

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA APLICADA

**Modelo Epidemiológico SEIR
de Transmissão do Dengue
em Redes de Populações
Acopladas**

por

Silviana Cirino

Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de
Mestre em Matemática Aplicada

Prof. Ph.D. Jacques Aveline Loureiro da Silva
Orientador

Porto Alegre, Novembro de 2003.

UFRGS
SISTEMA DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA SETORIAL DE MATEMÁTICA

CIP - CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

Cirino, Silvana

Modelo Epidemiológico SEIR de Transmissão do Dengue em Redes de Populações Acopladas / Silvana Cirino.—Porto Alegre: PPGMAP da UFRGS, 2003.

73 p.: il.

Dissertação (mestrado) —Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada, Porto Alegre, 2003.

Orientador: Silva, Jacques Aveline Loureiro da

Dissertação: Matemática Aplicada
Dengue, Epidemiologia Matemática, Equações Diferenciais,
Redes de Populações Acopladas

Modelo Epidemiológico SEIR de Transmissão do Dengue em Redes de Populações Acopladas

por

Silviana Cirino

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada do Instituto de Matemática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de

Mestre em Matemática Aplicada

Linha de Pesquisa: Sistemas Não Lineares e Ecologia

Orientador: Prof. Ph.D. Jacques Aveline Loureiro da Silva

Banca examinadora:

Prof. Dr. Luiz Alberto Diaz Rodrigues
UFSM

Prof^a. Dr^a. Maria Cristina Varriale
PPGMAp/UFRGS

Prof. Ph.D. Paulo Ricardo Zingano
PPGMAt/UFRGS

Dissertação apresentada e aprovada em
10 de Novembro de 2003.

Prof. Ph.D. Vilmar Trevisan
Coordenador

*Para meus pais,
Osair e Marlene.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, em especial aos meus pais, pelo incentivo, carinho e paciência.

Ao professor Jacques A. L. da Silva pela orientação, apoio, incentivo e dedicação durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas que sempre estiveram ao meu lado, pelo carinho, incentivo e compreensão.

Ao Sérgio Wortmann pelo auxílio na linguagem de programação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada pela oportunidade.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior) pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE SÍMBOLOS	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 O Dengue	2
1.2 Os Vetores	5
1.2.1 O mosquito <i>Aedes Aegypti</i>	6
1.2.2 O mosquito <i>Aedes Albopictus</i>	8
1.3 Controle e Prevenção	9
1.3.1 O uso de inseticidas no controle dos vetores	10
1.4 Situação do Dengue no Mundo	11
1.4.1 Situação do dengue no Brasil	13
1.4.1.1 Situação do dengue no estado do Rio Grande do Sul	14
2 MODELO SEIR PARA O DENGUE	16
2.1 Formulação do Modelo	16
2.2 O Modelo	20
2.3 Número Reprodutivo Básico	24
2.3.1 Definição	24
2.3.2 Cálculo do número reprodutivo básico para o modelo do dengue	24
2.4 Implementação do Modelo	28
2.5 Resultados Numéricos	29
2.5.1 Resultados obtidos no caso-base	29

2.5.2	Resultados da variação dos parâmetros	31
3	SISTEMAS “MULTI-PATCH”	39
3.1	O Modelo	39
3.2	O Modelo para o Dengue	44
3.3	Cálculo do número reprodutivo básico para o dengue para a rede de populações acopladas	45
3.4	Rede de populações acopladas	49
3.4.1	População dividida em dois sítios	49
3.4.2	População dividida em três sítios	51
3.4.3	População dividida em cinco sítios	52
3.4.4	População dividida em sete sítios	55
3.5	Implementação do modelo	56
3.6	Resultados numéricos	57
4	CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	65
APÊNDICE A	LINEARIZAÇÃO EM TORNO DE UM EQUILÍBRIO	67
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Estágios de desenvolvimento do <i>Aedes Aegypti</i>	6
Figura 1.2	Mosquito <i>Aedes Aegypti</i> [34]	7
Figura 1.3	Casos e óbitos de dengue confirmados no Brasil no período de 1980-2001	14
Figura 1.4	Casos de dengue notificados e confirmados no estado do Rio Grande do Sul no período de 1995-2002	15
Figura 2.1	Diagrama de fluxo do modelo de transmissão do dengue	18
Figura 2.2	Solução da EDO (2.3), onde $K=20000$ mosquitos, $M_v=4$ dias e $N_v(0)=100$ mosquitos.	21
Figura 2.3	(a) Curva de epidemia do dengue no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Curva de epidemia do dengue no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.	29
Figura 2.4	(a) Número de mosquitos adultos e suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Número de mosquitos adultos e suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.	30
Figura 2.5	(a) Número de pessoas suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Número de pessoas suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.	30
Figura 2.6	(a) Número de pessoas imunes no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Número de pessoas imunes no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.	31
Figura 2.7	(a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro K e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro K	33
Figura 2.8	(a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro p_i e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro p_i	33
Figura 2.9	(a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro M_i e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro M_v	34

