindo os recém-nascidos, que devem ser vacinados. Diferentemente da vacinação contínua, a vacinação pulsada consiste em vacinar uma fração  $p$  da população de suscetíveis periodicamente ( $T$ ). O estudo da vacinação por pulsos foi inicializado por (Aguirre et al., 1993) e analisado mais profundamente em vários outros trabalhos (Zhou e Liu, 2003; Stone et al., 2000; Earn et al., 2002).

Na vacinação contínua o termo  $\mu N$  em (1) é substituído por  $\mu(1 - p)N$ . A abordagem da vaci-

nação de pulsos torna a ação de controle discreta. O sistema obtido é:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \frac{\beta IS}{N}, & S(0) &= S_o \geq 0 \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_o \geq 0 \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_o \geq 0 \\ S(nT) &= (1 - p_k)S(T(n-1)), & (2) \\ I(nT) &= I(T(n-1)), \\ R(nT) &= R(T(n-1)) + p_k S(T(n-1)). \end{aligned}$$

em que  $p_k$  é a proporção de indivíduos vacinados no instante  $n \in Z$ . Imediatamente após cada pulso de vacinação, o sistema (2) atinge um novo estado sem ser afetado pela vacinação até que um outro pulso seja aplicado. No intervalo de tempo entre os instantes  $n$  e  $n+1$ , o sistema (2) define um problema de valor inicial para o sistema de equações diferenciais. Em cada pulso discreto de tempo para  $[S(n); I(n); R(n)]$ , Zhou e Liu (2003) apresentam as condições para que o sistema (2) possua estabilidade global para a erradicação da doença.

### 2.3 Modelos Baseados em Indivíduos (MBI)

Os MBI são simulações baseadas nas conseqüências globais de interações locais de membros da população. Estes indivíduos podem representar plantas e animais nos ecossistemas, veículos no tráfego e outros. O MBI apresentado foi inicialmente abordado nos trabalhos (Nepomuceno et al., 2006).

#### 2.3.1 Premissas Epidemiológicas

A seguir são apresentadas algumas premissas utilizadas para formulação do MBI. Essas premissas baseiam-se no modelo SIR. As premissas são as seguintes:

1. *População constante.* Como deseja-se realizar comparações com o modelo SIR utilizado neste trabalho, optou-se por utilizar a população constante de tamanho  $m$ .
2. *Características do indivíduo.* Um indivíduo é caracterizado por um conjunto de  $n$  características.
3. *Categorias de indivíduos.* Há três categorias para um indivíduo: 0 (susceptível), 1 (infectado) e 2 (recuperado).
4. *Mudança de categoria.* Uma vez em uma categoria, o indivíduo pode mudar para uma outra categoria em cada instante de tempo. Neste trabalho, adotou-se a transição discreta. As transições podem ocorrer em uma das seguintes formas:

- a)  $0, 1, 2 \rightarrow 0$ . Isso significa que o indivíduo morreu e um outro nasceu (para manter a população constante ver premissa 1). Caso o indivíduo não morra, pode ocorrer a transição do item b) ou c), descritas a seguir.
- b)  $0 \rightarrow 1$ . Um indivíduo suscetível, ao encontrar com um indivíduo infectado, pode adquirir a doença e passar para a categoria 1.
- c)  $1 \rightarrow 2$ . Um indivíduo infectado recupera-se e passa para a categoria 2.
- d)  $0 \rightarrow 2$ . Um indivíduo suscetível recebe a vacinação pulsada.

5. *Distribuição estatística.* Para a mortalidade (e conseqüentemente nascimento) adotou-se a distribuição exponencial. Essa distribuição também foi utilizada para a transição de recuperação (Anderson e May, 1992). Matematicamente, a distribuição exponencial é expressa por  $f_1(x) = \mu e^{-\mu x}$  e  $f_2(x) = \gamma e^{-\gamma x}$  para a mortalidade e recuperação, respectivamente.

6. *Processo de infecção.* Adotou-se que cada contato entre um indivíduo suscetível e um infectado pode provocar um novo indivíduo infectado seguindo uma distribuição uniforme. Isso significa dizer que  $\beta_1\%$  dos contatos tornarão os indivíduos suscetíveis em infectados. A adoção desta premissa baseia-se no princípio de homogeneidade da população (Hethcote, 2000). O processo de transição dos indivíduos, de suscetível para infectado, é estocástico ao invés de determinístico, o que acredita-se ser mais adequado para o estudo da propagação de doenças infecciosas.

