



STELLA OLÍVIA DA SILVA

**MODELAGEM DE PROPAGAÇÃO DA DENGUE COM
O USO DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS E MODELOS
TIPO SEIR**

LAVRAS - MG

2012

STELLA OLÍVIA DA SILVA

Modelagem de propagação da dengue com o uso de equações diferenciais e modelos tipo SEIR

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Sistemas, área de concentração em Modelagem de Sistemas Biológicos, para a obtenção do título de Mestre.

Dr. Sérgio Martins de Souza

Orientador

Dra. Iraziet da Cunha Charret

Coorientadora

LAVRAS - MG

2012

**Ficha Catalográfica Preparada pela Divisão de Processos Técnicos da
Biblioteca da UFLA**

Silva, Stella Olívia da.

Modelagem de propagação da dengue com o uso de equações
diferenciais e modelos tipo SEIR /Stella Olívia da Silva. – Lavras:
UFLA, 2012.

87 p.:il.

Dissertação(mestrado) – Universidade Federal de Lavras, 2012.

Orientador: Sérgio Martins de Souza.

Bibliografia.

1.Modelos matemáticos. 2.Métodos computacionais. 3.
Epidemia. I. Universidade Federal de Lavras. II. Título.

CDD - 620.00113

STELLA OLÍVIA DA SILVA

**MODELAGEM DE PROPAGAÇÃO DA DENGUE COM
O USO DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS E MODELOS
TIPO SEIR**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Sistemas, área de concentração em Modelagem de Sistemas Biológicos, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 09 de março de 2012.

Dra. Cláudia Codeço	FIOCRUZ
Dr. Fabiano Ribeiro	UFLA
Dra. Solange Gomes Faria Martins	UFLA
Dra. Iraziet Charret	UFLA

Sérgio Martins de Souza
Orientador

LAVRAS - MG

2012

À Iraziet,
por acreditar mais em mim
do que eu mesma,
DEDICO.

Everybody is a genius.

*But if you judge a fish by its ability to climb a tree,
it will live its whole life believing that it is stupid.*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu forças para não desistir.

À minha mãe e minhas irmãs, Renata e Patrícia, pelos exemplos, conselhos e broncas, que me fizeram sempre ter a consciência que devia seguir em frente.

Ao Franz pela paciência de cada dia, pelo ombro e pelo colo, que eu tanto precisei.

Aos meus amigos Samuel e Gabi que fizeram desses anos os mais alegres. Obrigada pelos cafés da tarde, pelas jantás, pizzas, Ig's, filmes e tudo mais que fizemos juntos para amenizar a saudade de casa e o desespero de um final de período.

À minha querida amiga Alline que mesmo de longe sempre soube estar presente.

À minha mais nova amiga Suzi que me ensinou muito sobre a vida e me fez ver que tudo o que acontece vale a pena.

À Carol, Rosana, Leila, ao Sylver, Crystian, e Renatto pelas dicas, brincadeiras e contribuições sempre muito importantes neste trabalho. Se tudo isso teve algo bom foi ter conhecido vocês.

Ao meu "orientador" Sérgio por aceitar esse cargo e me proporcionar um grande aprendizado.

À Iraziet pela paciência, conselhos e orientação. Se cheguei até aqui foi porque ela não desistiu de mim.

E a todos aqueles que de forma direta ou indireta participaram dessa minha caminhada o meu muito obrigada.

Foi difícil, mas valeu a pena!!!

RESUMO

Nos últimos anos, o estudo da propagação de doenças relevante no âmbito da saúde pública como a dengue, tem contado com a matemática como uma ferramenta importante para compreensão da sua dinâmica. A criação de modelos matemáticos ajudam a entender e, muitas vezes interferir, no curso de doenças como a Dengue. A Dengue é a doença infecciosa responsável por mais infecções e mortes em seres humanos do que qualquer outro vírus transmitido por artrópodes, e está presente em mais de 100 países ao redor do mundo, colocando mais de 2 bilhões de pessoas em risco de contrair a doença. É com o objetivo de estudar matematicamente o curso de uma epidemia de Dengue em uma população, que vários trabalhos são realizados a fim de entender a fundo o comportamento das populações humanas frente a uma epidemia. Matemática e procedimentos computacionais fornecem ferramentas poderosas no estudo de problemas em biologia populacional pois estes modelos fundamentam-se em hipóteses matemáticas que quantificam alguns aspectos biológicos da propagação de epidemias. Dessa forma, a aleatoriedade que existe nesses sistemas tem seus efeitos entendidos e podem ser controlados por meio de proposições de estratégias racionais. Este trabalho baseia-se no estudo da transmissão e propagação da dengue usando-se equações diferenciais ordinárias que compõem um modelo do tipo SEIR. Neste estudo observamos como a alteração no número de criadouros do mosquito da Dengue interfere no comportamento da dinâmica da doença, juntamente com o uso de substâncias químicas que auxiliam o controle do vetor, inseticidas e larvicidas. Para calcular a eficiência Σ desses controles, químico e mecânico, na redução da população de mosquitos, foi utilizada uma equação que leva em consideração as áreas abaixo das curvas dos gráficos, com o controle e sem a realização do controle. Assim podemos calcular a eficiência de determinado controle na diminuição de indivíduos na população desejada. Foi considerado também o surgimento de uma possível vacina que proteja a população do vírus da Dengue, propondo-se então campanhas de vacinação que possam garantir que a população humana não venha mais a contrair a doença. Com isso foi possível observar que a epidemia de dengue só será eliminada a partir do surgimento de uma vacina que imunize eficientemente a população humana, pois apenas o uso de controles que combatem o vetor não é suficiente. Mesmo nos casos em que os mosquitos infectados são eliminados do sistema, o vetor suscetível ainda está presente, e o surgimento de um indivíduo infectado faz com que a dengue reapareça na população humana.

Palavras-chave: dengue, modelos matemático, SEIR, epidemia.

ABSTRACT

In recent years, the study of the spread of diseases relevant to public health, such as dengue fever, has relied on mathematics as an important tool for the understanding of its dynamics. The creation of mathematical models helps to understand and often interfere in the course of these kinds of diseases. Dengue Fever is the infectious disease responsible for more infections and deaths in humans than any other virus transmitted by arthropods, and occurs in more than 100 countries around the world, putting more than 2 billion people in risk of contracting it. It's aiming to study mathematically the epidemic spread of dengue in a population that many studies are carried out in order to understand deeply the human population conduct face this epidemics. Mathematics and computational procedures provide powerful tools in the study of problems in population biology because these models are based on mathematical hypothesis that quantify some biological aspects of epidemic spread. Thus, the randomness that exists in these systems has its effects understood and can be controlled by propositions of rational strategies. This work is based on the study of dengue transmission and propagation using Ordinary Differential Equations that comprise a SEIR model. In this study, we observed how the alteration in the number of dengue mosquitoes breeding places affects the conduct of this disease dynamics, along with the use of chemical substances that help in the vector control, both insecticides and larvicides. To calculate the Σ efficiency of these controls, chemical and mechanical, in the reduction of mosquito populations, we used an equation that considers the areas under the graphics curves with and without the control. This way, we can calculate the efficiency of a certain control in the decrease of individuals in the desired population. We also considered the possible emergence of a vaccine that protects the population against dengue virus, proposing vaccination campaigns which ensure that the human population does not come to contract the disease anymore. This way, it was possible to observe that dengue epidemics will only be eliminated by the emergence of a vaccine that immunizes efficiently humans, because just the use of controls against the vector in not enough. Even in the situations in which all the infected mosquitoes are eliminated of the system, the susceptible vector is still present, and the appearance of an infected individual makes dengue reappear in human population.

Keywords: dengue fever, mathematical models, SEIR, epidemic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estágios de infecção por dengue em humanos.	19
Figura 2	Estágios da infecção do vírus da dengue em <i>Aedes aegypti</i>	20
Figura 3	Principal vetor da dengue, o <i>Aedes aegypti</i>	22
Figura 4	Estágios do desenvolvimento do mosquito <i>Aedes aegypti</i>	23
Figura 5	Esquema representando o modelo Suscetível - Infectado (SI). . .	35
Figura 6	Esquema do Modelo SIR com as respectivas taxas de natalidade (b), mortalidade (d), coeficiente de infecção (β) e a taxa de recuperação, (c).	38
Figura 7	Comparação do tamanho populacional do vetor da dengue sem e com a realização do controle mecânico - período mais favorável.	56
Figura 8	Comparação do tamanho populacional do vetor da dengue sem e com a realização do controle mecânico nos diferentes períodos do ano. Em (a) o controle foi realizado durante o período menos favorável; em (b) no período intermediário e em (c) ao longo de todo ano.	56
Figura 9	Mapa das áreas onde a população encontra-se em risco de contrair a dengue.	58
Figura 10	Crescimento Exponencial da População Humana.	59
Figura 11	Comparação do tamanho populacional do vetor da dengue sem e com a realização do controle mecânico. (a) controle realizado apenas no período mais favorável. (b) controle realizado no período desfavorável. (c) controle realizado no período intermediário.(d) controle realizado ao longo de todo o ano.	60
Figura 12	No gráfico acima o tamanho populacional de mosquitos infectados com e sem o controle mecânico (Período Intermediário). Abaixo a comparação dos dois casos para a população humana infectada.	61
Figura 13	Comparação do tamanho populacional de mosquitos após a aplicação do inseticida.(a) controle realizado apenas no período mais favorável. (b) controle realizado no período desfavorável. (c) controle realizado no período intermediário.(d) controle realizado ao longo de todo o ano.	62
Figura 14	Comparação do tamanho populacional de mosquitos após a aplicação do larvicida.(a) controle realizado apenas no período mais favorável. (b) controle realizado no período desfavorável. (c) controle realizado no período intermediário.(d) controle realizado ao longo de todo o ano.	63
Figura 15	Comparação do tamanho populacional de humanos infectados. . .	64

Figura 16	Comparação entre as diferentes aplicações dos controles químico e mecânico.	66
Figura 17	Comportamento do sistema frente a existência ou não da taxa de mortalidade pela doença μ_d	67
Figura 18	Comparação das diferentes durações da campanha de vacinação.	69
Figura 19	Diferentes taxas de eficiência para a vacina contra o vírus da dengue.	69
Figura 20	Comparação das populações de mosquitos (total e infectado) e humanos infectados com o uso do controle mecânico durante todo o ano com $\mu_h = 0.000045$	71
Figura 21	Comparação das populações de mosquitos (total e infectado) e humanos infectados com o uso do controle químico com $\mu_n = 0.000045$	72
Figura 22	Comparação das populações de mosquitos e humanos infectados com o reaparecimento de 10 indivíduos infectados.	73
Figura 23	Campanha de vacinação que imuniza 200 indivíduos por dia com diferentes períodos de duração.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Significado dos parâmetros e seus diferentes valores utilizados no modelo.	46
Tabela 2	Funções usadas nas simulações para representar a ação dos mecanismos de controle químico.	53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Dengue	15
2.1.1	A doença	15
2.1.2	O vetor	21
2.1.3	O vírus	24
2.1.4	O balanço da dengue no Brasil	28
2.2	Epidemiologia matemática	32
2.2.1	Modelo SI - suscetível e infectado	35
2.2.2	Modelo SIS - suscetível, infectado e suscetível	36
2.2.3	Modelo SIR - Suscetível, Infectado e Removido	37
3	MATERIAIS E MÉTODOS	42
3.1	Equações diferenciais	42
3.2	Análise numérica e método computacional	46
3.3	Controle mecânico	49
3.4	Controle químico	51
3.4.1	Construção das funções do controle químico	52
3.5	Eficiência	53
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
4.1	Dinâmica da população de mosquitos	55
4.2	População humana com crescimento exponencial	57
4.2.1	Uso do controle químico	61
4.2.2	Morte pela doença e campanha de vacinação	66
4.3	População humana sem crescimento exponencial	70
4.3.1	Campanha de vacinação	74
5	Conclusões	76
	REFERÊNCIAS	79

1 INTRODUÇÃO

Os modelos compartimentalizados baseados em sistemas de equações diferenciais estão sendo cada vez mais utilizados para estudar e entender a dinâmica de doenças infecciosas, muitas vezes transmitidas ao homem por meio de um vetor. O estudo de sua proliferação é a base da ciência conhecida como epidemiologia matemática, que nos permite conhecer esses sistemas e entender os seus efeitos, por meio da proposição de modelos que possam ajudar na criação de estratégias de controle dessas doenças (ANDERSON; MAY, 1992), como por exemplo a dengue.

No Brasil, a dengue é um dos maiores desafios da saúde pública, estando presente em todos os 27 estados da Federação. A Dengue no Brasil é responsável por cerca de 60% das notificações nas Américas, que na maioria das vezes, acontecem no primeiro semestre do ano, por serem os meses mais quentes (CÂMARA, 2007). A disseminação da doença foi reforçada após a 2^a Guerra Mundial devido ao rápido crescimento populacional, o que acelerou o processo de urbanização, aumentando a dispersão do vetor, o mosquito *Aedes aegypti*.

Segundo o Ministério da Saúde, até dia 1^o outubro de 2011 foram registrados um total de 721.546 casos de dengue no Brasil, sendo a Região Sudeste com o maior número de casos notificados 47,6%, tendo nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro os maiores representantes dessa porcentagem, com 113.204 e 155.771 casos respectivamente. Mas esse número pode ainda ser maior uma vez que em muitos casos a infecção apresenta-se assintomática e em muitos outros não são notificados aos órgãos responsáveis (KURANE; TAKASAKI, 2001).

Existem quatro sorotipos diferentes do vírus causador da Dengue, o que se torna um agravante (GUZMÁN; KOURI, 2002). Isto significa que um indivíduo infectado por um sorotipo pode, após um período de tempo, ser novamente

infectado por outro, resultando em casos de infecções secundárias (YANG; FERREIRA, 2008).

Neste trabalho, propomos estudar a dinâmica da transmissão do vírus da dengue e a interação entre as populações de humano e de vetor, utilizando um modelo compartimentalizado proposto por Yang e Ferreira (2008). Esse modelo que inclui as classes de suscetível, exposto, infectado e removido, conhecido como modelo tipo SEIR. Além disso propomos estudar como as estratégias de controle da população do *Aedes aegypti* interferem na manutenção e na permanência do vírus da Dengue.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dengue

2.1.1 A doença

A frase swahili "ki dengu pepo", de um idioma oficial do Quênia, pode ter sido a que deu origem ao termo dengue, pois foi usada para descrever um conjunto de sintomas que afetou os ingleses nos anos de 1927 e 1928.

A dengue foi trazida para o continente americano com a colonização no final do século 18, e tem sido reconhecida clinicamente por mais de 200 anos. Durante os séculos XVIII e XIX a propagação da doença foi lenta e não ocorria com frequência, tendo até 40 anos de intervalo interepidêmico (GUBLER, 2004). Esta situação mudou radicalmente durante e após a Segunda Guerra Mundial, quando o vírus da dengue foi espalhado por militares nas áreas do Pacífico. A disseminação da doença foi reforçada após a guerra pelo rápido crescimento populacional e a aceleração do processo de urbanização.

Com o surgimento da febre hemorrágica de dengue em 1954, o impacto da doença tornou-se mais pronunciado. Nas décadas de 1970 e 1980, a incidência de dengue hemorrágica subiu para mais de 250.000 casos por ano, e é agora a terceira principal causa de internação de crianças em algumas zonas do continente asiático (HALSTEAD, 1990).

A dengue é a arbovirose mais significativa no mundo em termos de morte e custo econômico, uma vez que os vírus causam mais infecções e morte em humanos do que qualquer outro vírus transmitido por artrópodes. Está presente em várias regiões tropicais ao redor do mundo, incluindo o sudeste da Ásia, a Índia, o Pacífico Ocidental, e a América do Sul (MORENS; FOLKERS; EAUCI, 2004),

fazendo com que o número de pessoas em risco de infecção chegue a casa dos bilhões (RICO-HESSE, 2007). Estima-se que 100 milhões de casos de dengue e até várias centenas de milhares de casos de dengue hemorrágica podem ocorrer a cada ano (GUBLER, 1998).

Acredita-se que ao longo dos próximos 50 anos, 2,5 bilhões de pessoas estejam em risco de contrair a infecção (GUBLER, 1998), e que juntamente com a dengue hemorrágica, serão responsáveis por mais de 20.000 morte/ano. O número exato de casos da doença é desconhecido porque grande parte dos casos não é notificado e envolvem quadros clínicos com poucos ou nenhum sintoma (KURANE; TAKASAKI, 2001).

A dengue é transmitida por pelo menos duas espécies de mosquitos, o *Aedes albopictus* e o *Aedes aegypti*, sendo as fêmeas responsáveis pela transmissão do vírus, já que os machos se alimentam somente da seiva das plantas. O *Aedes aegypti* é o principal vetor e os primeiros registros de *Aedes albopictus* no Brasil data do ano de 1986, nos Estados do Rio de Janeiro e Minas Gerais (MARTINS et al., 2006). Mesmo o *Aedes albopictus* tendo registro de ocorrência no Brasil (ALBUQUERQUE et al., 2000) e de estudos de laboratório demonstrarem a capacidade vetorial da desse mosquito, ele não é considerado transmissor de vírus do dengue no país (MILLER; BALLINGER, 1988).

Existem quatro sorotipos diferentes do vírus (DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4) (GUZMÁN; KOURI, 2002), o que pode resultar em infecções secundárias da doença, já que esses vírus apresentam baixa imunidade cruzada entre si (YANG; FERREIRA, 2008). Sorotipo refere-se a grupos de vírus causadores da dengue, sendo que cada um deles é determinado pela presença de um diferente antígeno.

Um indivíduo infectado com um sorotipo pode ser infectado por outro e

não há evidências de reinfecção com o mesmo sorotipo (VERONESI, 1991). Mas já foram diagnosticados casos de pessoas no Mato Grosso e Ceará, que apresentaram um quadro de contaminação de dois sorotipos do vírus ao mesmo tempo, a chamada coinfecção, e pesquisadores já identificaram que esse caso também é válido para a fêmea do mosquito.