Figura 2.10	(a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro D_v e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro D_v	34
Figura 2.11	(a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro D_h e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro D_h	35
Figura 2.12	(a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro P_h e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro P_h	36
Figura 2.13	Percentagem da população que contraiu a doença <i>versus</i> a razão entre o número de mosquitos (N_v) pelo número de humanos (N_h).	37
Figura 2.14	Percentagem da população que contraiu a doença <i>versus</i> a razão entre o número de mosquitos (N_v) pelo número de humanos (N_h).	38
Figura 3.1	População dividida em dois sítios.	49
Figura 3.2	População dividida em três sítios.	51
Figura 3.3	População dividida em cinco sítios (caso 1).	52
Figura 3.4	População dividida em cinco sítios (caso 2).	54
Figura 3.5	População dividida em sete sítios.	55
Figura 3.6	Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em dois sítios onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$	60
Figura 3.7	Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em três sítios onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$	61
Figura 3.8	Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em cinco sítios (caso1) onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$	62
Figura 3.9	Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em cinco sítios (caso2) onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$	63
Figura 3.10	Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em sete sítios onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Valores dos parâmetros envolvidos no sistema de equações diferenciais (2.6).	27
Tabela 2.2	Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue	28
Tabela 2.3	Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o sistema normalizado (2.6) do modelo (SEIR) de transmissão do Dengue	36
Tabela 3.1	Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em dois sítios.	50
Tabela 3.2	Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em três sítios.	51
Tabela 3.3	Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em cinco sítios (C.I. representam as condições iniciais).	53
Tabela 3.4	Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em sete sítios.	56
Tabela 3.5	Valores atribuídos ao parâmetro m (taxa de migração).	57

LISTA DE SÍMBOLOS

SEIR	Suscetível - Exposto - Infectado - Recuperado
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
SCD	Síndrome do Choque do Dengue
EDO	Equação Diferencial Ordinária
M_h	Expectativa de vida dos humanos
D_h	Período latente intrínseco dos humanos
P_h	Duração da infecção nos humanos
M_v	Expectativa de vida do vetor
D_v	Período latente extrínseco do vetor
K	Capacidade de suporte ambiental
c_{hv}	Taxa efetiva de contato, humano para vetor
c_{vh}	Taxa efetiva de contato, vetor para humano
N_h	Número total de humanos
N_v	Número total de vetores
R_0	Número Reprodutivo Básico de uma Doença
$Df(\mathbf{x}_j)$	Matriz Jacobiana associada ao sistema
m	Taxa de migração dos humanos
C	Matriz simétrica
λ_i	Autovalores da Matriz C

RESUMO

Este trabalho consiste numa abordagem inicial sobre o dengue e aspectos epidemiológicos utilizados no desenvolvimento de um modelo de transmissão para esta doença infecciosa. O objetivo é desenvolver e implementar o modelo epidemiológico SEIR de transmissão do dengue associado ao modelo para sistemas “multi-patch”, com a finalidade de avaliar teoricamente o efeito da migração dos humanos no curso da epidemia em redes de populações acopladas. Apresentam-se o modelo SEIR de transmissão do dengue, com dinâmica vital, para uma população hipotética interagindo, e o modelo para sistemas “multi-patch” associado ao modelo SEIR, considerando a migração nas redes de populações acopladas, onde uma população é dividida em sítios. Com simulações numéricas pode-se avaliar a progressão da epidemia nesta rede, bem como verificar o efeito da migração dos humanos.

ABSTRACT

This work consists of an initial survey over dengue and its epidemic aspects used in the development of a transmission pattern of this infectious disease. The goal is to develop an epidemiological dengue transmission model (SEIR model) associated with a multi-patch system in order to theoretically evaluate the human migration effect during the epidemic. The SEIR transmission model is presented with vital dynamics in an interacting hypothetical set of humans and mosquitoes, considering the movement in coupled map lattices, in which a population is split in patches. Using numerical simulations we could evaluate the epidemic growth in this lattice as well as the human movement.