### 2.4 Algoritmo do MBI

A população inicial é determinada. E assim, a cada instante de tempo, o indivíduo é considerado e verifica-se por meio de distribuições probabilísticas qual a transição que ocorrerá. Após os  $N$  indivíduos serem avaliados, o tempo de simulação é incrementado em  $\Delta t$ . O algoritmo termina quando o tempo de simulação atinge o valor final  $t_f$ . Utilizando o fluxograma descrito na Figura 1, realiza-se o algoritmo para o MBI com vacinação pulsada. De acordo com esse algoritmo o valor de  $p$  é aplicado no sistema, para cada instante de tempo  $t(n) = t(0) + nT$ . Assim, é representada a vacinação de um percentual  $p$  dos indivíduos suscetíveis a cada período de tempo ( $T$ ), deste modo, esses indivíduos suscetíveis passam diretamente a serem indivíduos recuperados ( $0 \rightarrow 2$ ).

Utilizou-se a linguagem de programação Scilab<sup>1</sup> para implementação desse algoritmo.

<sup>1</sup>Scilab é um software livre, de acesso gratuito e dispo-

## 2.5 Simulação do MBI

A simulação do MBI é baseada na realização estocástica de alguns parâmetros. Como o MBI baseia-se no modelo SIR, acredita-se na equivalência entre esses modelos. Ao levar em conta que o modelo é discreto, pode-se atribuir a seguinte relação:

$$\beta_I = \Delta t \beta \quad (3)$$

Essa relação é evidenciada numericamente, simulando simultaneamente o modelo SIR e o MBI. A Figura 3, apresenta esses resultados.

### 2.5.1 Simulação de Monte Carlo

Neste item, utiliza-se o método de Monte Carlo (Martinez e Martinez, 2002) para avaliar o MBI. Esse método consiste em simular o modelo inúmeras vezes e em situações aleatórias (Figura 2).

## 3 Resultados

Neste trabalho foi implementado um algoritmo (Figura 1) para o auxílio no desenvolvimento de rotina, utilizando a linguagem de programação Scilab, para simular o MBI, em que a população inicial é determinada de modo aleatório.

Após a simulação do MBI pôde-se compará-lo com o modelo SIR, no qual observa-se uma equivalência na dinâmica dos modelos. A Figura 3 apresenta os resultados com variações de  $\beta$  no qual observa-se a validação da Equação 3.

Utiliza-se a simulação de Monte Carlo do MBI para um caso com persistência de doenças infecciosas. Foram feitas 100 simulações que são mostradas simultaneamente (Figura 2).

Ao aplicar o controle por meio de vacinação observa-se o comportamento temporal da doença nas Figuras 4 e 5. A Figura 4 mostra a variação do número de indivíduos vacinados e a Figura 5, a variação do período de tempo em que aplica-se a vacinação.

## 4 Discussão

Ao comparar o comportamento descrito pelos modelos SIR e MBI, demonstrado na Figura 3, percebe-se que o número de indivíduos suscetíveis comporta-se de modo semelhante. Em ambos modelos, a população suscetível é alta no início e sofre um decréscimo logo em seguida. Depois disso, cresce e *oscila* em torno de um valor que corresponde ao ponto fixo. Uma diferença marcante ocorre em regime permanente. Nessa situação, enquanto no modelo SIR o número de suscetíveis se estabiliza para um valor fixo, o número de suscetíveis do MBI permanece com flutuação característica de modelos estocásticos. Isso ocorre devido a probabilidade não-nula de que possa ocorrer uma