A transmissão transovariana ou vertical é a transferência de vírus entre gerações sem que haja nenhum outro modo de transmissão envolvido. A primeira pode ocorrer quando os ovários da fêmea tornam-se infectados e o vírus é passado para os ovos ou quando os ovos eclodem e o vírus é mantido nos indivíduos até a fase adulta. Já na transmissão vertical, os ovos em maturação são infectados quando passam pelo oviduto (ROSEN, 1987). Uma grande variedade de flavivírus transmitidos por mosquitos apresentam transmissão vertical em natureza, incluindo os vírus que causam a dengue (GUBLER;KUNO;MARKOFF, 2007).

Mosquitos e humanos podem hospedar mais de um sorotipo simultaneamente e a transmissão vertical do vírus é possível tanto no hospedeiro quanto no vetor (THAVAR et al., 2006), mas a transmissão transovariana do vírus em mosquitos ocorre a uma frequência muito baixa e por isso sua persistência em meio urbano pode não depender desse fenômeno, uma vez que nesse ambiente a existência de hospedeiro infectado é muito mais frequente (ZEIDLER et al., 2008).

A maioria dos casos de dengue são assintomáticos, mas todos os quatro sorotipos do vírus podem causar quadros clínicos que vão desde leve, conhecida como dengue clássica, à febre hemorrágica da dengue que representa o quadro mais grave da doença.

Na dengue clássica os sintomas aparecem com 5 - 7 dias de infecção e são, febre, cefaléia, dor retro-orbital e manchas na pele, enquanto na febre hemorrágica da dengue surgem complicações hemorrágicas múltiplas, como a redução do nú-

mero de plaquetas, aumento da permeabilidade vascular e, possivelmente, sinais de insuficiência circulatória, levando à síndrome do choque da dengue (RICO-HESSE, 2007). Sem fluido apropriado para reposição, os pacientes afetados podem morrer dentro de 24 horas (WHO ¹).

Não se sabe exatamente como a virulência e fatores do hospedeiro contribuem para a gravidade da doença (YAUCH; SHRESTA, 2008), mas acredita-se que a interação dos sorotipos baseia-se na variação da virulência entre e dentro dos sorotipos da dengue, já que cada sorotipo apresenta uma extensa variação genética, o que pode determinar genótipos mais virulentos, sendo associados à manifestação mais grave da doença (HOLMES; BURCH, 2000).

Alguns autores acreditam que a maior gravidade da doença está associada a infecções secundárias por sorotipos diferentes (YANG, 2003), e estudos clínicos e virológicos evidenciaram uma maior correlação entre os casos de dengue hemorrágica ao sorotipo 2 quando este ocorria como "infecção secundária" (VERONESI, 1991) e mais especificamente os de origem no sudeste da Ásia parecem ser mais patogênicos do que os de origem Americana (MESSER et al., 2002).

Existem três hipóteses relatadas relacionadas ao risco de desenvolver a febre hemorrágica (GUBLER, 1998):

- *Teoria de Halstead.* Conhecida como hipótese da infecção secundária ou hipótese do aumento da resposta imunológica. Essa teoria diz que a resposta imunológica ao vírus da dengue é mais intensa em infecções secundárias, associando o risco de contrair febre hemorrágica à reinfecção por um sorotipo distinto.
- *Teoria de Rosen.* Esta hipótese afirma que os vírus da dengue variam e

¹World Health Organization - dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2^a ed. Geneva 1997.

mudam geneticamente como um resultado da seleção que ocorre durante a replicação viral em humanos e/ou mosquitos, o que permite que as novas cepas virais sejam mais virulentas, levando a formas mais severas da doença e também aumentando o potencial epidêmico da doença.

- *Teoria da multicausalidade.* Esta teoria foi proposta por autores cubanos. Ela alia o risco a fatores individuais como idade, sexo, raça, estado nutricional, dentre outros aos fatores virais como sorotipos circulantes e virulência das cepas e fatores epidemiológicos, como população suscetível, densidade de vetores, sequência de infecções, etc.

A manifestação dos sintomas perduram aproximadamente 7 dias, correspondendo ao período infeccioso (viremia), conforme mostra a Figura 1, quando o indivíduo humano infectado pode transmitir o vírus a um vetor suscetível. Depois disso, o indivíduo desenvolve uma imunidade específica contra aquele determinado sorotipo da doença (YANG, 2003).

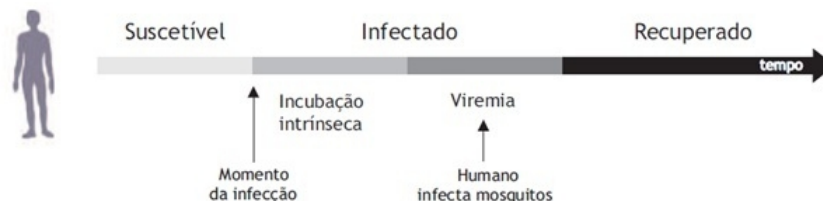


Figura 1 Estágios de infecção por dengue em humanos.

A dengue apresenta apenas um ciclo epidemiológico, que compreende o hospedeiro humano e o vetor, mosquito *Aedes aegypti* que é a espécie responsável pela transmissão da doença no Brasil. Esse ciclo ocorre da seguinte forma: as fêmeas do mosquito são infectadas durante a refeição de sangue de indivíduos humanos infectados e, após um período de tempo, chamado de período de incubação extrínseco, o mosquito transmite a infecção a um humano livre da doença, ao se

alimentar novamente de sangue (YANG; FERREIRA, 2008). O mosquito vetor se mantém infectado até a sua morte, podendo transmitir o vírus durante todo esse período (Figura 2).

O aumento da doença em todo o mundo pode ser atribuído a vários fatores mas é, em grande parte, o resultado de um aumento em populações humanas, urbanização crescente e diminuição do apoio a programas de controle de vetores (GUBLER, 2004).

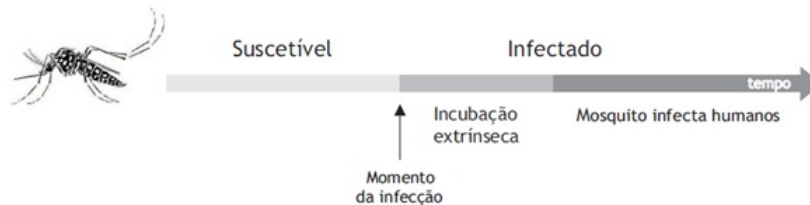


Figura 2 Estágios da infecção do vírus da dengue em *Aedes aegypti*.

Nos últimos tempos a relação entre fatores ambientais e a propagação da doença, tem recebido maior atenção a fim de instituir mecanismos de controle e prevenção da epidemia. Isso porque a prevenção contra a dengue é restrita a mecanismos de controle aplicados sobre o vetor, já que a imunização por meio vacinal ainda não está disponível. Os principais mecanismos de controle são baseados no controle do vetor, evitando a proliferação do mosquito, e estão relacionados ao conhecimento de alguns fatores ambientais, tais como, temperatura, umidade e chuvas, e a relação destes com o ciclo de vida do mosquito. O aumento no número de casos de dengue associados a uma maior precipitação se dá, provavelmente, devido ao aumento dos locais de criadouros de mosquitos durante a estação chuvosa (KOOPMAN et al., 1991).

2.1.2 O vetor

O *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) é originário da África, e foi descrito no Egito, onde ganhou seu nome específico (*Aedes aegypti*). Ele tem acompanhado o homem em sua permanente migração. É um importante vetor em saúde pública pois é o responsável pela transmissão de duas enfermidades relevantes a dengue e a febre amarela. O mosquito *Aedes aegypti* foi reconhecido como o vetor transmissor da febre amarela por C. J. Finlay, em 1881, em um livro com o título "Obras Completas", publicado pela Academia de Ciências de Cuba. Apenas em 1906, foram relatadas as primeiras evidências de que o mosquito também era o vetor de dengue.

É uma espécie de mosquito pequeno da família Culicidae, cujo corpo é escuro com marcas brancas bem evidentes, conforme pode-se ver na Figura (3) e, provavelmente, possui origem africana, pois nesse continente ocorre o maior número de espécies do gênero *Aedes*.

É encontrado, principalmente, no meio urbano e consegue depositar seus ovos em recipientes com pequenas quantidades de água e pobre em matéria orgânica. Os criadouros deste vetor podem ser encontrados em abundância nos ambientes urbanos, devido principalmente a problemas de urbanização, tais como: armazenamento de água em recipientes inadequados, falta de fiscalização apropriada em estabelecimentos e residências que armazenam pneus, vasos de plantas, assim como nos depósitos de lixo (ROSA-FREITAS et al., 2003).

As fêmeas podem colocar de 100 a 200 ovos em uma única ovoposição (CHOWELL; SANCHEZ, 2006) e uma vez eclodidos, esses ovos desenvolvem-se em larvas, que darão origem a pupas e, em seguida, a adultos alados (Figura 4). O período de vida do *Aedes aegypti* adulto dura, em média, de 30 a 40 dias. Caso não existam recipientes nas proximidades para ovipositar, a fêmea pode voar até três



Figura 3 Principal vetor da dengue, o *Aedes aegypti*.
Fonte: Ministério da Saúde

quilômetros em busca de um local adequado (HONÓRIO et al., 2003; CARBAJO; CURTO; SCHWEIGMANN, 2006;).

Na natureza nutrem-se de néctar de flores e suco de frutos, mas o repasto sanguíneo feito pelas fêmeas dos mosquitos é imprescindível para a maturação dos ovos. Em geral, as fêmeas de culicídeos fazem uma postura após cada repasto sanguíneo, entretanto o *Aedes aegypti* alimenta-se mais de uma vez entre duas oviposições sucessivas, o que aumenta a possibilidade do mosquito ingerir e transmitir o vírus (BARROS, 2008).

O clima afeta o ambiente onde o *A. aegypti* está presente, mas não é o único fator que caracteriza a sua existência (DE SOUZA, 2007), sendo encontrado predominantemente nas áreas tropicais e subtropicais nas zonas isotermais intermediadas a 20°C (GADELHA, 1985).

A temperatura tem influência, tanto direta como indiretamente, sobre os insetos, seja no seu desenvolvimento, seja na sua alimentação (SILVEIRA NETO et al., 1976). Os efeitos da temperatura sobre o ciclo de vida dos insetos podem ser utilizados para se entender a dinâmica populacional de vetores e, com isto,

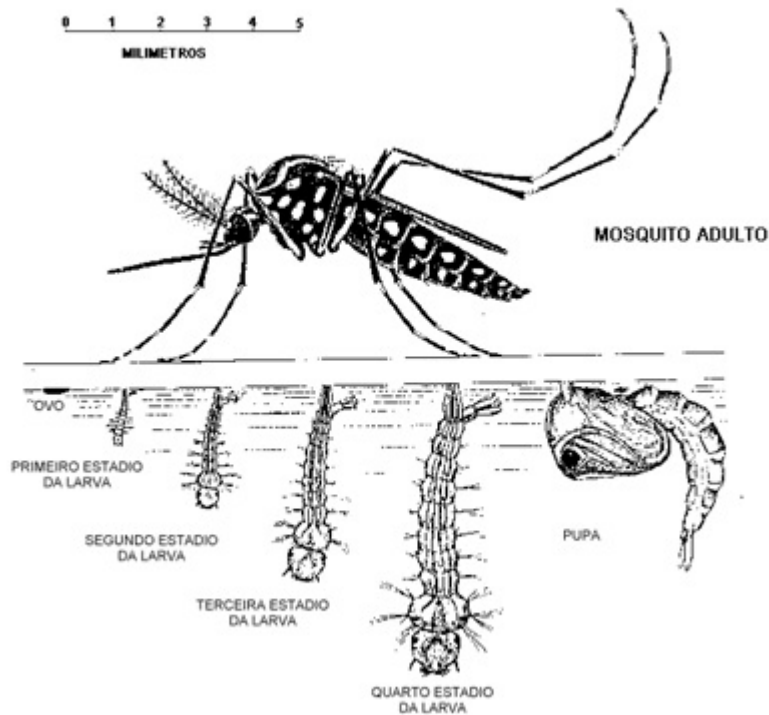


Figura 4 Estágios do desenvolvimento do mosquito *Aedes aegypti*.
 Fonte: Ministério da Saúde

desenvolver estratégias adequadas para o seu controle.

O *Aedes aegypti* é pouco resistente a baixas temperaturas, sendo este um fator limitante para o crescimento da população do mosquito, estando a amplitude de temperatura favorável ao ciclo de vida das populações de *Aedes aegypti* localizada entre 22°C e 30°C , e os extremos de 18°C e 34°C apresentam efeitos negativos sobre o desenvolvimento e a fecundidade do inseto (BESERRA et al., 2006). Devido a isso, a eliminação dos criadouros artificiais nos meses mais frios, pode ser uma forma de diminuição da população, o que deve ser considerado como uma das estratégias de controle.

O *A. albopictus* é também um vetor transmissor da dengue, bem como de

vários tipos de encefalite equina, e embora existam relatos em todos os estados brasileiros, o *Aedes albopictus* não foi responsável por surtos de dengue no País, mas a sua rápida adaptação ao ambiente urbano o torna um potencial vetor do vírus da dengue (MARTINS et al., 2006).

2.1.3 O vírus

Atualmente o combate à dengue está restrito à eliminação do vetor. O desenvolvimento de novos instrumentos de combate à dengue, como por exemplo, a criação de uma vacina, requer mais conhecimentos a cerca das características biológicas do vírus bem como a sua interação com os hospedeiros.

O vírus causador da dengue pertence ao gênero Flavivírus, que inclui um total de aproximadamente 70 espécies registradas pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (CITV). A maioria das espécies, cerca de 53, são chamadas de arbovírus uma vez que apresentam um ciclo biológico dependente de um artrópode como hospedeiro, como é o caso da dengue. (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007)

Os arbovírus multiplicam-se nos tecidos dos organismos dos artrópodes, que se infectam, tornando-se vetores depois de sugarem sangue de hospedeiros, em período de viremia.

Dentre essas 70 espécies, 40 estão associadas à infecção em humanos e são capazes de causar epidemias. No Brasil já foram encontrados o vírus rocio, encefalite de São Luís, vírus da Febre Amarela, esse último inclui o vírus selvagem e algumas linhagens (FIGUEIREDO, 2000), além dos quatro sorotipos responsáveis pela transmissão da dengue, dentre outros.

Os agentes causadores da dengue são esféricos com 40 – 50nm de diâmetro, e possuem envelope lipídico e RNA cadeia positiva. São compostos de apenas

uma sequência codificadora, que traduz uma única poliproteína, que é processada em outras 10 proteínas diferentes, sendo três proteínas estruturais (C, prM e E) e sete não-estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (CHAMBERS et al., 1990; YAU; SHRESTA, 2008).

A glicoproteína envelope E, é a mais importante pois é responsável pelas principais propriedades biológicas dos vírus, inclusive a ligação com o receptor e a indução neutralizadora de anticorpos, desempenhado um papel importante na virulência do vírus (GUBLER, 1997). Durante a entrada do vírus na célula, a proteína E sofre uma mudança conformacional irreversível após a exposição ao pH ácido do interior da célula (ALLISON et al., 1995), que só não é inativada devido à presença de um polipeptídeo, PRM, que a protege da inativação durante a maturação do vírus (REY et al., 1995).

Animais e seres humanos infectados desenvolvem anticorpos específicos para a proteína NS1, mas a função biológica dessa proteína ainda é desconhecida. Estudos recentes indicam que a NS1 tem um papel fundamental na replicação do RNA viral (MUYLAERT; GALLER; RICE, 1997).

Os sorotipos da dengue apresentam propriedades antigênicas distintas que caracterizam os quatro sorotipos existentes responsáveis pela transmissão da dengue. Segundo Gibbons e Vaughn (2002), o antígeno da dengue é mais encontrado no fígado e sistema reticuloendotelial e acredita-se que a sua replicação aconteça primariamente nos macrófagos e células dendríticas da pele.

Os estudos de sequenciamento dos nucleótidos permitiram a classificação dos vírus da dengue em diferentes genótipos conforme a sua sequência de nucleótidos. Rico-Hesse (1990) demonstrou a presença de cinco genótipos para os vírus da dengue 1 e dengue 2. Já dengue 3 foi classificada em quatro genótipos distintos, através do sequenciamento dos genes estruturais de 23 cepas geográfica e

cronologicamente distintas, e a dengue 4 foi classificada em dois genótipos pelo estudo do gene E completo de 19 cepas (CHUNGUE; CASSAR; DROUET, 1995; LANCIOTTI; GUBLER; TRENT, 1997).

A variabilidade genética do vírus da dengue é de extrema importância pois algumas cepas podem ser resistentes à proteção imunológica do indivíduo, podendo causar sintomas e um grau de infecção aumentados, sendo responsável pelo desencadeamento de surtos epidêmicos (HOLMES; BARTLEY; GARNET, 1998). Segundo Vaughn et al. (2000) e Yang (2003), infecções secundárias são mais predispostas a resultar em casos de febre hemorrágica, o que pode ser explicado pela teoria de ampliação dependente de anticorpo (Teoria de Halstead) (SULLIVAN, 2001).

No Brasil até 2007, eram encontrados três dos quatro sorotipos causadores da dengue - DENV1, DENV2 e DENV3 - (BRAGA; VALLE, 2007b). Em 2009 Costa et al. relataram a introdução do DENV4 na Cidade de Manaus, e em 2011 foi identificado o DENV4 no sudeste do país. O conhecimento dos sorotipos circulantes é fundamental, pois se sabe que alguns vírus causam manifestações clínicas mais severas. Indivíduos acometidos pelo DEN3 apresentam sintomas mais graves e com maiores chances de apresentar choque da dengue em relação aos indivíduos infectados com o sorotipo DENV2 (PASSOS et al., 2004).

No que diz respeito ao cenário mundial, nos últimos 30 anos, a cocirculação dos quatro sorotipos coincidiu com um aumento acentuado no número global de casos notificados de dengue e gerou quase um aumento de seis vezes no número de países que apresentaram dengue hemorrágica (MACKENZIE et al., 2004).

Uma forma de identificar o tipo de sorotipo circulante é através do uso de transcrição reversa seguida pela reação em cadeia polimerase (RT-PCR) que é capaz de detectar o vírus dentro do vetor, identificando mosquitos infectados e o seu

sorotipo (CHOW et al., 1998), se tornando uma alternativa para conhecer com antecedência e confiabilidade os níveis de disseminação do vírus e ajudando a determinar os locais para aplicar as políticas públicas de controle (COSTA; SANTOS; BARBOSA, 2009).

A observação de que os casos mais graves da doença ocorrem em uma minoria de pessoas infectadas sugere que fatores genéticos podem, em parte, afetar a evolução da doença. Outros estudos afirmam que grupos étnicos e tipo sanguíneo são fatores que afetam a resposta imune do hospedeiro (COFFEY et al., 2009). Um estudo de Kalayanarooj et al. (2007) relataram que crianças tailandesas com grupo sanguíneo AB tiveram mais probabilidade de desenvolver Febre Hemorrágica da dengue em infecção secundária comparadas às crianças com tipo sanguíneo O, A ou B.

O desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra os vírus da dengue é uma promessa da Organização Mundial da Saúde, mas os esforços para desenvolver as vacinas têm sido dificultado pela falta de um modelo animal apropriado. O padrão atual consiste em testes em primatas não humanos, que desenvolvem viremia e anticorpos neutralizantes, mas não apresentam os sintomas clínicos da doença. Estudos mostram que ratos podem ser úteis para o estudo da patogênese e um potencial candidato na criação de vacinas (JOHNSON; ROEHRIG, 1999).

Um estudo recente feito por Beckett et al. (2011), envolveu 22 adultos saudáveis para teste de uma vacina de DNA para o vírus da dengue. Na primeira fase do estudo, os ensaios clínicos foram realizados utilizando o sorotipo DEN-1 e o perfil de segurança da vacina foi aceitável em ambas as doses administradas no estudo, o que demonstrou uma reatividade favorável e segura para a primeira avaliação em humanos de uma vacina desse tipo contra o DEN-1, o que sugere um avanço no combate à dengue.

Mas apesar desses avanços é importante considerar os riscos à saúde humana, uma vez que não se sabe ao certo se a presença dos quatro tipos de cepas em uma única vacina é capaz de aumentar o risco do desenvolvimento de formas graves da doença (DA SILVA; RICHTMANN, 2006).

No Brasil, os pesquisadores da Universidade Estadual do Ceará, já conseguiram isolar uma proteína do vírus que é capaz de tornar o organismo imune aos quatro sorotipos de dengue. Nesse estudo foram utilizadas plantas de feijão-de-corda (*Vigna unguiculata*) para a replicação dessa proteína que foi injetada em camundongos que, a partir de aproximadamente sete dias, começaram a produzir anticorpos contra a doença. Ainda é necessário a realização de testes em seres humanos para confirmar a efetividade desse método no combate à dengue.

2.1.4 O balanço da dengue no Brasil

No Brasil, a dengue é um dos principais desafios de saúde pública e encontra-se hoje presente em todos os 27 estados da Federação, distribuída por 3.794 municípios, sendo responsável por cerca de 60% das notificações nas Américas.

Segundo o Programa Nacional de Controle da dengue (PNCD) do Ministério da Saúde do Brasil, quase 70% dos casos notificados da dengue no país concentram-se em municípios com mais de 50.000 habitantes que, em sua grande maioria, fazem parte de regiões metropolitanas ou são pólos de desenvolvimento econômico.

Os grandes centros urbanos, na maioria das vezes, são responsáveis pela dispersão do vetor e da doença para os municípios menores. Um estudo de Câmara et al. (2007), mostrou que a maioria das notificações dos casos de dengue acontece no primeiro semestre do ano, correspondente aos meses mais quentes.

O PNCD caracteriza as áreas do país de acordo com a taxa de incidência

da seguinte forma:

- áreas de baixa incidência: regiões, estados ou municípios com taxa de incidência menor que 100 casos por 100.000 habitantes;
- áreas de média incidência: regiões, estados ou municípios com taxa de incidência entre 100 e 300 casos por 100.000 habitantes;
- áreas de alta incidência: regiões, estados ou municípios com taxa de incidência maior que 300 casos por 100.000 habitantes.

No início da década de 80 a dengue voltou ao Brasil após 58 anos (OSANAI et al., 1983) e, desde então, se tem registros de casos da doença. Em 1981 - 1982 em Boa Vista (RR), em 1986 - 1987 no Rio de Janeiro (RJ), em 1986 em Alagoas e no Ceará, em 1987, nos estados de Pernambuco, Bahia, Minas Gerais e São Paulo, em 1990, no Mato Grosso do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro, em 1991, em Tocantins e, em 1992, no Estado de Mato Grosso (PONTES; RUFFINO-NETTO, 1994).

O DENV1 foi identificado no Brasil em 1987, tendo sua primeira aparição ocorrida no estado de São Paulo, o que levou ao primeiro surto epidêmico que apresentou incidências de 35,2 (1986) a 65,1 (1987) casos por 100 mil habitantes (BRAGA; VALLE, 2007b). Nove anos mais tarde foi detectado a presença do DENV2 e o sorotipo DENV3 teve sua aparição no país no ano 2000 (SANTOS et al., 2003). No verão de 2001, esse mesmo sorotipo foi encontrado no estado do Rio de Janeiro e também no Estado de Roraima, provavelmente em função do intenso trânsito de pessoas na fronteira entre Brasil e Venezuela (BRAGA; VALLE, 2007b) e desde então circula juntamente com os outros dois sorotipos em outros estados do Brasil o que aumenta o risco de novos casos de epidemia da doença.

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde, o Brasil foi o país que mais notificou casos de dengue nas Américas em 1996, tendo sido registrados 175 mil casos da doença, destes seis se agravaram para dengue hemorrágica com um caso de morte. Em 1998, 537 mil casos de dengue foram registrados em 24 estados, entre eles 98 casos de dengue hemorrágica (FERREIRA et al., 2006).

O pico epidêmico que ocorreu em 2002, foi devido ao aparecimento do DENV3, tendo sido registrados 794.219 mil casos, a maioria deles no Rio de Janeiro.

Segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005), em 2006 foram registrados 345.922 casos, sendo as regiões mais acometidas, o Sudeste (141.864) e o Nordeste (105.017 casos). Foram notificados 682 casos de Febre Hemorrágica da dengue e 76 óbitos. Mesmo com esse número alto de casos, houve um aumento dos registros no ano seguinte, tanto para os casos de dengue quanto para os registros de óbito pela doença. O sorotipo 3 do vírus da dengue predominou na grande maioria dos estados do Brasil entre 2002 e 2006.

Em 2007 foi registrado um aumento de 31% em relação ao ano anterior, sendo o mês de março aquele com maior número de notificações, 102.111 de novos casos. Segundo o portal da saúde do Governo Brasileiro ² em 2009, 529.237 casos da doença foram diagnosticados no cenário nacional.

No período entre 2007 e 2009, houve uma alteração no sorotipo predominante, com a substituição do DENV3 pelo DENV2. Essa alteração levou a ocorrência de epidemias em diversos estados do país. Nos meses de janeiro e fevereiro de 2010 já tinham sido registrados 108.640 e 21 mortes em todo o país, tendo o aumento das chuvas e da temperatura e a recirculação do sorotipo DENV1 após 15 anos, sido responsáveis pelo aumento do número de casos.

²<http://portal.saude.gov.br/portal/saude>

Um informe epidemiológico do Ministério da Saúde realizado até a 17ª semana de 2010, notificou 737.756 casos da doença e 321 óbitos, o que representa um aumento de 94% no número de mortes, em relação ao mesmo período de 2009. Ainda segundo o Ministério algumas variáveis podem explicar esse aumento no número de casos registrados no país, como o alto volume de chuvas, as altas temperaturas registradas e o reaparecimento do sorotipo viral DENV1, que circulou com maior intensidade no país na década de 90.

No dia 11 de novembro de 2010 o Ministério da Saúde notificou à imprensa que o número de mortes por dengue no Brasil praticamente dobrou em relação ao ano anterior e que até 16 de outubro, 592 pessoas morreram no país contra 298 em todo o ano anterior. Até novembro do mesmo ano, foram notificados 936.260 casos de dengue clássica no país e 14.342 foram classificados como graves.

Em 23 de março de 2011, a Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro confirmou os dois primeiros casos de dengue tipo 4, que até então tinha sido registrado apenas nos estados do Pará, Roraima e Amazonas. Nesse ano, até julho, foram registrados um total de 715.666 casos notificados de dengue no país, sendo a Região Sudeste com 338.307 (47% do total) a região com o maior número. Em relação aos óbitos foram notificados 1.102 óbitos suspeitos de dengue, sendo que 310 já foram confirmados.

Apenas oito estados do Brasil são responsáveis por 537.431 casos, o que representa aproximadamente 75% dos casos notificados no país: Rio de Janeiro, São Paulo, Amazonas, Ceará, Paraná, Minas Gerais, Espírito Santo e Bahia. Sendo que desses quase 540 mil, 63% estão concentrados na região sudeste.

Em relação ao sorotipo predominante, pode-se dizer que a maioria dos casos no país foram causados pelo sorotipo DENV1 o que pode caracterizar uma re-circulação desse sorotipo. Todos os outros tipos do vírus foram encontrados

no Brasil, sendo que o DENV4 já foi isolado em quase todas as regiões do país, com exceção da Centro-oeste e do Distrito Federal. Esse cenário alerta para a possibilidade de persistência da transmissão em níveis elevados no verão de 2012.

2.2 Epidemiologia matemática

Nos últimos cem anos, a matemática tem sido usada de forma cada vez mais intensa, para compreender e prever a propagação de doenças importantes no âmbito da saúde pública, tendo com base uma série de parâmetros responsáveis pelos mecanismos geradores dessas doenças que possibilitam o entendimento de sua transmissão. Um retrato abrangente da dinâmica da doença requer uma variedade de ferramentas matemáticas, desde a criação do modelo para a resolução de equações diferenciais até modelos para análise estatística. Seu estudo tem uma longa história, sendo observado pela primeira vez em um livro de aritmética escrito por Leonardo de Pisa em 1202, onde um exercício envolvia um modelo matemático para estudar a população de coelhos (MURRAY, 2002).

Desde então esta teoria tem desempenhado um papel fundamental no entendimento dos problemas básicos na área da biologia, ajudando a entender a dinâmica dos processos e a tomada de decisão. Isto certamente pode ser notado nos trabalhos de Gause (1934), Lotka (1925) e Volterra (1931) que foram fundamentais para o desenvolvimento dessa ciência (HASTING, 2008).

O primeiro trabalho conhecido de aplicação de matemática aos estudos da epidemiologia é de Daniel Bernoulli em 1760. Bernoulli usou um método matemático para avaliar a eficiência de políticas públicas no tratamento de varíola (YANG, 2001).

Em 1906, W. H. Hamer postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infecciosos. Hoje esse

postulado é conhecido como o princípio de ação das massas, e se tornou o mais importante conceito em epidemiologia matemática. Este conceito é traduzido pela ideia de que uma epidemia propagam-se em uma população de forma proporcional ao produto da densidade de indivíduos passíveis de contrair a doença e da densidade de indivíduos infectados, se eles estiverem homoganeamente distribuídos.

Um dos primeiros modelos de epidemiologia matemática foi feito por Ross (1911) e foi utilizado para o estudo da malária (BASÁÑEZ; RODRÍGUEZ, 2004). Macdonald (1957) trouxe um maior realismo biológico ao modelo de Ross, aumentando a precisão na interpretação e na obtenção dos parâmetros do modelo. Com isso teve-se a criação do modelo conhecido como modelo Ross-McDonald. Nesse modelo duas equações diferenciais representavam a dinâmica da doença sem considerar a estrutura etária das populações e o período de incubação.

Kermack e McKendrick também desenvolveram pesquisas importantes na área da epidemiologia matemática. Eles realizaram uma abordagem fundamental para a compreensão da dinâmica populacional de doenças (HASTING, 2008) estabelecendo um valor crítico de indivíduos suscetíveis para que uma epidemia ocorra, podendo entender matematicamente o curso de uma epidemia em uma população (KERMACK; MCKENDRICK, 1932).

Matemática e procedimentos computacionais fornecem ferramentas poderosas no estudo de problemas em biologia populacional e em ciência dos ecossistemas, fundamentando-se em hipóteses matemáticas que quantificam alguns aspectos biológicos da propagação de epidemias. Dessa forma, seus efeitos podem ser entendidos e controlados por meio de proposições de estratégias racionais. Este é o objetivo da chamada epidemiologia matemática (ANDERSON; MAY, 1992).

Entende-se como epidemiologia o ramo da ciência que estuda o processo das doenças em populações específicas, analisando quais fatores são determinan-

tes de sua ocorrência, propondo medidas de prevenção, controle ou erradicação. Alguns autores como Waldman (1998) consideram que a epidemiologia permite também a avaliação da eficiência desse controle no âmbito da saúde pública.

A epidemiologia matemática é fundamentada a partir de considerações a cerca dos fenômenos biológicos e sociais, que são transcritas sob forma de uma linguagem matemática, de modo que se possa "medir" os aspectos do fenômeno estudado (PAN; RIZZI, 2008), bem como propor medidas de prevenção contra uma epidemia futura, criando projetos de vacinação para impedir o espalhamento da doença, por exemplo.

O percurso de uma doença no âmbito individual é descrito entre o momento em que o indivíduo começa a manifestar os sintomas da doença até quando estes desaparecem. Já no que diz respeito à epidemiologia matemática é mais importante conhecer o tempo de infecciosidade, a distribuição da infecção, os contatos entre indivíduos infectados e suscetíveis e a propagação da infecção na população.

Doenças infecciosas podem ter casos em que os hospedeiros infectados, uma vez recuperados, voltem a ser suscetíveis a novas infecções ou podem tornar-se imunes. No primeiro caso, essas doenças são geralmente causadas por agentes bacterianos ou protozoários, como a malária por exemplo. Já no segundo caso, é uma característica de doenças de origem viral, como a dengue, e os indivíduos não adquirem novamente a doença pelo mesmo agente.

Por isso para o estudo das epidemias de doenças infecciosas, é útil dividir as populações de vetor e hospedeiro em algumas classes, de acordo com o seu estado frente a uma infecção. Dessa forma, temos vários tipos de modelos que diferem pelas classes de indivíduos que são consideradas.

O estudo da dinâmica da doença consiste então em entender como o nú-

mero de indivíduos de cada classe varia com o tempo. Matematicamente, essa variação é medida pela derivada com relação ao tempo, da função que descreve o tamanho de cada população. Desta forma, os modelos epidemiológicos podem ser representados por sistemas de equações diferenciais, que podem ser parciais ou ordinárias, dependendo se há ou não outras variáveis sendo consideradas, além do tempo.

2.2.1 Modelo SI - suscetível e infectado

Quando as doenças em questão não permitem a cura do indivíduo, como o HIV, o modelo mais utilizado é o do tipo SI. Nesses casos os indivíduos infectados não voltam a ser suscetíveis, não se recuperam da infecção e tão pouco adquirem imunidade, pois permanecem infectados ao longo de sua vida.

No caso da dengue, pode ser utilizado na modelagem da dinâmica da população de mosquitos que, uma vez infectados, tendem a permanecer infectados até o fim do seu ciclo de vida, que geralmente é curto.

Com base nas considerações anteriores, o modelo SI pode ser ilustrado pela Figura 5.

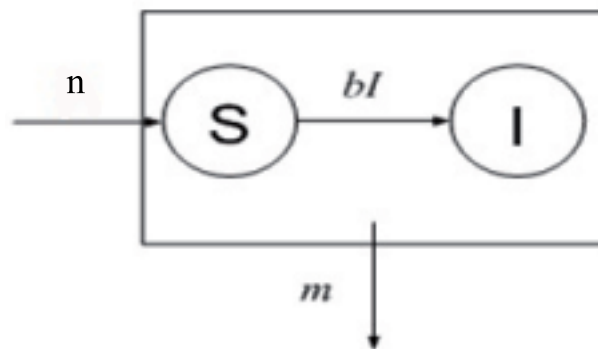


Figura 5 Esquema representando o modelo Suscetível - Infectado (SI).

Nesse esquema, b é a taxa de contato efetiva, ou seja, é a taxa *per capita* com que a doença é transmitida do indivíduo infectado ao indivíduo suscetível, seja ele vetor ou hospedeiro. N é o total da população: $N = S + I$. Temos ainda n como a taxa de natalidade e m a taxa de mortalidade, que são consideradas, na maioria dos casos, iguais para manter uma população de tamanho constante e dependentes do tempo. As equações do sistema 1 que representam esse modelo.

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}S &= -bSI + nN - mS \\ \frac{d}{dt}I &= bSI - mI\end{aligned}\quad (1)$$

2.2.2 Modelo SIS - suscetível, infectado e suscetível

Nesse caso o indivíduo passa um período de tempo infectado e, logo após, tornam-se novamente suscetível, já que a doença não confere imunidade.

Barros et al. (2008) apresentam um sistema de equações diferenciais que descreve o modelo SIS (2) para uma população total não constante, ou seja, com taxas de mortalidade e natalidade diferentes.

O sistema de equações que descreve o modelo é dado por:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}S &= -\beta SI + \gamma I + \mu N - \delta S \\ \frac{d}{dt}I &= \beta SI - \gamma I - \delta I\end{aligned}\quad (2)$$

Nas equações do sistema 2 S é a população de indivíduos suscetíveis, I é a população de indivíduos infectados, $N = S + I$ é a população total, β é a taxa de contato entre suscetíveis e infectados, μ é a taxa de natalidade, δ é a taxa de mortalidade, γ é a taxa de recuperação (γ^{-1} representa o período infeccioso).

Doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não

protege contra uma nova infecção, como a meningite meningocócica, e também as causadas por protozoários, como a malária e a doença do sono, geralmente são estudadas usando modelos tipo SIS.