nível no endereço: <http://www.scilab.org>

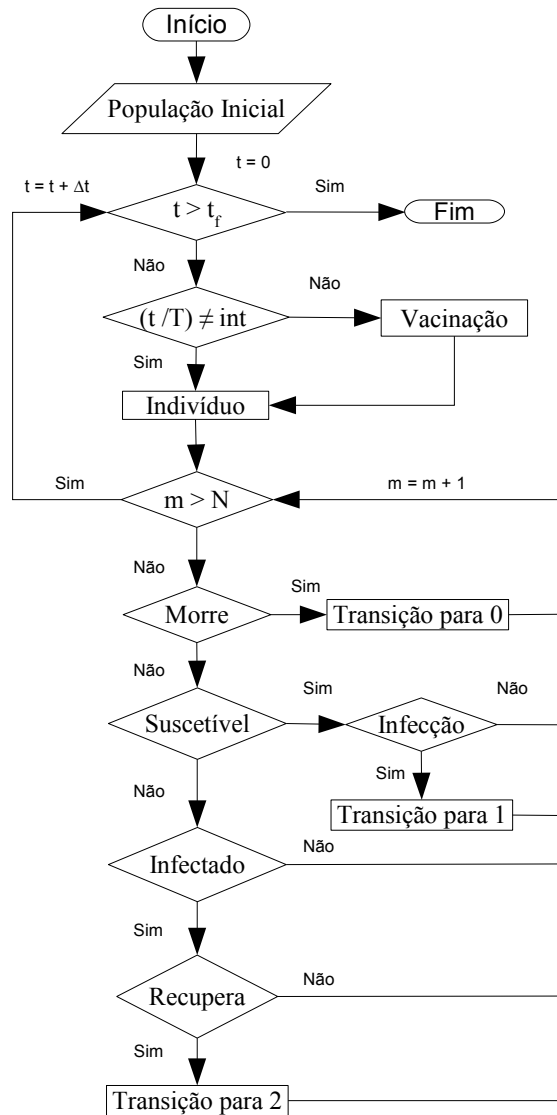


Figura 1: Fluxograma do MBI.

erradicação da doença, essa afirmativa pode ser observada na Figura 2. Esse é um fato importante, pois mesmo em uma situação que o modelo tenha parâmetros que o levem a uma situação endêmica, pode haver a erradicação da doença. Esse cenário não é possível de ser constatado usando o modelo SIR. Observa-se na simulação de Monte Carlo da Figura 2, comportamentos dinâmicos diversificados.

A Figura 4 ilustra a simulação de três valores diferentes para o parâmetro  $p$ , com o período de tempo igual a 40 unidades de tempo ( $T = 40$ ). Na situação em que não há vacinação ( $p = 0$ ) e para a vacinação de 50% dos indivíduos suscetíveis ( $p = 0,5$ ) não ocorre a erradicação da doença. Contudo, por meio da vacinação de 95% dos indivíduos suscetíveis ( $p = 0,95$ ) é alcançada a erradicação da doença ( $I = 0$ ). É importante ressaltar que o valor de  $p$  encontrado é válido para os pa-

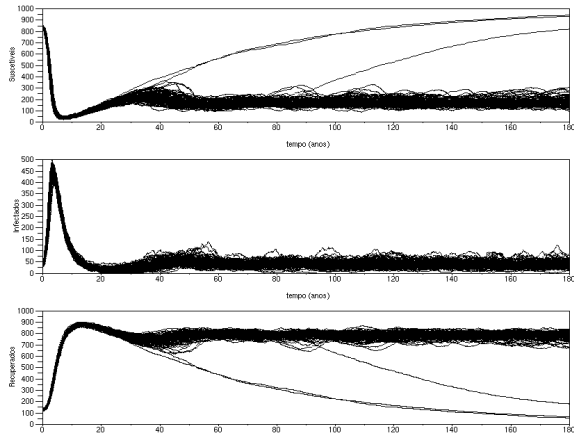


Figura 2: Simulação Monte Carlo do MBI. Os parâmetros utilizados foram:  $N = 1000$ ,  $\Delta t = 0,1$ ,  $\mu = 1/60$ ,  $\gamma = 1/3$ ,  $\beta_I = 0,20$ . Os gráficos representam o número de suscetíveis, de infectados e de recuperados ao longo do tempo, respectivamente.