Werkman et al. (2011) utilizaram um modelo estocástico SIS para investigar o efeito do contato, local e de longa distância, na propagação de doenças entre explorações de salmão em fazendas marinhas da Escócia. Nesse modelo a taxa de transmissão β foi definida como a probabilidade mensal de uma fazenda infectada contaminar uma suscetível. O modelo foi útil para demonstrar a importância de movimentos de longa distância na disseminação de patógenos, e os autores puderam concluir que é importante reduzir o número de movimentos de longa distância para reduzir a propagação da doença.

2.2.3 Modelo SIR - Suscetível, Infectado e Removido

O primeiro modelo SIR, que computa o número de indivíduos infectados em uma população fechada ao longo do tempo, foi proposto por W. O. Kermack e A. G. McKendric, em 1927, para estudar a disseminação de uma doença em uma população (SASSO; CHIMARA; MONTEIRO, 2004; PATHAK; MAITI; SAMANTA, 2010).

Para esse tipo de modelo temos, além das classes de suscetível e infectado, a classe de indivíduos recuperados, ou seja, aqueles que adquirem imunidade à doença (PAN; RIZZI, 2008), não sendo mais suscetíveis nem infectados. Dessa forma, os indivíduos que são infectados ou se recuperaram ou morreram, conforme pode-se ver na Figura 6, considerando assim que a cura confere imunidade e o indivíduo não mais se torna suscetível a uma nova infecção (MONTEIRO, 2002).

As equações diferenciais que representam um modelo do tipo SIR estão representadas pelo sistema de equações 3 onde β e c caracterizam a propagação da

doença, sem parte demográfica.

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - cI \\ \frac{dR}{dt} &= cI \end{aligned} \quad (3)$$

A interpretação deste modelo é simples. A população suscetível dos indivíduos diminui com sua interação com os infectantes, cujo número aumenta na mesma proporção. Por outro lado, a população de indivíduos infecciosos diminui uma vez que alguns indivíduos são curados, e assim preenchem a classe dos recuperados.

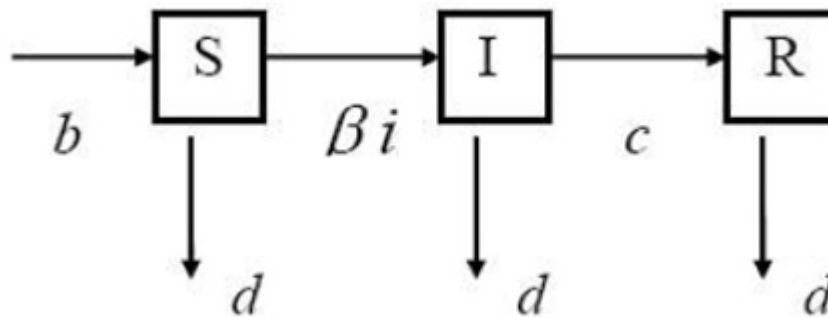


Figura 6 Esquema do Modelo SIR com as respectivas taxas de natalidade (b), mortalidade (d), coeficiente de infecção (β) e a taxa de recuperação, (c).

Nesse modelo o período de incubação para a doença é desprezível. Assim assume-se que um indivíduo que contrai a doença torna-se imediatamente infectado (MONTEIRO, 2002).

Os modelos epidemiológicos desse tipo tem como objetivo principal determinar se uma doença vai se espalhar ou não pela população. Para isso usamos informações sobre a reprodutividade basal, R_0 (Equação 4) (PEIXOTO; BARROS, 2004). O valor de R_0 é dependente dos parâmetros do modelo e refere-se ao número de casos secundários causados por um único indivíduo infectado introduzido numa população livre da doença.

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{c} \quad (4)$$

Se temos $R_0 > 1$, dizemos que um indivíduo infectado consegue gerar mais que um novo caso, disseminando a doença pela população. Por outro lado, se $R_0 < 1$ então teremos uma população livre da infecção (YANG, 2001).

O esforço de se controlar uma doença está estreitamente ligado aos valores da reprodutividade basal, e esse parâmetro tem o seu valor derivado do valor da força da infecção (PEIXOTO; BARROS, 2004). Para o modelo apresentado na equação 3, R_0 depende do tamanho da população inicial de suscetíveis, da taxa de contágio β e da taxa c com que as pessoas se recuperam (MONTERIO, 2002).

O comportamento dos modelos SIR é bastante afetado pela maneira pela qual a transmissão entre indivíduos infectados e suscetíveis é modelada. A maioria dos modelos de epidemiologia são baseados na lei de "ação de massas". Em química essa lei estabelece que a taxa de uma reação é proporcional ao produto das concentrações das moléculas por proporcionar uma maior chance dessas moléculas se encontrarem e reagirem. Dessa forma, podemos extrapolar essa lei e usa-lá em epidemiologia, considerando que quanto maior o número de indivíduos infectados na população maiores são as chances da transmissão ocorrer e conse-

quentemente, as interações das populações tornam-se o foco de atenção. Nesse caso assume-se que quando um indivíduo infectado entra em contato com um indivíduo suscetível a infecção é transmitida imediatamente. Dessa forma quanto maior o número de contatos suscetível-infectado maior será a contaminação pela doença.

Pathak et al. (2010) consideraram um modelo epidemiológico SIR que considerava a taxa de transmissão proporcional à fração de infecciosos na população total. Além disso os autores adicionaram ao modelo os termos α e β que representam os efeitos de outros mecanismos de contenção da doença (sociológicos e psicológicos). Eles descobriram que embora o número básico de reprodução R_0 não dependesse de β , simulações numéricas indicaram que quando uma doença era endêmica, o valor do estado estacionário de infectados diminuía com o aumento β . Isto implica que a propagação da doença diminui à medida que as ações de proteção social ou psicológica para a classe de infectados aumenta.

Nesse trabalho eles também concluíram que quando uma doença é endêmica, o I^* aumenta à medida que diminui α , o que sugere que se a consciência social sobre a doença diminui entre os suscetíveis, isso pode aumentar a taxa de infecção e de propagação e a doença será difundida mais rapidamente.

As doenças infecciosas que ocorrem com maior frequência na infância, como rubéola, sarampo e caxumba são exemplos de doenças que costumam ser modeladas por desse tipo de modelo (PAN; RIZZI, 2008).

Todos os modelos apresentados podem ainda acomodar, além das classes já conhecidas, a existência de uma categoria de indivíduos latentes ou expostos (E), isto é, indivíduos já infectados, mas não transmissores, situada entre a classe dos suscetíveis e a dos infecciosos (PAN; RIZZI, 2008).

Se a classe de indivíduos expostos for considerada podemos construir os

modelos SEI, SEIS e SEIR, sendo este último o mais utilizado no estudo da dinâmica da Dengue.

Como um exemplo de modelagem que leva em consideração a classe de indivíduos em fase de latência podemos citar o trabalho desenvolvido por Sun e Hsieh (2010) onde foi proposto um modelo SEIR com diferentes tamanhos para a população e para a estratégia de vacinação dos indivíduos suscetíveis. Nesse modelo os autores também levaram em conta a eficácia da vacina e investigaram a dinâmica global da redução proporcional do sistema e do modelo da população original, respectivamente, podendo correlacionar a dinâmica entre os dois casos. Os autores consideraram uma população aberta, ou seja, com migração e emigração e a taxa de efetividade da vacina, σ , podendo variar de zero a um. Quando essa taxa assumia o valor zero significava que a vacina não teve efeito nenhum sobre a população, já quando assumia o valor um, a vacina era considerada perfeitamente efetiva.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Equações diferenciais

As equações diferenciais (ED) começaram a ser estudadas por Isaac Newton e Gottfried W. Leibniz durante o século XVII. Newton desenvolveu cálculos e elucidou conceitos básicos da mecânica que forneceram a base para a aplicação das ED (BOYCE; DIPRIMA, 2006). Desde então as ED têm sido utilizadas para modelar inúmeros fenômenos, dentre eles os de crescimento populacional das espécies biológicas.

As ED são equações que envolvem a derivada de uma função apresentando a sua incógnita em forma de função e não apenas como uma variável (ANTON, 2000).

Neste tipo de abordagem, uma população é representada por variáveis de estado (densidade populacional) que podem ser pensadas como compartimentos, que aumentam e diminuem de nível conforme as regras definidas pelos sistemas de equações diferenciais que modelam as taxas de crescimento populacional (GIACOMINI, 2007).

Nesse trabalho utilizaremos um modelo composto por um sistema de 10 equações diferenciais proposto por Yang e Ferreira (2008) para estudar a dinâmica de propagação de apenas um sorotipo do vírus da dengue, tanto na população do vetor quanto na população humana. Esse sistema leva em consideração todos os estágios de desenvolvimento do vetor e os estágios de infecção da população humana, além de taxas efetivas de contato, mortalidade natural, uma taxa adicional de mortalidade do vetor gerada pelo uso de mecanismos de controle químico (inseticida e larvicida) e um termo que diminui a taxa a ovoposição do vetor, conhecida como capacidade de suporte ambiental C' .

O modelo compreende uma população estruturada, ou seja, dividida em classes. Para o caso dos mosquitos, essa divisão é relacionada tanto ao seu estágio de desenvolvimento quanto ao seu estado frente à infecção quando adulto. A estruturação da população faz com que cada classe tenha chances de sobrevivência e reprodução diferentes.

As fases de desenvolvimento do mosquito são representadas pelo conjunto de equações 5, dividido da seguinte maneira: ovo (E), larva (L), pupa (P) e adulto (W), sendo este último composto pela soma de três variáveis diferentes de acordo com o seu estágio de infecção, dadas por: suscetível (W_1), exposto (W_2) e infectado (W_3).

Uma população não cresce exageradamente sem controle pois o meio ambiente possui uma capacidade máxima de indivíduos de cada população que ele pode sustentar por uma variedade de recursos, conhecida como capacidade de suporte ambiental (GOTELLI, 2009).

O tamanho populacional do mosquito *Aedes aegypti* aumenta consideravelmente na estação chuvosa pois uma maior precipitação causa um aumento no número de recipientes com água parada, locais ideais para ovoposição (KOOPMAN et al., 1991). Dessa forma, podemos considerar que a capacidade de suporte ambiental está diretamente relacionada com a quantidade de locais disponíveis para a postura dos ovos, uma vez que outros recursos necessários para a manutenção da fase adulta como, alimento e abrigo, são abundantes.

A variável C' que aparece na equação de ovos representa a capacidade de suporte que limita o crescimento da população de mosquitos.

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}E(t) &= \phi\left[1 - \frac{E(t)}{C'}\right]W(t) - (\sigma_e + \mu_e)E(t) \\
\frac{d}{dt}L(t) &= \sigma_e E(t) - (\sigma_l + \mu_l + \mu'_l)L(t) \\
\frac{d}{dt}P(t) &= \sigma_l L(t) - (\sigma_p + \mu_p + \mu'_p)P(t) \\
\frac{d}{dt}W_1(t) &= \sigma_p P(t) - \left(\beta_w \frac{I(t)}{N} + \mu_w + \mu'_w\right)W_1(t) \\
\frac{d}{dt}W_2(t) &= \beta_w \frac{I(t)}{N} W_1(t) - (\gamma_w + \mu_w + \mu'_w)W_2(t) \\
\frac{d}{dt}W_3(t) &= \gamma_w W_2(t) - (\mu_w + \mu'_w)W_3(t)
\end{aligned} \tag{5}$$

Diferente do modelo original proposto por Yang e Ferreira (2008), que leva em conta uma população humana constante, nós consideramos uma população crescente e por isso dependente de N , que é o número total de indivíduos da população humana.

Para a população humana é levado em consideração os estágios de desenvolvimento da doença e uma população crescente, onde s representa a população de indivíduos suscetíveis, e de expostos, i de infectados e r de recuperados. As equações que descrevem o comportamento da população humana passam a ser representadas pelas equações descritas pelo conjunto de equações 6:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}s(t) &= \mu_n N - [\beta_h \frac{W_3(t)}{W(t)} + \mu_h] S(t) \\
\frac{d}{dt}e(t) &= \beta_h \frac{W_3(t)}{W(t)} S(t) - (\gamma_h + \mu_h) E(t) \\
\frac{d}{dt}i(t) &= \gamma_h E(t) - (\sigma_h + \mu_h) I(t) \\
\frac{d}{dt}r(t) &= \sigma_h I(t) - \mu_h R(t)
\end{aligned} \tag{6}$$

As taxas que compõe o modelo possuem valores diários de acordo com a Tabela 1 e foram retirados de Yang e Ferreira (2008). O ano foi dividido em três períodos, favorável (F), desfavorável (D) e intermediário (I), de acordo com as condições climáticas que favorecem o desenvolvimento do vetor, por isso algumas taxas possuem valores diferentes para cada período do ano e na tabela estão apresentadas nessa ordem.

Tabela 1 Significado dos parâmetros e seus diferentes valores utilizados no modelo.

Parâmetro	Símbolo	Valor/dia
Ovoposição	ϕ	1
Ovo \rightarrow Larva(F)	σ_e	0.33
Ovo \rightarrow Larva(D)	σ_e	0.3
Ovo \rightarrow Larva(I)	σ_e	0.2
Larva \rightarrow Pupa(F)	σ_l	0.14
Larva \rightarrow Pupa(D)	σ_l	0.125
Larva \rightarrow Pupa(I)	σ_l	0.066
Pupa \rightarrow Alado(F)	σ_p	0.346
Pupa \rightarrow Alado(D)	σ_p	0.323
Pupa \rightarrow Alado(I)	σ_p	0.0.091
Mortalidade de Ovo	μ_e	0.05
Mortalidade de Larva	μ_l	0.05
Mortalidade de Pupa	μ_p	0.0167
Mortalidade Mosquito Alado(F)	$\mu_w(F)$	0.042
Mortalidade Mosquito Alado(D)	$\mu_w(D)$	0.04
Mortalidade Mosquito Alado(I)	$\mu_w(I)$	0.059
Mortalidade - Larvicida	μ_l'	0
Mortalidade - "Pupicida"	μ_p'	0
Mortalidade - Inseticida	μ_w'	0
Transmissão Mosquito - Humano	β_w	0.75
Transmissão Humano - Mosquito	β_h	0.375
Mosquito exposto \rightarrow infectado	γ_w	0.2
Humano exposto \rightarrow infectado	γ_h	0.1
Humano Infectado \rightarrow Removido	σ_h	0.143
Mortalidade Humanos	μ_h	0.000042
Natalidade Humanos	μ_n	0.00042

3.2 Análise numérica e método computacional

Como já foi dito, as equações diferenciais são compostas por uma função $f(t, y)$ e suas derivadas. Quando é possível encontrar uma outra função $\phi(t)$ que satisfaça f para todo t dizemos que essa equação diferencial apresenta solução, mas os métodos utilizados para encontrar tais soluções não são aplicáveis a uma

grande quantidade de ED, ou por não existir uma solução possível ou por simplesmente ser muito difícil de resolver.

Os conjuntos de equações 5 e 6 compõe o modelo em estudo neste trabalho, são representantes dessas EDs sem solução analítica, nesse caso por se tratar de equações não-lineares. No entanto se faz necessário a resolução dessas equações para que possamos entender o comportamento dos sistemas e, conseqüentemente, da dinâmica da dengue.

Nessa caso é necessário utilizar outros métodos para a resolução das EDs, como os métodos de aproximação numérica. Um método mais antigo e simples de se resolver ED foi desenvolvido por Euler (le-se 'Oiler') em 1768 e é conhecido como método da reta tangente ou, simplesmente, método de Euler. Esse método consiste basicamente em aproximar as curvas-soluções das equações diferenciais por retas tangentes a certos pontos dessa curva (BOYCE; DIPRIMA, 2006).

Isso só é possível se o intervalo de aproximação da reta tangente for relativamente pequeno, de forma que sua inclinação não seja muito diferente do valor da curva no ponto inicial. Dessa forma se o intervalo anterior estiver muito próximo do seu seguinte, poderemos encontrar a solução real aproximada pela equação geral (equação 7). A equação 7 faz com que os sistemas passem a ser tratados como a forma discretizada das equações diferenciais, já que agora tratamos os valores ponto-a-ponto.

$$y_{n+1} = y_n + y_n(t_{n+1} - t_n) \quad (7)$$

Sendo $n = 0, 1, 2, \dots$ e $(t_{n+1} - t_n)$ é considerado uniforme sendo denominado como 'passo' e representado, na maioria das vezes, pela letra h . O passo h

é definido a grosso modo, como sendo o tamanho da partição entre um intervalo e outro para encontrar a melhor aproximação da função. Por exemplo, se definirmos o valor de $h = 0.1$ iremos calcular 10 valores entre o intervalo 0 e 1, a fim de ter um valor mais próximo da função no ponto $t = 1$. Assim, quanto menor o valor de h mais próximo estaremos do valor real da função. Por outro lado iremos realizar um maior número de cálculos para encontrá-lo.

O método de Euler é um método simples e facilmente resolvido por um computador e de fácil implementação em linguagem de programação. As formas discretizadas dos sistemas 5 e 6 estão representas pelos sistemas 8 e 9 e foram resolvidas utilizando a linguagem de programação C++. A análise gráfica foi realizada por meio do software XmGrace³.

Para a população de Mosquitos:

$$\begin{aligned}
 E_{t+1} &= \phi \left[1 - \frac{E_t}{C'} \right] W_t h - (\sigma_e + \mu_e) E_t h + E_t & (8) \\
 L_{t+1} &= \sigma_e E_t h - (\sigma_l + \mu_l + \mu'_l) L_t h + L_t \\
 P_{t+1} &= \sigma_l L_t h - (\sigma_p + \mu_p + \mu'_p) P_t h + P_t \\
 W_{1,t+1} &= \sigma_p P_t h - \left(\beta_w \frac{I_t}{N} + \mu_w + \mu'_w \right) W_{1,t} h + W_{1,t} \\
 W_{2,t+1} &= \beta_w \frac{I_t}{N} W_{1,t} - (\gamma_w + \mu_w + \mu'_w) W_{2,t} h + W_{2,t} \\
 W_{3,t+1} &= \gamma_w W_{2,t} h - (\mu_w + \mu'_w) W_{3,t} h + W_{3,t}
 \end{aligned}$$

³<http://plasma-gate.weizmann.ac.il/Grace/>

Para população de Humanos:

$$\begin{aligned}
 s_{t+1} &= \mu_h N h - [\beta_h \frac{W_{3,t}}{W_t} h + \mu_h] S_t h + S_t & (9) \\
 e_{t+1} &= \beta_h \frac{W_{3,t}}{W_t} S_t h - (\gamma_h + \mu_h) E_t h + E_t \\
 i_{t+1} &= \gamma_h E_t h - (\sigma_h + \mu_h) I_t h + I_t \\
 r_{t+1} &= \sigma_h I_t h - m u_h R_t h + R_t
 \end{aligned}$$

Neste trabalho consideramos $h = 0.01$ e um tempo de simulação igual a 7.200 dias (20 anos). O ano aqui possui 360 dias, já que é levando em consideração que todos os meses possuem 30 dias assim, serão feitos 720 mil cálculos para completar todos os anos da simulação. Além disso o ano foi dividido em três períodos de acordo com as condições climáticas de cada um, dessa forma cada período é composto de quatro meses:

- Período Favorável: dezembro, janeiro, fevereiro e março.
- Período Desfavorável: abril, maio, junho e julho.
- Período Intermediário: julho, agosto, setembro e outubro.

As simulações iniciam-se em dezembro e os 120 dias de cada período são relativos a 120 mil passos, uma vez que um passo é igual a 0.01 e representa um tempo de 15 minutos.

3.3 Controle mecânico

Em 1838, quase quarenta anos pós o trabalho de Malthus, Verhulst apresentou em seu trabalho "Notice sur la loi que la population suite dans son accrois-

sement" a equação logística do crescimento.

A capacidade de suporte ambiental é representada na equação de ovos (E do conjunto de equações 5) pela variável C' , e é interpretada como sendo o espaço físico disponível para a postura dos ovos do vetor. Dessa forma uma maneira de tentar controlar o crescimento da população de mosquitos é diminuindo essa capacidade, pela eliminação desses criadouros, removidos de forma mecânica em diferentes épocas do ano.

Para representar essa retirada iremos considerar C' como sendo uma função que depende de uma variável aleatória C_i , que representa a efetividade do controle realizado em determinado instante. Essa função pode ser vista na equação 10.

$$C' = C_i C_{fixo} \quad (10)$$

C_{fixo} representa a capacidade de suporte dos recipientes levando em consideração que não exista nenhum tipo de controle, e varia de acordo com a época do ano e possui valores escolhidos arbitrariamente. O período mais favorável para o desenvolvimento do vetor, devido às altas temperaturas e ao grande índice de chuva (CÂMARA, 2007; KOOPMAN et al., 1991) estipulamos $C_{fixo} = 700$ para esse período.

Já os meses desfavoráveis para o desenvolvimento do *Aedes aegypti* possuem capacidade de suporte $C_{fixo} = 300$. Para os meses considerados intermediários atribuímos uma capacidade de suporte $C_{fixo} = 500$ para esse período.

A variável aleatória C_i adquire valores de acordo com a relação mostrada em 11 e são obtidos por meio de um sorteio aleatório próprio da linguagem de programação. Esse sorteio estabelece a porcentagem de criadouros que é reti-

rada do sistema, representando o esforço envolvido em uma possível campanha de erradicação do mosquito. Quando C_i recebe valores próximos a zero, temos um C' muito pequeno, indicando poucos locais para a ovoposição. Em contrapartida, quando esse valor é próximo de um, a capacidade de suporte permanece praticamente inalterada, o que significa que não houve redução dos criadouros do mosquito.

$$0 < C' \leq 1 \quad (11)$$

3.4 Controle químico.

O controle de insetos é uma prática muito antiga. Tem-se registro de seu uso na China há mais de 2.000 anos, basicamente direcionada à eliminação de pragas agrícolas. Quando surgiram os primeiros relatos de que os insetos podiam também transmitir doenças ao homem, o combate aos vetores começou a ficar ainda mais intenso, devido à dificuldade da criação de vacinas que imunizem a população.

O controle dos vetores inclui vigilância, redução dos criadouros, controle biológico e o controle químico, realizado, principalmente, usando inseticidas que atacam diretamente o vetor transmissor da doença.

Os inseticidas podem ser constituídos de substâncias orgânicas ou inorgânicas, e é uma das metodologias mais adotadas no controle de vetores em Saúde Pública. O primeiro inseticida de propriedade residual, foi o DDT que significa dicloro-difenil-tricloroetano, desenvolvido durante a Segunda Guerra Mundial, que podia permanecer ativo contra os insetos por vários meses.

Como a utilização de inseticidas é uma ferramenta complementar às ações

de redução dos vetores, adicionamos ao modelo esse tipo de controle para avaliar a sua influência no combate às epidemias de dengue. Para representa esse controle, foram criadas funções com decaimento exponencial que representam a ação e a durabilidade do inseticida e do larvicida (controle químico) no ambiente.

Essas funções possuem valores diferentes para cada período do ano e foram adicionadas nas primeiras semanas de cada mês do período de simulação, tendo a duração de 15 dias no ambiente, sendo que no primeiro dia tem seu valor máximo e no último o menor valor que ela pode adquirir.

3.4.1 Construção das funções do controle químico

Para a construção das funções, foi definido um valor máximo para ambos os controles, larvicida e inseticida, quando $t = 0$. Dessa forma dizemos que o controle possui maior eficiência no momento em que é aplicado reduzindo seu efeito ao longo do tempo, sendo que por convenção, permanece durante 15 dias no ambiente.

Para representar a redução na eficiência do controle é necessária a utilização de um outro parâmetro que acompanha a variável tempo, que representa a velocidade de decaimento das substâncias na natureza. Essa variável é representada nas funções pela letra k . Para isso utilizamos a equação 12, que é a forma discretizada da equação exponencial.

$$\frac{\mu'_{x,j}}{\mu'_{x,0}} = e^{-kj} \quad (12)$$

Onde x pode ser w ou l dependendo do compartimento em que é adicionado, sendo w para inseticida e l para larvicida.

Aplicando-se a função logaritmo em ambos os lados da equação 12, temos:

$$\ln\left(\frac{\mu'_{x,j}}{\mu'_{x,0}}\right) = -kj \quad (13)$$

Para a construção das funções é necessário encontrar dois parâmetros para esta equação, k e $\mu'_{x,0}$. Iremos considerar que tanto o larvicida quanto o inseticida deixam 10% de resíduo na natureza, com isso temos que $\mu'_t = 0.1$, para $t \rightarrow \infty$.

Para cada período do ano temos um valor diferente para $\mu'_{x,0}$ e substituindo esses valores dos parâmetros na equação 13 encontramos um valor de k para cada período do ano e para cada controle, larvicida e inseticida. Dessa forma as funções utilizadas para representar o controle químico estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 Funções usadas nas simulações para representar a ação dos mecanismos de controle químico.

	Favorável	Desfavorável	Intermediário
Larvicida $\mu'_{l,j}$	$0.810e^{-0.00139j}$	$0.884e^{-0.00145j}$	$0.825e^{-0.00141j}$
Inseticida $\mu'_{w,j}$	$0.958e^{-0.00151j}$	$0.941e^{-0.00149j}$	$0.960e^{-0.00151j}$

3.5 Eficiência

No estudo de dinâmicas de doenças infecciosas é indispensável a construção de gráficos para demonstrar o comportamento das populações ao longo do tempo. Os primeiros estudos sobre o cálculo de áreas sob os gráficos foram realizados por Arquimedes ainda no século III aC., quando este criou o método da exaustão para encontrar a área de regiões limitadas por curvas ou parábolas. Depois disso, já no século XVII os estudos avançaram e os pesquisadores descobriram que poderiam calcular áreas apenas invertendo a diferenciação de funções (ANTON, 2000).

Para as figuras geométricas simples, como retângulo ou triângulo, podemos calcular a área usando fórmulas já definidas, mas esse processo torna-se mais complicado quanto mais curvilíneas forem as linhas da figura. Dessa forma é necessário se valer de regras mais complexas como o método do retângulo ou da antiderivada, chamada integral. No cálculo, a integral de uma função é usada para determinar a área sob a curva de gráficos, dentre outras utilizações.

Neste trabalho a área abaixo dos gráficos representa a quantidade de indivíduos naquele determinado instante. Assim, se calcularmos a diferença entre duas curvas em um mesmo intervalo de tempo saberemos o quão efetivo foi o controle realizado naquele período.

A eficiência (Σ) dos controles na redução da população de mosquitos foi definida com:

$$\Sigma = (1 - (\frac{A_c}{A_s}))100 \quad (14)$$

Em que A_c é a área abaixo da curva dos gráficos com o controle e A_s a área abaixo da curva onde o controle não foi realizado.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Dinâmica da população de mosquitos

Na primeira parte do trabalho, consideramos apenas a população de mosquitos sem a interação com a população humana. Dessa forma utilizamos apenas as equações apresentadas no sistema 5 nas simulações a fim de avaliar como o sistema está se comportando frente às mudanças da capacidade de suporte, e assim entender a influência do controle mecânico no tamanho populacional do vetor.

Como não existe uma vacina específica para o vírus da dengue, o mecanismo de controle fica restrito ao controle manual do vetor, seja ele feito pela eliminação direta do mosquito adulto ou mesmo pela redução dos seus criadouros. A fêmea do *Aedes aegypti* deposita seus ovos em locais que contenham água parada para proporcionar o desenvolvimento da fase imatura do vetor. Dessa forma quando os criadouros são removidos do sistema é de se esperar que haja uma diminuição no tamanho populacional do vetor e, conseqüentemente, nos casos de dengue.

Para testar o impacto do controle mecânico na população de mosquitos adultos a diminuição da capacidade de suporte foi feita de forma periódica, a fim de abranger todos os três períodos do ano em termos de temperatura e precipitação. Também foi realizada uma simulação em que o controle foi contínuo ao longo de todo o ano aumentando ainda mais o esforço na eliminação dos criadouros.

Na Figura 7 pode-se ver a comparação do tamanho populacional dos mosquitos *Aedes aegypti* quando o controle é realizado apenas no período mais favorável para o desenvolvimento do vetor (meses mais quentes), com a situação sem nenhum controle.

Já a Figura 8 mostra a comparação com outros períodos do ano. Nesses

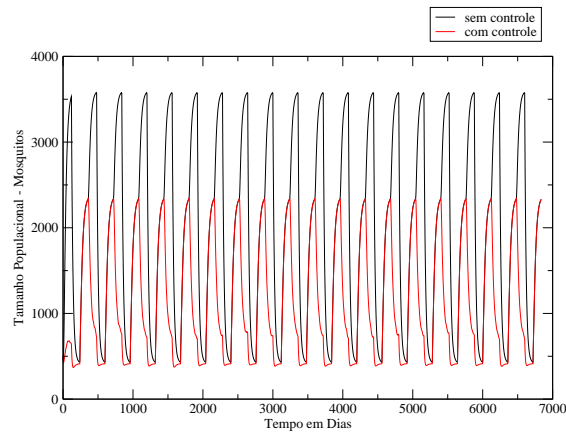


Figura 7 Comparação do tamanho populacional do vetor da dengue sem e com a realização do controle mecânico - período mais favorável.

casos são mostrados apenas os primeiros 600 dias da simulação, uma vez que o comportamento repete-se ao longo dos 20 anos em que a simulação foi realizada.

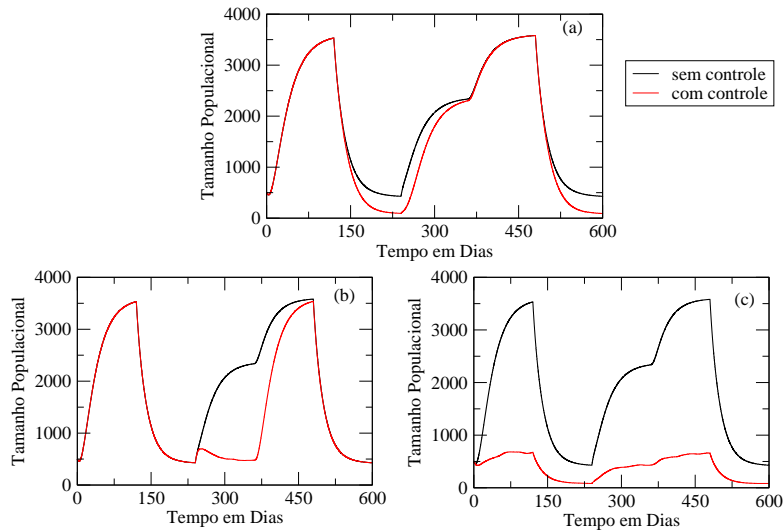


Figura 8 Comparação do tamanho populacional do vetor da dengue sem e com a realização do controle mecânico nos diferentes períodos do ano. Em (a) o controle foi realizado durante o período menos favorável; em (b) no período intermediário e em (c) ao longo de todo ano.

Com os resultados observados nas Figuras 7 e 8 pudemos notar que a di-

minuição dos criadouros do *Aedes aegypti* tem influência direta na diminuição do tamanho populacional do mosquito adulto. Podemos dizer que o controle mecânico é eficiente na diminuição da população, podendo ser uma estratégia importante no combate à dengue, sendo mais eficiente quanto maior o esforço, nesse caso representado pelo tempo de realização do controle.

Mesmo havendo uma diminuição no tamanho populacional do vetor em todos os casos analisados, notamos que quando esse controle é realizado constantemente, o impacto sobre a população é maior, o que indica que uma campanha que vise diminuir os índices populacionais do mosquito deve ser mantida ao longo de todo o ano, uma vez que o mosquito *Aedes aegypti* pode ser encontrado em qualquer uma das estações, como foi mostrado no trabalho de Tariq et al. (2011). Além disso, o controle mecânico só é eficiente mediante à conscientização da população humana para identificar e eliminar os focos da dengue em suas próprias residências (LUZ et al., 2009).

Com a diminuição do número de criadouros e a redução no tamanho da população é de se esperar que os índices de infecção por dengue na população humana se tornem baixos. Devido a isso é necessário considerar a presença da população humana, o que resulta em uma interação vetor-hospedeiro, a fim de avaliar como essa interação pode afetar o comportamento do sistema.

4.2 População humana com crescimento exponencial

A dengue foi inicialmente descrita na década de 50 no território Asiático (BRICKS, 2004) e atualmente é reconhecida em mais de 100 países ao longo de todo o mundo, incluindo os países do continente africano, como pode ser visto na Figura 9.

Nesses continentes a taxa de crescimento da população humana e a den-

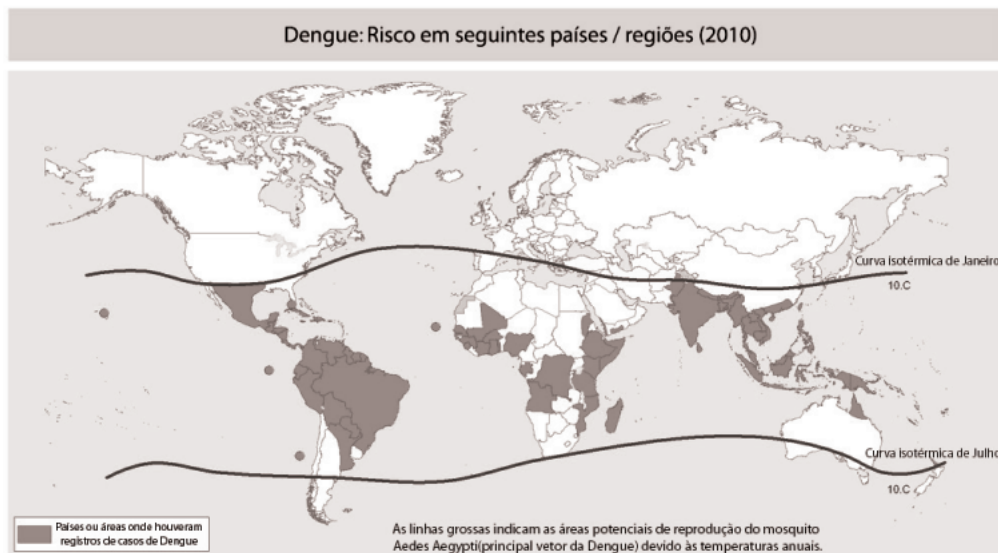


Figura 9 Mapa das áreas onde a população encontra-se em risco de contrair a dengue.
Fonte: World Health Organization 2010.

idade demográfica são consideradas muito altas. De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), mais de 70% da população mundial vivem em países subdesenvolvidos. A Ásia possui uma população de 4,1 bilhões de habitantes e a África com 1,031 bilhão de habitantes ambas com um índice de crescimento populacional alto, podendo ser caracterizado como um crescimento populacional exponencial. Como nesses continentes há a presença do vírus da dengue e a população humana cresce de forma desenfreada, provavelmente será mais difícil a eliminação do vírus usando medidas simples de controle do vetor.

Com a presença da população humana e, conseqüentemente, do vírus no sistema, passaremos a ter as classes de infectados, tanto para humanos quanto para o vetor. Para a população humana crescer exponencialmente utilizamos uma taxa de natalidade (μ_n) igual a 0.00042, que é 10 vezes maior que a taxa de mortalidade. A Figura 10 mostra o crescimento exponencial da população humana com o uso

desses valores para as taxas de natalidade e mortalidade.

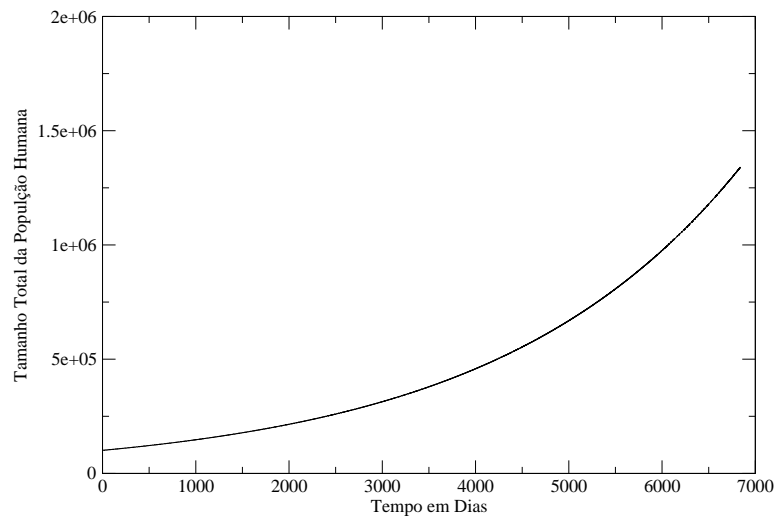


Figura 10 Crescimento Exponencial da População Humana.