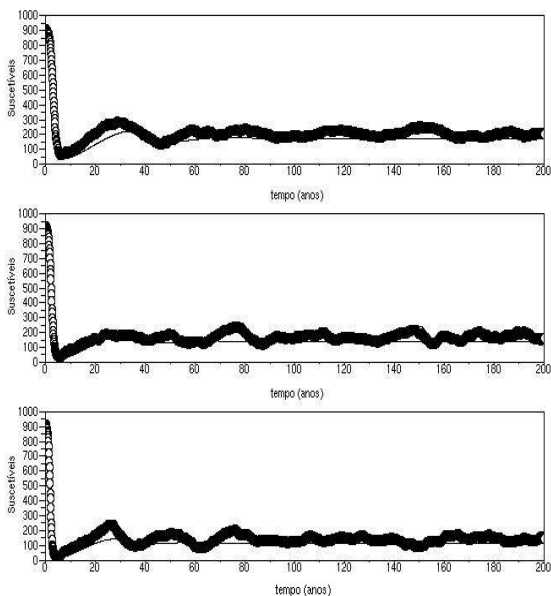


Figura 3: Comparação entre SIR (—) e MBI (o). Os parâmetros utilizados são:  $N = 1000$ ,  $\Delta t = 0,1$ ,  $\gamma = 1/3$ ,  $\mu = 1/60$ , (a)  $\beta = 2$ ,  $\beta_I = 0,2$ , (b)  $\beta = 2,5$ ,  $\beta_I = 0,25$ , (c)  $\beta = 3$ ,  $\beta_I = 0,3$ . Nos três gráficos apresenta-se o número de suscetíveis ao longo do tempo.

râmetros indicados. Para outros, é necessário um novo valor, a fim de erradicar a doença.

A Figura 5 mostra a situação de três valores diferentes para o período  $T$ . Nestes casos foram adotados os mesmos valores de  $\beta$ ,  $\mu$  e  $\gamma$  na simulação ilustrada pela Figura 4, e  $p$  que aqui será igual a 0,5. Foi visto que, ao vacinar 50% da população de indivíduos suscetíveis a cada 40 unidades de tempo ( $T = 40$ ) a doença não é erradicada, bem como para valores de  $T = 20$ . Entretanto, se a mesma porção do número de suscetíveis é va-

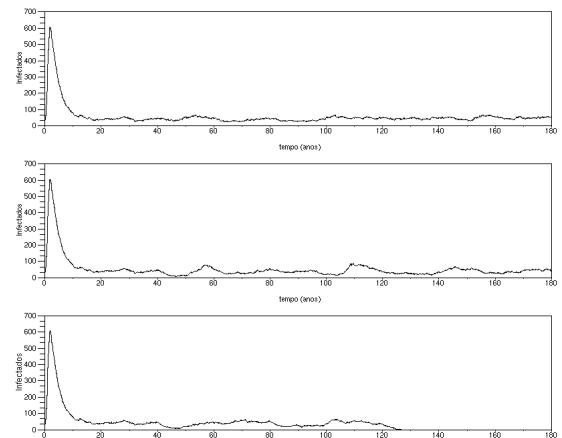


Figura 4: Variação do número de indivíduos vacinados. Os parâmetros utilizados são:  $N = 1000$ ,  $\Delta t = 0,1$ ,  $\gamma = 1/3$ ,  $\mu = 1/60$ ,  $\beta = 4,0$ ,  $T = 40$  unidades de tempo, (a)  $p = 0$ , (b)  $p = 0,5$  e (c)  $p = 0,95$ . Nos três gráficos apresenta-se o número de infectados ao longo do tempo.

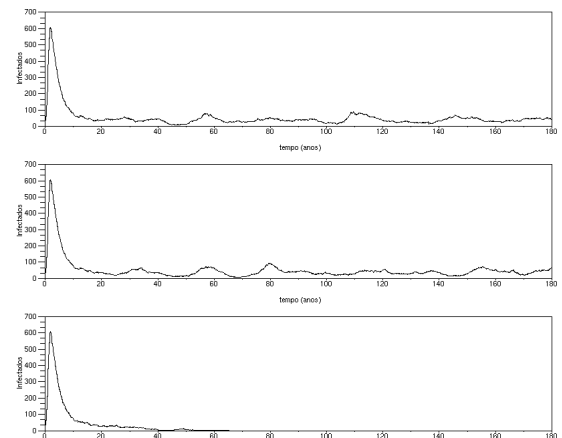


Figura 5: Variação do número de indivíduos vacinados. Os parâmetros utilizados são:  $N = 1000$ ,  $\Delta t = 0,1$ ,  $\gamma = 1/3$ ,  $\mu = 1/60$ ,  $\beta = 4,0$ ,  $p = 0,5$ , (a)  $T = 40$  unidades de tempo, (b)  $T = 20$  unidades de tempo e (c)  $T = 10$  unidades de tempo. Nos três gráficos apresenta-se o número de infectados ao longo do tempo.

cinada a cada 10 unidades de tempo ( $T = 10$ ) observa-se a erradicação dessa epidemia.