O controle mecânico foi realizado da mesma maneira, mas agora a análise também é feita nas populações que contêm o vírus. A Figura 11 mostra os gráficos de cada controle quando comparados a uma situação em que não exista nenhum tipo de eliminação mecânica dos criadouros.

Da mesma forma de quando não havia interação com a população humana, o controle realizado ao longo de todo o ano foi mais eficiente na eliminação dos mosquitos infectados com o vírus da dengue. Mas quando o controle é realizado apenas em um dos períodos, podemos perceber um aumento do número de humanos infectados no período, mesmo havendo uma diminuição do número de vetores infectados como mostra a Figura 12.

Na Figura 12 o controle foi realizado apenas no período considerado intermediário para o desenvolvimento dos insetos, que nessa simulação compreende os

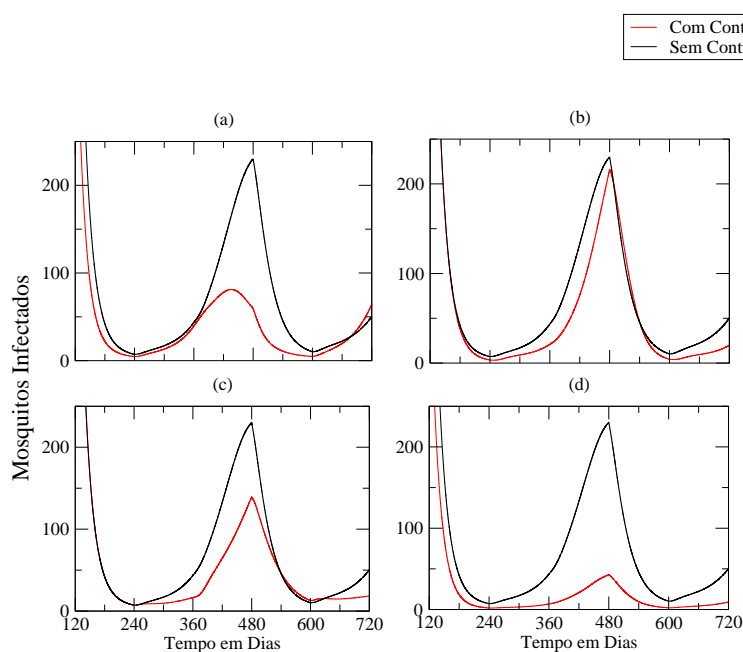


Figura 11 Comparação do tamanho populacional do vetor da dengue sem e com a realização do controle mecânico. (a) controle realizado apenas no período mais favorável. (b) controle realizado no período desfavorável. (c) controle realizado no período intermediário. (d) controle realizado ao longo de todo o ano.

meses de agosto, setembro, outubro e novembro. Podemos perceber que nesse intervalo de tempo, compreendido entre 240 e 360 dias, o número de casos da doença aumentou quando comparado à simulação em que não existia controle mecânico mas, que no período seguinte (compreendido entre 360 a 480 dias) esse número foi menor. Essa variação no número de casos se dá porque a interferência do controle mecânico tem seus reflexos observados no período após a intervenção, uma vez que esse tipo de controle elimina as fases aquáticas do mosquito não tendo nenhuma influência no mosquito adulto, que é o responsável pela disseminação do vírus naquele período.

Dessa forma podemos notar que mesmo sendo eficiente no combate ao vetor da dengue e realizado ao longo de todo o ano, o controle do mosquito *Aedes*

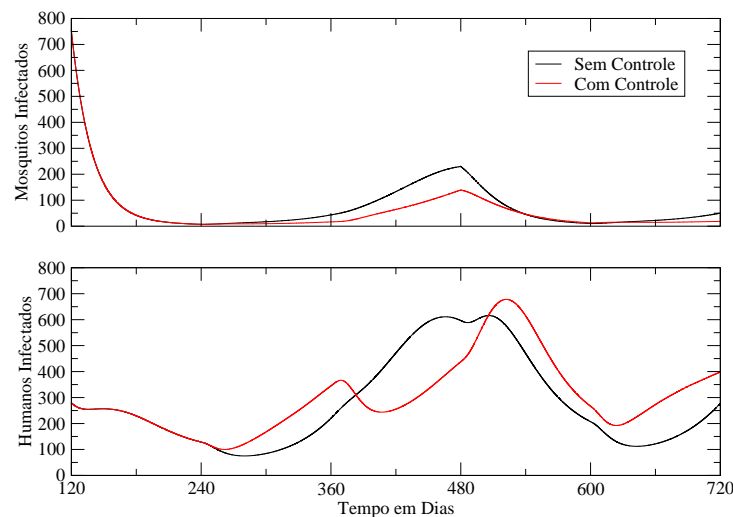


Figura 12 No gráfico acima o tamanho populacional de mosquitos infectados com e sem o controle mecânico (Período Intermediário). Abaixo a comparação dos dois casos para a população humana infectada.

aegypti apenas pela utilização do controle mecânico não é suficiente para eliminar o vírus da população humana, sendo necessário o uso de outro tipo de controle, como a utilização de inseticida e larvicida, na tentativa de exterminar a doença do sistema.

4.2.1 Uso do controle químico

Segundo Christophers (1960), tanto a larva quanto o mosquito adulto são sensíveis aos efeitos das substâncias químicas aplicadas no meio em que vivem, sendo mortos quando em contato com tais substâncias. Além disso existem ainda os repelentes que são substâncias que podem apenas proteger os humanos contra as picadas dos mosquitos, não eliminando o adulto do sistema, mas impedindo a proliferação do vírus da dengue. Devido a isso, incluímos ao modelo inicial as equações que representam a ação de inseticida e larvicida mostradas na Tabela 2 de acordo com cada período do ano, a fim de avaliar se o impacto dessas substâncias

é capaz de controlar a epidemia de dengue. Agora a estratégia inclui os dois tipos de controle do vetor da dengue, químico e mecânico.

A fim de avaliar o impacto dos diferentes tipos de controle químico foram realizadas simulações que consideraram apenas um tipo de controle de cada vez. A Figura 13 mostra a situação em que apenas o controle com inseticida é aplicado. Podemos perceber que nesse caso o uso do inseticida não foi eficiente na eliminação da população de mosquitos, sendo que quando a aplicação foi feita ao longo de todo o ano (Gráfico 'd') o impacto na população total foi maior. No entanto esse controle teve apenas 21% de eficiência.

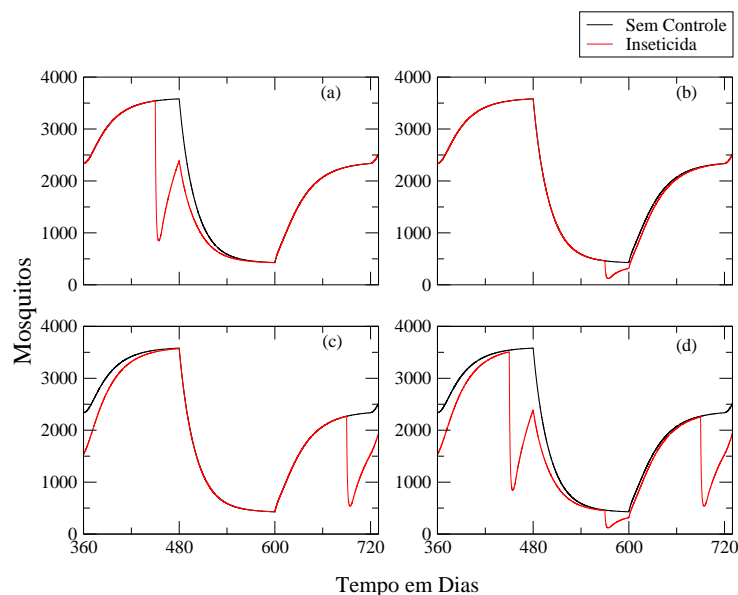


Figura 13 Comparação do tamanho populacional de mosquitos após a aplicação do inseticida. (a) controle realizado apenas no período mais favorável. (b) controle realizado no período desfavorável. (c) controle realizado no período intermediário. (d) controle realizado ao longo de todo o ano.

Já a Figura 14 leva em consideração apenas a aplicação do larvicida e nesse caso notamos que não houve diferença significativa no comportamento das populações, o que indica que esse controle não é viável na tentativa da eliminação

do mosquito *Aedes aegypti*, pois teve uma eficiência de apenas aproximadamente 5%. É importante considerar que esse resultado está relacionado com um suposto larvicida que dura 15 dias no ambiente. Não foram levados em conta substâncias que possuem um tempo de duração maior.

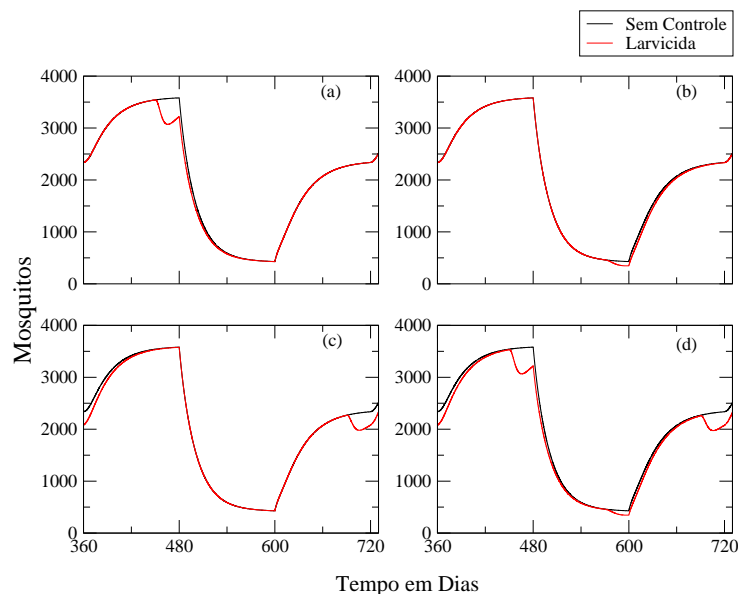


Figura 14 Comparação do tamanho populacional de mosquitos após a aplicação do larvicida. (a) controle realizado apenas no período mais favorável. (b) controle realizado no período desfavorável. (c) controle realizado no período intermediário. (d) controle realizado ao longo de todo o ano.

Segundo Gratz (1991), o controle realizado por meio de larvicida ajuda na redução da abundância do mosquito, mas o intervalo de tempo entre sua aplicação e o seu impacto sobre a população de mosquitos adultos é muito alto, fazendo com que esta intervenção não seja apropriada para conter uma epidemia de dengue. Quando é necessário uma redução rápida do número de mosquitos adultos, aplicação de inseticida pode ser a intervenção mais adequada, pois alcança um resultado mais imediato.

A Figura 15 mostra o efeito que o controle químico teve na população de

humanos infectados. Mesmo havendo diferença entre os casos do Gráficos 15, não houve diferença no que diz respeito à eficiência entre as situações de aplicação do controle químico nessa população, pois mesmo com a diminuição do número de indivíduos em um determinado tempo, esse número eleva-se no tempo seguinte o que gera uma eficiência do controle menor que 1%. Isso pode indicar que a densidade de mosquitos infectados não interfere na permanência do vírus no sistema, bastando que exista um tamanho crítico da população que garanta a sustentação do vírus. Em um estudo de Camâra et al. (2007), a maioria dos municípios estudados apresentaram um índice vetorial abaixo do valor necessário para que o risco de epidemia seja considerado, e mesmo assim esses municípios encontravam-se em um quadro de epidemia de dengue.

Esse resultado também foi encontrado por Teixeira et al. (2002), em que a incidência de infecção foi alta mesmo em áreas com baixo número de criadouros positivos de mosquito da dengue. Medeiros et al. (2011) também concluíram que pequenos criadouros com focos do mosquito em alguns bairros podem garantir a presença do vírus da dengue em todos os outros bairros da cidade.

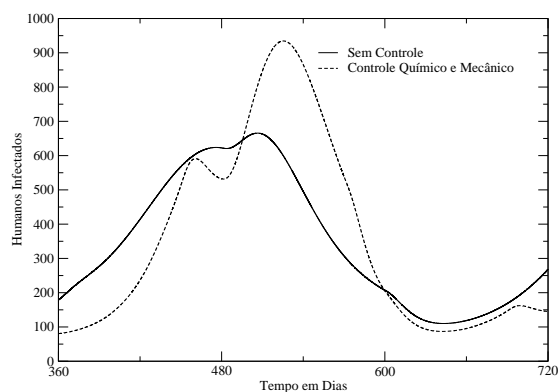


Figura 15 Comparação do tamanho populacional de humanos infectados.

O controle feito por meio de substâncias químicas por um período de tempo muito longo, como o realizado no caso mostrado nas Figuras 13d e 14d,

deve ser analisado com cautela pois a utilização contínua de substâncias químicas pode provocar o aparecimento de populações resistentes, através do surgimento de mutações, o que pode ocasionar problemas para o controle de vetores, levando em alguns casos a um possível reaparecimento das doenças transmitidas por esses vetores (BRAGA; VALLE, 2007a). Além disso, segundo a Nota Técnica nº 109/2010 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), é importante considerar que não existem inseticidas próprios para a utilização em saúde pública, sendo todos os produtos utilizados desenvolvidos especificamente para a agricultura.

Como o uso do larvicida e do inseticida separadamente não foi eficiente para diminuir a população de mosquitos adultos, foi considerada uma situação em que as duas substâncias químicas foram aplicadas simultaneamente. Nesse caso além da utilização do controle químico, inseticida e larvicida, o controle mecânico também foi utilizado, a fim de verificar a influência desses controles na redução da população de mosquitos quando utilizados ao mesmo tempo.

A Figura 16 mostra a comparação do uso das diferentes estratégias de controle para a eliminação do vetor. Quando o uso dos controles químico e mecânico foi comparado com a situação em que nenhum controle havia sido realizado, esse apresentou uma $\Sigma \approx 86\%$. Já quando comparado a situação onde apenas o controle mecânico foi realizada o valor da eficiência caiu para $\approx 26\%$, mostrando que o controle mecânico é muito mais eficiente na eliminação da população de mosquitos do que o controle químico, mesmo quando aplicado ao longo de todo o ano.

Mesmo com a utilização dos dois tipos de controle, químico e mecânico, não foi possível eliminar a dengue do sistema, deixando a população humana ainda em risco de contrair a doença. Dessa forma para combater efetivamente a dengue é necessário a criação de uma vacina que imunize as pessoas e impeça a disse-

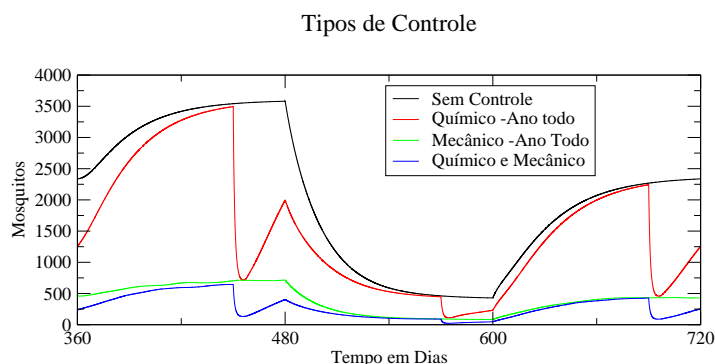


Figura 16 Comparação entre as diferentes aplicações dos controles químico e mecânico.

minação do vírus entre a população suscetível. Estudos mostram que vários tipos de vacina vem sendo testados há muito tempo (BRICKS, 2004), o que proporcionou um avanço significativo no processo de criação de uma vacina efetiva contra a dengue.

4.2.2 Morte pela doença e campanha de vacinação

Nas simulações anteriores não era considerado o fato de que as pessoas podem morrer pelas complicações da doença, sendo que os representantes dessa classe ou se curavam ou permaneciam doentes. A dengue, principalmente na sua forma mais grave, a hemorrágica, causa um grande número de vítimas podendo chegar a uma letalidade superior a 20% (BRICKS, 2004). Para adequar corretamente o modelo à realidade, acrescentamos a taxa de morte pela doença μ_d ao compartimento de humanos infectados (equação 15). No Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde do ano de 2007, a dengue apresentou letalidade de 4%, valor que foi utilizado como parâmetro da nova taxa adicionada ao sistema: $\mu_d = 0.04$.

$$\frac{d}{dt}I(t) = \gamma_h E(t) - (\sigma_h + \mu_h + \mu_d)I(t) \quad (15)$$

A adição desse novo fator não teve um impacto quantitativo nos surtos epidemiológicos da doença, mas fez com que esses surtos surgissem mais tarde no tempo, como pode ser visto na Figura 17. Nesse caso, como manteremos nosso tempo de análise fixo em 50 anos, é importante manter a variável μ_d no sistema pois ela pode ser fundamental na eliminação da epidemia para um tempo determinado. Esse tempo de simulação é maior que das simulações anteriores, pois uma campanha torna-se eficaz após um tempo grande de aplicação.

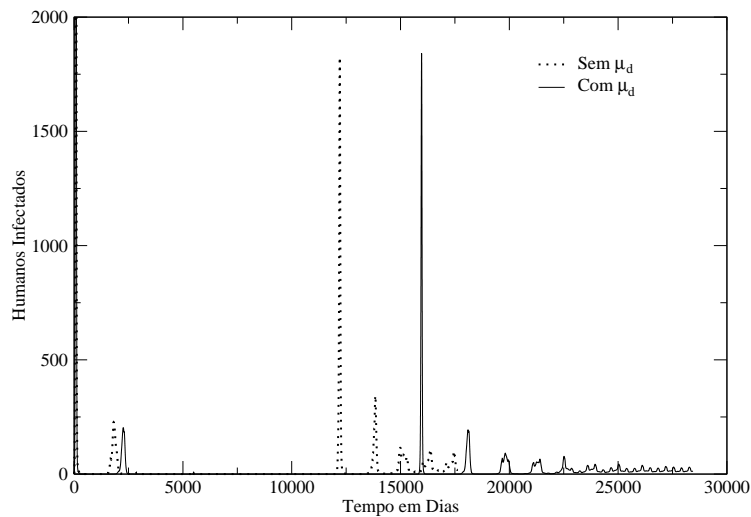


Figura 17 Comportamento do sistema frente a existência ou não da taxa de mortalidade pela doença μ_d .

Como observado nas seções anteriores, os controles químico e mecânico não foram capazes de eliminar o vírus da dengue da população humana, mantendo um número alto de indivíduos infectados. Dessa forma, a única maneira é através do surgimento de uma vacina que imunize a população e elimine de vez o vírus do

sistema. Para simular uma suposta campanha de vacinação, uma fração, proporcional a uma taxa de vacinação $\nu = 0.2$ de indivíduos, é retirada do compartimento de suscetíveis (equação 16) e adicionada diretamente no compartimento de recuperados (equação 17). Sabe-se ainda que as vacinas licenciadas pelos órgãos da saúde não são 100% efetivas e alguma parcela dos indivíduos vacinados pode contrair a doença.

Devido a esse fato, a eficiência da vacina também foi considerada e representada pela variável ξ , garantindo que nem todos os vacinados se tornem imunes à doença. Assim quando $\xi = 0$ significa que a vacina não foi efetiva e nenhuma pessoa tornou-se imune à doença, ao passo que quando $\xi = 1$ a vacina foi totalmente efetiva, imunizando toda a parcela que recebeu a vacina.

$$s_{t+1} = \dots - s_t\nu + (s_t\nu)(1 - \xi) \quad (16)$$

$$r_{t+1} = \dots + s_t\nu\xi \quad (17)$$

Com a taxa de vacinação definida em 0.2 foi preciso saber qual o tempo durante o qual a campanha deveria ser mantida a fim de eliminar o vírus do sistema. Dessa forma a eficiência foi mantida como $\xi = 1$ enquanto ocorriam variações no tempo de duração da campanha. A Figura 18 mostra que é necessário que a campanha permaneça por três meses consecutivos para que o vírus desapareça da população.

Contudo não se pode esperar que uma vacina contra um vírus seja 100% eficiente como foi utilizado no resultado mostrado na Figura 18. A Figura 19 mostra os gráficos da população humana infectada para diferentes valores de ξ e uma campanha com duração de três meses.

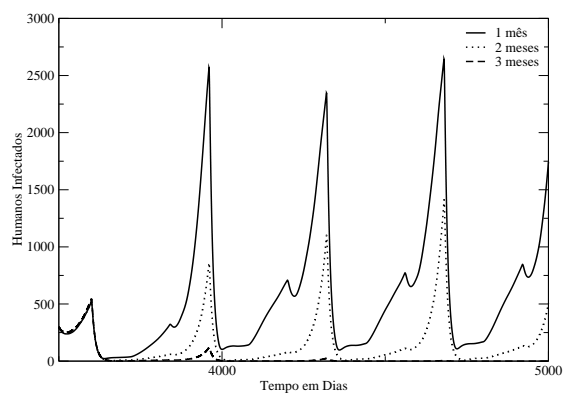


Figura 18 Comparação das diferentes durações da campanha de vacinação.

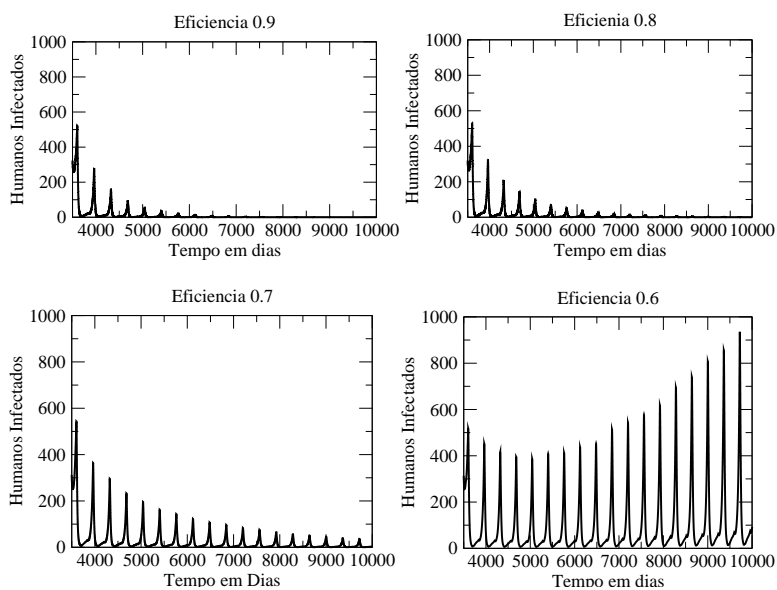


Figura 19 Diferentes taxas de eficiência para a vacina contra o vírus da dengue.

É possível notar que uma vacina que seja 60% eficiente não elimina o vírus do sistema e que com 70% há uma grande diminuição do número de casos ao longo do tempo, mas para que a vacina realmente elimine a dengue da população humana é necessário que ela tenha no mínimo 80% de eficiência, sendo esse valor tão bom quanto uma eficiência de 90%, pois esses valores só diferem quanto ao tempo que leva na erradicação do vírus.

Contudo não se sabe ao certo qual é a taxa de mutação do vírus da dengue. No ano de 2011, 95% dos casos de dengue registrados em Myanmar, um país do sul da Ásia, foram causados por cepas mutantes DENV-1 (BRICKS, 2004). Uma preocupação importante para a segurança das vacinas de vírus vivos atenuados é a estabilidade genética, sendo necessário o uso de ferramentas moleculares que garantam qualidade e a autenticidade genética da vacina (KINNEY; HUANG, 2011).

4.3 População humana sem crescimento exponencial

Como mencionado anteriormente, a dengue está presente em muitos países, inclusive no Brasil e em outros países da América do sul, onde a taxa de crescimento da população não chega a alcançar níveis tão altos quanto a dos países africanos. Segundo um estudo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE: população brasileira envelhece em ritmo acelerado⁴) a população brasileira vem diminuindo seu ritmo de crescimento desde a década de 60 quando apresentava uma taxa de 3,04%. O IBGE estima que essa brusca diminuição da taxa de crescimento ainda deve durar por muito anos chegando a atingir o chamado "crescimento zero" em 2039.

Dessa forma, não faz sentido considerar apenas taxas de nascimento que proporcionam um crescimento exponencial à população humana, já que nem todos os países, inclusive o Brasil, apresentam esse tipo de comportamento. Devido a este fato, ajustamos a taxa de natalidade da população humana para um valor mais próximo ao da taxa de mortalidade. Assim garantimos um crescimento mais lento da população sem alcançar uma explosão populacional. A taxa de natalidade agora é igual a 0.000045.

Com essa nova taxa de natalidade da população humana e a utilização

⁴www.ibge.gov.br

do controle mecânico durante todo o ano, que alcançou uma eficiência de 80%, houve diminuição do tamanho populacional total de mosquitos, mas não teve reflexo positivo na população de humanos infectados (Figura 20), que permaneceu com o mesmo comportamento de quando o controle não foi utilizado. Podemos notar que mesmo existindo um número baixo de mosquitos infectados, o vírus da dengue ainda permanece na população humana. Isso pode ser possível já que é comprovado, por meio de estudos histológicos e de campo, que o mosquito da dengue alimenta-se de sangue por várias vezes durante um único ciclo gonotrófico, podendo uma única fêmea contaminar vários humanos em um mesmo ciclo (MORRISON; GETIS; SANTIAGO., 1997).

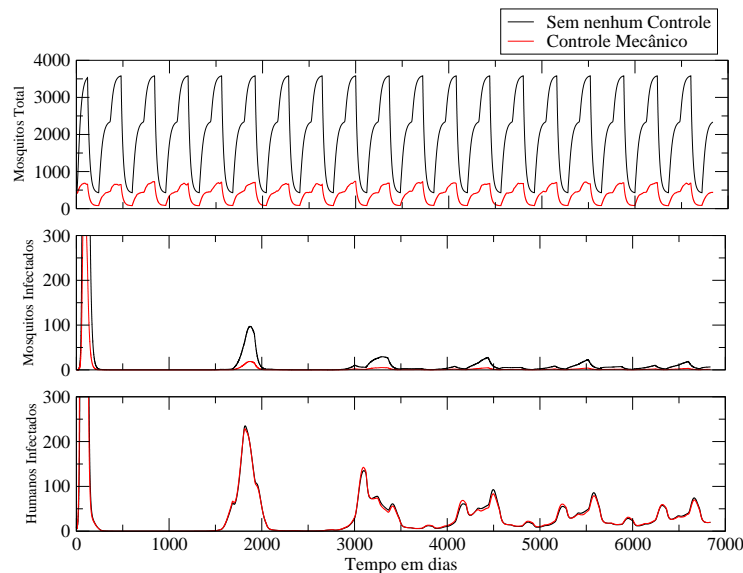


Figura 20 Comparação das populações de mosquitos (total e infectado) e humanos infectados com o uso do controle mecânico durante todo o ano com $\mu_h = 0.000045$

Como apenas o uso do controle mecânico não foi suficiente para eliminar a epidemia de dengue no sistema, o controle químico foi aplicado a fim de verificar a sua eficiência frente a essa nova taxa de natalidade. A Figura 21 mostra como o sistema passou a se comportar frente ao uso do larvicida e inseticida aplicados nos

diferentes períodos do ano.

Podemos notar que agora o controle químico é eficiente na remoção do vírus da dengue independente do período em que está sendo aplicado, eliminando todos os mosquito infectados do sistema, mas não reduz em níveis extremamente baixo a população suscetível do vetor. É preciso considerar ainda que o uso desse controle envolve também a participação dos órgãos públicos e é muito importante a conscientização da população local, no que diz respeito às condições das ruas para a aplicação por meio de carros, ou para receber os agentes de saúde nas casas para o controle focal (LUZ et al., 2009). Em trabalho realizado por Burattinni et al. (2008) em Cingapura, foi possível avaliar que o uso do controle químico teve um impacto considerável para impedir a disseminação da epidemia de dengue.

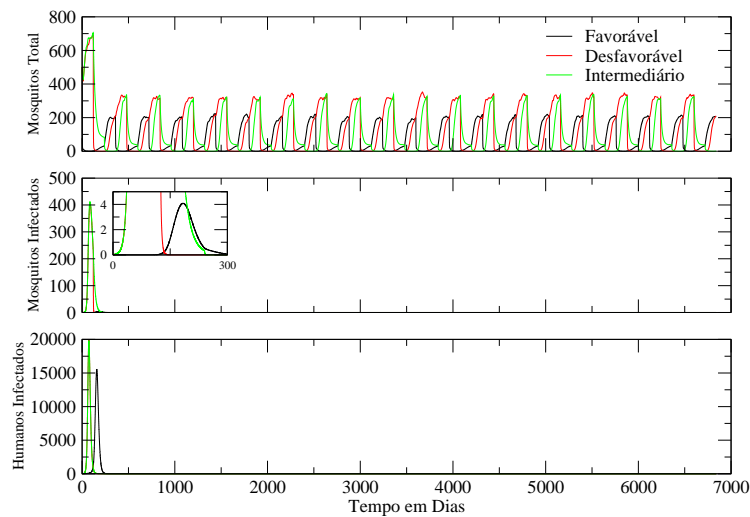


Figura 21 Comparação das populações de mosquitos (total e infectado) e humanos infectados com o uso do controle químico com $\mu_n = 0.000045$

Mas a persistência do *Aedes aegypti* no sistema, mesmo que não infectado, faz com que a dengue possa reaparecer a qualquer momento caso alguma pessoa infectada seja introduzida, e assim a epidemia de dengue pode voltar a surgir na população humana, já que o vetor do vírus ainda está presente.

Sabe-se que as campanhas de eliminação do vetor por meio de agentes químicos acontecem mais frequentemente no período favorável do ano. Dessa forma mantemos o controle químico nesse período para verificar como o sistema comporta-se a partir do surgimento de novos indivíduos humanos infectados.

A Figura 22 mostra o resultado da simulação a partir do aparecimento de 10 indivíduos infectados pelo vírus da dengue em dois períodos do ano diferentes. Podemos notar que se os indivíduos infectados aparecerem no período em que o controle químico é aplicado (período favorável - linha preta), a dengue não reaparece e o sistema continua livre da doença, mas se isso acontecer no período desfavorável, onde não havia controle químico (linha vermelha) voltamos a ter surtos periódicos da doença. Isso sugere que uma campanha de controle realizada apenas em um período do ano pode não ser eficaz na eliminação total da dengue, já que o vírus pode reaparecer pelo surgimento de pessoas infectadas.

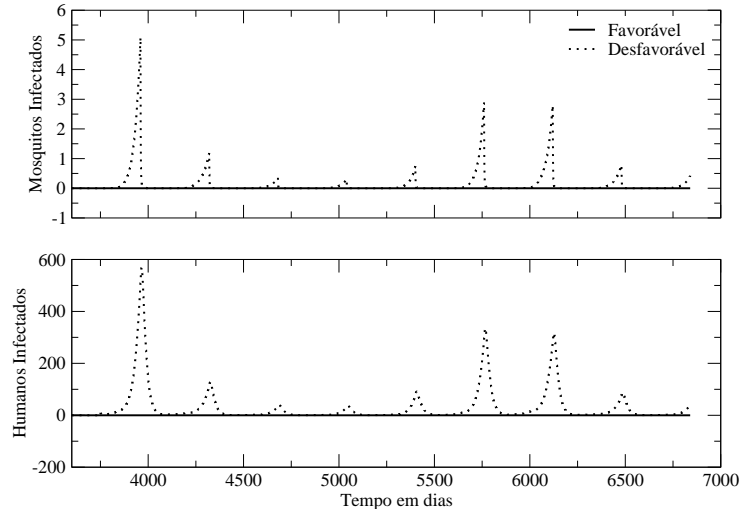


Figura 22 Comparação das populações de mosquitos e humanos infectados com o reaparecimento de 10 indivíduos infectados.

Com a taxa $\mu_n = 0.000045$ a população humana não apresenta mais um comportamento de crescimento exponencial, e provavelmente por isso a elimina-

ção das pessoas infectadas por meio do uso do controle químico torna-se possível. Mas mesmo com a eliminação total da população de vetor infectado, não foi possível eliminar toda a população de mosquitos suscetível do sistema, e como mostrado na Figura 22 a dengue pode reaparecer a qualquer momento, a não ser que surja uma vacina para proteger a população contra o vírus.

4.3.1 Campanha de vacinação

Agora a população não apresenta uma taxa de crescimento alta então iremos representar a campanha de vacinação retirando um número fixo de indivíduos ($\psi = 200$) do compartimento dos suscetíveis e adicionando-os no compartimento dos recuperados. Dessa forma a taxa de vacinação não é mais proporcional ao número de indivíduos suscetíveis, e está representada pelas equações 18 e 19. Nesse caso iremos considerar que a eficiência da vacina (ξ) é de 80%, um valor considerado aceitável para a aprovação pelos órgãos de saúde (comunicação pessoal).

$$s_{t+1} = \dots - \psi\xi \quad (18)$$

$$r_{t+1} = \dots + \psi\xi \quad (19)$$

A Figura 23 mostra como o sistema comporta-se mediante uma imunização de 200 pessoas por dia durante um mês, com diferentes tempos de duração da campanha. Podemos notar que se mantivermos a campanha por apenas cinco anos consecutivos a Dengue volta a surgir no sistema causando um grande quadro de epidemia, mas que se o tempo de duração dessa campanha for 10 anos a partir do surgimento da vacina, é possível a eliminação do vírus da Dengue da população humana por pelo menos 30 anos já que o tempo de análise é fixo em 50 anos. Para

saber o tempo necessário para o desaparecimento total do vírus do sistema, mais simulações devem ser feitas a fim de considerar um tempo maior de simulação bem como a possibilidade do aparecimento dos outros sorotipos da doença.

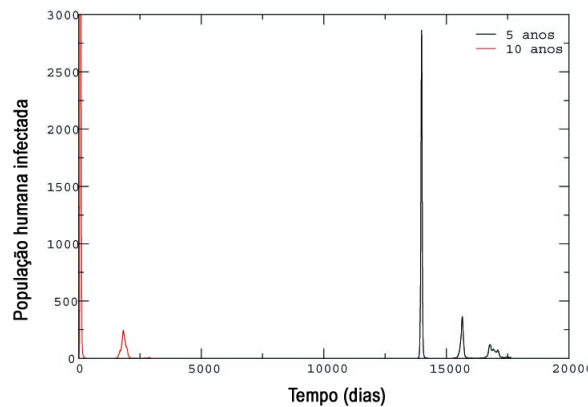


Figura 23 Campanha de vacinação que imuniza 200 indivíduos por dia com diferentes períodos de duração.

Vários estudos mostram que uma vacina que proteja a população do vírus da Dengue está prestes a ser criada. No estudo realizado por Anderson et al (2011), uma vacina tetravalente de vírus atenuados foi testada a fim de caracterizar as interações entre os diferentes sorotipos do vírus da Dengue, concluindo que é possível a criação de uma vacina eficaz contra os quatro sorotipos do vírus da Dengue. Mas um ponto importante a ser considerado é se vacinas de vírus vivos atenuados não oferecem riscos à saúde humana, uma vez que não se sabe ao certo se a presença dos quatro tipos de cepas em uma única vacina é capaz de aumentar o risco do desenvolvimento de formas graves da doença (DA SILVA; RICHTMANN, 2006).

5 Conclusões

Quando consideramos apenas a população de mosquitos no sistema, foi possível notar que o controle mecânico foi eficiente na diminuição da população de mosquitos em todos os casos analisados, mas que deve ser mantido ao longo de todo o ano para garantir uma maior eficiência nessa diminuição.