## 5 Conclusão

Este artigo apresenta uma abordagem estocástica para a modelagem de epidemias. A partir de premissas epidemiológicas, foi elaborado o controle por meio de vacinação pulsada para o Modelo Baseado em Indivíduos (MBI). Percebe-se a importância do número de indivíduos vacinados e do período de vacinação para determinar o controle da doença.

Diferentemente do modelo SIR que utiliza a

estratégia de compartimentos, o Modelo Baseado em Indivíduos considera cada indivíduo como uma entidade única e discreta que possui características que mudam ao longo do ciclo de vida, tal como idade, classe social, entre outras. Por isso, é possível realizar um controle *inteligente* por meio da vacinação pulsada. Assim, pode-se determinar o controle de uma doença a partir das características do indivíduo.

Acredita-se que um ponto importante neste trabalho seja a elaboração de uma metodologia que permita a análise de fenômenos associados a um número finito (possivelmente pequeno) de indivíduos, ao contrário da premissa de continuidade do modelo SIR, que implica, de fato, na premissa de um número aproximadamente infinito de indivíduos.

Um trabalho futuro será a determinação da relação entre o número de indivíduos vacinados  $p$  e o período de vacinação  $T$  do modelo proposto, a fim de diminuir custos e/ou tempo de erradicação. Um outro trabalho será, o controle *inteligente* a partir das características dos indivíduos.

### Referências

- Aguirre, L. A., Cojocar, L., Mazor, G., Anderson, R. M. e Danon, Y. L. (1993). Pulse mass measles vaccination across age cohorts, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **24**(90): 11698–11702.
- Anderson, R. M. e May, R. M. (1992). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford: Oxford University Press.
- Earn, D. J. D., Dushoff, J. e Levin, S. A. (2002). Ecology and evolution of the flu, *Trends in Ecology and Evolution* **17**(7): 334–340.
- Gamarra, J. G. P., Solé, R. V. e Alonso, D. (2001). Control, synchrony and the persistence of chaotic populations, *Chaos, Solitons and Fractals* **12**: 235–249.
- Grimm, V. (1999). Ten years of individual-based modelling in ecology: what have we learned and what could we learn in the future?, *Ecological Modelling* **115**(2-3): 129–148.
- Hethcote, H. W. (2000). The mathematics of infectious diseases, *SIAM Review* **42**(4): 599–653.
- Keeling, M. e Grenfell, B. (2000). Individual-based perspectives on R-0, *Journal of Theoretical Biology* **203**(1): 51–61.
- Keeling, M. J. e Grenfell, B. T. (1997). Disease extinction and community size: modeling the persistence of measles, *Science* **275**: 65–67.
- Keeling, M. J. e Grenfell, B. T. (2002). Understanding the persistence of measles: reconciling theory, simulation and observation, *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* **269**: 335–343.
- Keeling, M. J. e Rohani, P. (2002). Estimating spatial coupling in epidemiological systems: a mechanistic approach, *Ecology Letters* **5**(1): 20–29.
- Kermack, W. e McKendrick, A. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proceedings of the Royal Society of London Series A Mathematical and Physical Sciences* **A115**: 700–721.
- Lloyd, A. L. (2001). Realistic distributions of infectious periods in epidemic models: changing patterns of persistence and dynamics, *Theoretical Population Biology* **60**(1): 59–71.
- Martinez, W. L. e Martinez, A. R. (2002). *Computational Statistics Handbook with MATLAB*, Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC.
- Nepomuceno, E. G., Aguirre, L. A., Takahashi, R. H. C., Lamperti, R. D., Alvarenga, L. R. e Kurcbart, S. M. (2006). Modelagem de sistemas epidemiológicos por meio de modelos baseados em indivíduos, *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Automática*.
- Stone, L., Shulgin, B. e Agur, Z. (2000). Theoretical examination of the pulse vaccination policy in the SIR epidemic model, *Mathematical and Computer Modelling* **31**(4-5): 207–215.
- Xia, X. e Moog, C. H. (2003). Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models, *IEEE Transactions on Automatic Control* **48**(2): 330–336.
- Yang, H. M. (2005). Dinâmica populacional aplicada a bio-medicina, *4º Congresso Temático de Dinâmica, Controle e Aplicações*, pp. 1958–1992.
- Zhou, Y. C. e Liu, H. W. (2003). Stability of periodic solutions for an SIS model with pulse vaccination, *Mathematical and Computer Modelling* **38**(3-4): 299–308.