A interação Vetor-Hospedeiro gera uma dinâmica diferente no sistema, já que agora existem indivíduos em todas as classes do modelo. A taxa de natalidade da população humana igual a 0.00042/dia gera uma dinâmica de crescimento exponencial no sistema, mas não afeta a efetividade do controle mecânico. Nesse caso a aplicação do controle mecânico deve ser constante durante todo o ano, uma vez que esse controle tem consequência apenas no período após a sua intervenção, gerando um aumento no número de casos nos outros dois períodos, já que nestes não há nenhum controle sendo realizado. No que diz respeito ao uso do controle químico, podemos dizer que teve uma interferência direta na população de mosquitos, tendo uma eficiência de 26%, sendo que desse valor 21% é referente ao inseticida e apenas 5% do larvicida. Mas mesmo com uma eficiência significativa, o uso desse controle químico específico, não influenciou a dinâmica da dengue na população humana, que permaneceu infectada. É importante salientar que o controle químico usado nas simulações é fictício e bastante específico. Simulações com inseticida e larvicida com diferentes tempos de duração devem ser realizadas, para que possamos garantir esses resultados.

Quando o uso dos dois controles foi comparado a situação em que nenhum controle havia sido realizado, foi encontrada uma eficiência de $\approx 86\%$, sendo que quando comparado à situação em que apenas o controle mecânico foi realizado o valor da eficiência caiu para $\approx 26\%$, mostrando que o controle mecânico é muito mais eficiente na eliminação da população de mosquitos do que o controle quí-

mico, mesmo quando aplicado ao longo de todo o ano.

No modelo original proposto por Yang e Ferreira (2008), não existia a presença da variável μ_d que representa a parcela de infectados que morrem por complicações relacionadas à dengue. A adição desse novo fator fez com que os surtos da doença surgissem mais tarde, mas como o tempo de simulação é fixo em 50 anos essa variável pode ter uma participação importante, pois pode atrasar o surto de forma que não reapareça durante o tempo analisado.

Quando a taxa de natalidade foi alterada para 0.000045/dia, não mais era possível observar um crescimento exponencial. Nesse caso a eficiência do controle mecânico permaneceu em 80%, mas da mesma forma que para as simulações anteriores, não teve reflexo significativo na população de humanos infectados. Já o controle químico consegue eliminar a população de infectados pela dengue do sistema mas não acaba totalmente com a população suscetível do vetor, o que implica que com aparecimento de 10 indivíduos infectados pelo vírus da dengue no período em que o controle não está sendo aplicado (desfavorável) voltamos a ter surtos periódicos da doença.

Como podemos observar a única forma de conter a epidemia de dengue, independentemente da forma de crescimento da população, é com a criação de uma vacina que imunize a população do vírus. Quando a população crescia exponencialmente a campanha de vacinação imunizava uma fração, proporcional a uma taxa de vacinação $\nu = 0.2$, dos indivíduos. Para que essa campanha torne-se realmente efetiva é necessário que tenha a duração de três meses consecutivos e uma taxa de eficiência de no mínimo 80%.

Já quando o crescimento exponencial é retirado, a campanha baseia-se na imunização diária de 200 pessoas, com uma eficiência de 80%. Neste caso é necessário manter a campanha por no mínimo 10 anos para garantir pelo menos 30

anos de um sistema livre da doença.

Podemos concluir também que os modelos matemáticos são bastante úteis para a observação da dinâmica de doenças infecciosas como a dengue, mas que ainda são necessárias pesquisas de campo a fim de entender melhor os mecanismos responsáveis pela geração dessas dinâmicas. Além disso, mais simulações devem ser feitas a fim de considerar um tempo maior de observação, a possibilidade do aparecimento dos outros sorotipos da doença e formas biológicas de eliminação do vetor.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. Oxford: Oxford University Press, 1992.

ANDERSON, K. B. et al. Interference and facilitation between dengue serotypes in a tetravalent live dengue virus vaccine candidate. **Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 3, p. 442-450, 2011.

ANTON, H. **Cálculo, um novo horizonte**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2000.

ALBUQUERQUE, C. M.R de. et al. Primeiro registro de *Aedes albopictus* em área da Mata Atlântica, Recife, PE, Brasil. **Revista Saúde Pública**, v.34, n. 3, p.314-315, 2000.

ALLISON, S.L. et al. Oligomeric rearrangement of tickborne encephalitis virus envelope proteins induced by an acidic pH. **The Journal of Virology**, v. 69, p. 695-700, 1995.

BARROS, L. C. de. et al. Modelo SIS com dinâmica vital e população total não constante baseado em regras fuzzy. **Biomatemática**, v. 18, p. 81-90. 2008.

BASÁÑEZ, M.G; RODRÍGUEZ, D. J. Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores. **Entomotropica**, v. 19, n. 3, p. 113-134, 2004.

BECKETT, C. G. et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. **Vaccine**, v.29 p. 960-968, 2011.

BESERRA, E. B. et al. Biologia e Exigências Térmicas de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) Provenientes de Quatro Regiões Bioclimáticas da Paraíba. **Neotropical Entomology**, v. 35, n. 6, p. 853-860, 2006.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**, 8. ed, Rio de Janeiro: LTC, 2006.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiologia e Serviços da Saúde**, v.16, n. 4, p. 279-293, 2007a.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços da Saúde**, v. 16, n. 2, p. 113-118, 2007b.

BRICKS, L. F. Vacinas para a dengue: perspectivas. **Pediatria**, v. 26, n. 4, p. 268-81, 2004.

BURATTINI, M.N. et al. Modelling the control strategies against dengue in Singapore. **Epidemiol. Infect.** v. 136, p.309-319, 2008.

CARBAJO, A. E.; CURTO, S. I.; SCHWEIGMANN, N. J. Spatial distribution pattern of oviposition in the mosquito *Aedes aegypti* in relation to urbanization in buenos aires: southern fringe bionomics of an introduced vector. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 20, n. 2, p. 209-218, 2006.

CÂMARA, F. P. et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n.2, p.192-196, 2007.

CHAMBERS, T. J. et al. Flavivirus genome organization, expression, and replication. **Annual Review of Microbiology**, v.44, p. 649-688, 1990.

CHRISTOPHERS, S. R. *Aedes aegypti* (L.) the yellow fever mosquito. New York: Cambridge University Press. 1960.

CHOWELL, G.; SANCHEZ, F. Climate-based descriptive models of Dengue fever: The 2002 epidemic in Colima, Mexico. **Journal of Environmental Health**, v.68, n. 10, p. 40-44, 2006.

CHOW, V. T. K. et al. Monitoring of dengue viruses in field-caught *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes by a type-specific polymerase chain reaction and cycle sequencing. **The American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, v.58, p. 578-586, 1998.

CHUNGUE, E.; CASSAR, O.; DROUET, M. T. Molecular epidemiology of dengue-1 and dengue-4 viruses. **Journal of General Virology**, v.76, p. 1877-1884, 1995.

COFFEY, L. et al. Human genetic determinants of dengue virus susceptibility. **Microbes and Infection**, v. 11, p. 143-156, 2009.

COSTA, C. A da; SANTOS, I. G. C. dos; BARBOSA, M. G. Detection and typing of dengue viruses Em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the city of Manaus, State of Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 677-681, 2009.

DA SILVA, L. J.; RICHTMANN, R. Vaccines under development: group B streptococcus, herpes-zoster, HIV, malaria and dengue. **J Pediatr**. v. 82, n.3, p. 115-2, 2006.

DE SOUZA, I. C. A. et al. Modeling of dengue incidence in Paraíba State, Brazil, using distributed lag models. **Cadernos De Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2623-2630, 2007.

FERREIRA, C.P. et al. Controlling Dispersal Dynamics of *Aedes aegypti*. **Mathematical Populations Studies**, v. 13, p. 1-22, 2006.

FIGUEIREDO, L. T. The Brazilian Flaviviruses. **Microbes Infect**, v. 2, p. 1643-1649, 2000.

GADELHA, D. T. A. Biologia e comportamento do *Aedes aegypti*. **Rev. Bras. Mal. Trop**, v. 37, p. 29-36, 1985.

GIACOMINI, H. C. Sete motivações teóricas para o uso da modelagem baseada no indivíduo em ecologia. **Acta Amazonica**, v. 37, n. 3, p. 431-446, 2007.

GIBBONS, R. V.; VAUGHN, D. W. Dengue: an escalating problem. **British Medical Journal**, v. 324, p. 1563-1566, 2002.

GOTELLI, N. J. **Ecologia**. 4. ed. Londrina: Editora Planta, 2009.

GRATZ, N. G. Emergency control of *Aedes aegypti* as a disease vector in urban areas. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 7, p. 353-365, 1991.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998.

GUBLER, D. J. Cities spawn epidemic dengue viruses. **Nature Medicine**, v. 10, n. 2, p. 129-130, 2004.

GUBLER, D. J.; KUNO, G.; MARKOFF, L. Flavivirus In: **Fields Virology**. KNIPE, D.M; HOWLEY, P.M. 5.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. p. 1153-1252, 2007.

GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Dengue: Uma atualização. **Rio Estudos**. v. 47, 2002.

HALSTEAD, S.P. Global epidemiology of dengue hemorrhagic fever. **Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health**. v.21, p.636-41, 1990.

HASTINGS, A. Editorial - an ecological theory journal at last. **Theoretical Ecology**. v. 1, n. 1, p. 1-4, 2008.

HOLMES, E. C.; BARTLEY, L. M.; GARNET, G. P. The emergence of dengue past, present and future. **Emerging Infectors** London: Academic Press. p. 301-325, 1998.

HOLMES, E. C.; BURCH, S. S. The causes and consequences of genetic variation in dengue virus. **Trends Microbiol.** v. 8, p. 74-77, 2000.

HONÓRIO, N. A. et al. Dispersal of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (diptera: Culicidae) in an urban endemic dengue area in the state of Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 191-198, 2003.

JOHNSON A. J.; ROEHRIG, J. T. New mouse model for dengue virus vaccine testing. **The Journal of Virology**. v. 73, p. 783-786, 1999.

KALAYANAROOJ, S. et al. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. **Journal of Infectious Diseases**. v. 195, p. 1014-1017, 2007.

KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics .2. The problem of endemicity. **Proceedings of the royal society**. v. 138, p. 55-83, 1932.

KINNEY, R. M.; HUANG, C. Y. H. Development of New Vaccines against Dengue Fever and Japanese Encephalitis. **Intervirology**. v. 44, p. 176-197, 2011.

KOOPMAN, J. A. et al. Determinants and predictors of dengue infection in Mexico. **American journal of Epidemiology**. v. 133, n. 11, p. 1168-1178, 1991.

KURANE, I.; TAKASAKI, T. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever: Challenges of controlling an enemy still at large. **Reviews in Medical Virology**. v. 11, n. 5, p. 301-311, 2001.

LANCIOTTI, R. S.; GUBLER, D.J.; TRENT, D. W. Molecular evolution and phylogeny of dengue-4 viruses. **Journal of General Virology**. v. 78, p. 2279-2286, 1997.

LINDENBACH, B. D.; THIEL, H-J.; RICE, C. M. Flaviviridae: the viruses and their replication. Em **Fields Virology** 5ed. KNIPE D.M, HOWLEY P.M. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. p. 1101-1152, 2007.

LUZ, P.M. et al. Impact of insecticide interventions on the abundance and resistance profile of *Aedes aegypti*. **Epidemiol. Infect.** v. 137, n. 8, p. 1203-1218, 2009.

MACDONALD, G. The Epidemiology and Control of Malaria. London: Oxford, 1957.

MACKENZIE, J. S. et al. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. **Nature Medicine**. v. 10, p. 98-109, 2004.

MARTINS, V. M. P. et al. First report of *Aedes (Stegomyia) albopictus* in the state of Ceará, Brazil. **Revista de Saúde Pública**. v. 40, n. 4, p. 737-739, 2006.

MEDEIROS, L.C. de C. et al. Modeling the Dynamic Transmission of Dengue Fever: Investigating Disease Persistence. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v. 5, n. 1, p. 942, 2011.

MESSER, W. B. et al. Epidemiology of dengue in Sri Lanka before and after the emergence of epidemic dengue hemorrhagic fever. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 66, n. 6, p. 765-773, 2002.

MILLER, B.R.; BALLINGER, M.E. *Aedes albopictus* mosquitoes introduced into Brazil: vector competence for yellow fever and dengue viruses. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.82, p.476-477, 1988.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O uso racional de inseticidas no controle do *Aedes aegypti* e sua utilização oportuna em áreas com transmissão de dengue. **NOTA TÉCNICA N.º 109/ 2010 CGPNCD/DEVEP/SVS/MS** Brasília, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6ed. Brasília, 2005.

MONTEIRO, L. H. A. **Sistemas Dinâmicos**. São Paulo, SP: Livraria da Física. 2002.

MORENS, D. M.; FOLKERS, G. K.; EAUCI, A. S. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. **Nature**, v. 430, p. 242-249, 2004.

MORRISON, A. C.; GETIS, A.; SANTIAGO, M. Exploratory space-time analysis of reported dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 57, p. 119-125, 1997.

MURRAY, J.D. **Mathematical biology. I. An introduction**. 3ed. New York, NY: Springer. 2002.

MUYLAERT, I.R.; GALLER, R.; RICE, C. M. Genetic analysis of the yellow fever virus NS1 protein: Identification of a temperature-sensitive mutation which blocks RNA accumulation. **The Journal of Virology**.v. 71, p. 291-298, 1997.

OSANAI, C. H. et al. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**. v. 25, p. 53-54, 1983.

PAN, C.Z.; RIZZI, R. L. Epidemiologia matemática: conceitos, processos e modelos. **Anais do ECA - Encontro em Computação Aplicada**. Cascavél, PR. 2008.

PEIXOTO, M. S.; BARROS, L. C. Um Estudo de Autômatos Celulares para o Espalhamento Geográfico de Epidemias com Parâmetro Fuzzy. **TEMA Tendências em Matemática Aplicada e Computacional**. v. 5, n. 1, p. 125-133, 2004.

PASSOS, M. N. P. et al. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 37, p. 293-295, 2004.

PATHAK, S.; MAITI, A.; SAMANTA, G. P. Rich dynamics of an SIR epidemic model. **Nonlinear Analysis: Modelling and Control**. v. 15, n. 1, p. 71-81, 2010.

PONTES, R. J. S.; RUFFINO-NETTO, A. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. **Rev. Saúde Pública**. v. 28, n. 3, p. 218-27, 1994.

REY, F. A. et al. The envelope glycoprotein from tickborne encephalitis virus at 2 Å resolution. **Nature**. v. 375, p. 291-298, 1995.

RICO-HESSE R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. **Virology**. v. 147, p. 479-93, 1990.

RICO-HESSE, R. Dengue Virus Evolution and Virulence Models. **Clinical Infectious Diseases**. v. 44, p. 1462-1466, 2007.

ROSA-FREITAS, M. G. et al. Exploratory temporal and spatial distribution analysis of dengue notifications in Boa Vista, Roraima, Brazilian Amazon, 1999-2001. **Dengue Bull**. v. 27, p. 63-80, 2003.

ROSEN, L. Sur le mechanism de la transmission verticale du virus de La dengue chez les moustiques. **Compters Rendus de I'Academie de Sciences**. v. 304, p. 357-350, 1987.

ROSS, R. **The Prevention of Malaria**. 2ed. London: Murray. 1911.

SANTOS, C. L. S. et al. Molecular Characterization of Dengue Viruses type 1 and 2 isolated from a concurrent human infection. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 45, n. 1, p. 11-16, 2003.

SASSO, J. B.; CHIMARA, H. D. B.; MONTEIRO, L. H. A. Epidemias e modelos epidemiológicos baseados em autômatos celulares: uma breve revisão. **Caderno de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica**. v. 4, n. 1, p. 71-80, 2004.

SILVEIRA NETO, S. et al. **Manual de ecologia dos insetos**. São Paulo, SP: Agronômica Ceres. 419p, 1976.

SULLIVAN, N. J. Antibody-mediated enhancement of viral disease. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. v. 260, p.145-169, 2001.

SUN, C.; HSIEH, Y-H. Global analysis of an SEIR model with varying population size and vaccination. **Applied Mathematical Modeling**. v. 34, p. 2685-2697, 2010.

TARIQ, R. M. et al. Population and prevalence of dengue vector mosquitoes during winter to summer season with special reference to temperature in Karachi, Sindh-Pakistan. **Pakistan Journal of Entomology**. v. 26, n. 1, p. 77-80, 2011.

TEIXEIRA, M. G. et al. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. **Tropical Medicine and International Health**. v. 7, n. 9, p. 757-762, 2002.

THAVAR U. et al. Double infection of heteroserotypes of dengue viruses in Field populations of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and serological features of dengue viruses found in patients in southern Thailand Southeast Asian. **Journal of Tropical Medicine e Public Health**. v. 37, n. 3, p. 468-476, 2006.

ZEIDLER, J. D. et al. Vírus dengue em larvas de *Aedes aegypti* e sua dinâmica de infestação, Roraima, Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 42, n. 6, p. 1-6, 2008.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. **Journal of Infectious Diseases**. v. 181, p. 2-9, 2000.

VERONESI, R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**, 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1991.

WALDMAN, E. A. **Vigilância em Saúde Pública**. São Paulo, SP: Fundação Petrópolis. 1998.

WERKMAN, M. et al. The effectiveness of fallowing strategies in disease control in salmon aquaculture assessed with an SIS model. **Preventive Veterinary Medicine**. v. 98, p. 64-73, 2011.

YANG, H. M. Estudos dos Efeitos da Vacinação em Doenças de Transmissão Direta. **Epidemiologia Matemática**. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2001.

YANG, H. M. Epidemiologia da Transmissão da Dengue. **TEMA Tendências em Matemática Aplicada e Computacional**. v. 4, n. 3, p. 387-396, 2003.

YANG, H. M.; FERREIRA, C. P. Assessing the effects of vector control on dengue transmission. **Applied Mathematics and Computation**. v. 198, p. 401-413, 2008.

YAUCH, L. E.; SHRESTA, S. Mouse models of dengue virus infection and disease. **Antiviral Res.** v. 80, n. 2, p. 87-93, 2008.