1 INTRODUÇÃO

Quando uma doença se espalha em uma comunidade “fechada”¹ através do contato entre pessoas infectadas e sadias, tem-se uma epidemia, segundo Basanezi e Ferreira Júnior [7]. O estudo de epidemias tem uma larga história, com uma vasta variedade de modelos e explicações a respeito da propagação e das causas de surtos epidêmicos, conforme Murray [41]. O estudo da ocorrência de uma doença é o que se chama de *epidemiologia*.

A tarefa de construir um modelo matemático para a análise da transmissão de uma doença através de uma comunidade resulta em muitas questões interessantes, algumas de natureza biológica e outras de natureza puramente matemática. O crescimento da patologia no último século tornou possível tal construção, de forma que os modelos podem ser utilizados para reproduzir resultados qualitativos interessantes [39]. Dessa idéia surgiu, então, o que se chama de *Epidemiologia Matemática* [36].

A modelagem matemática é muito útil no estudo do mecanismo de transmissão de uma doença visto que auxilia na análise das interações ocorridas na transmissão em uma determinada população, bem como permite descrever a transmissão do vírus. Esses modelos matemáticos permitem simulações que oportunizam experimentar a progressão de uma epidemia, apesar de não haver dados seguros para se trabalhar. A epidemiologia matemática tem permitido compreender e explorar a dinâmica de propagação de várias doenças transmissíveis.

Os modelos matemáticos devem ser dinâmicos e considerar fatores como características das doenças infecciosas e interação entre os indivíduos envolvidos, pois, assim, fornecem informações que ajudam nas estratégias para o controle ou erradicação dessas doenças.

¹Consideramos uma comunidade “fechada” aquela em que a população eventualmente diminui, se morrer alguém devido à doença em questão, e só pode aumentar quando ali nasce alguma criança.

A literatura sobre este assunto é extensa [1], [2], [3], [5], [6], [7], [15], [27], [28], [29] e [41] e é fonte importante de informações a respeito da modelagem matemática.

O dengue, doença que afeta o mundo com sérias epidemias, tem exigido atenção especial visando a redução de sua morbidade e mortalidade. Considerada um dos principais problemas de saúde pública no mundo, seus vírus são considerados os mais importantes arbovírus (vírus transmitidos por insetos) transmitidos para os seres humanos, conforme Miorelli [39].

A literatura sobre dengue, por se tratar de um problema de saúde pública que preocupa o mundo todo, é bastante extensa. Podemos citar mais algumas fontes: [9], [16], [25], [30], [32], [38], [47] e [49]. O estudo desses modelos epidemiológicos possibilita avaliar a evolução de epidemias em populações hipotéticas.

Este trabalho visa ilustrar os fundamentos teóricos utilizados na modelagem e na simulação do modelo determinístico (SEIR) de transmissão do dengue proposto por Newton e Reiter [43], bem como investigar o efeito da migração na dinâmica do modelo, proposto por Jansen and Lloyd [31], em redes de populações acopladas.

1.1 O Dengue

O dengue, também conhecido como “febre quebra-ossos”, é uma doença viral de curta duração, de gravidade variável, a qual tem como principal transmissor o mosquito *Aedes Aegypti*, que ocorre nas áreas tropicais e subtropicais, onde há condições para o desenvolvimento do mosquito transmissor.

O dengue é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de oitenta milhões de pessoas se infectem anualmente em cem países de todos os continentes, exceto na Europa [22].

O vírus do dengue é um arbovírus (vírus transmitido por artrópodes) pertencente ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos de vírus causadores de dengue, denominados DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4.

Os hospedeiros naturais para o vírus do dengue são os seres humanos (únicos capazes de desenvolverem manifestações clínicas), os mosquitos do gênero *Aedes* e os pequenos primatas (que desenvolvem apenas viremia).

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos pode provocar um amplo espectro de reações no ser humano, desde infecções assintomáticas (pólo “benigno”) até a forma hemorrágica da doença, no outro pólo, segundo Cunha [13]:

- **Infecção assintomática:** Em geral, a maioria das pessoas infectadas não apresenta quaisquer manifestações clínicas. A idade, o estado imune do indivíduo, a constituição genética e fatores ambientais podem influenciar no não-surgimento de sintomas.
- **Febre indiferenciada:** Nos lactentes e crianças menores, a infecção pelo vírus do dengue pode apresentar-se como uma doença febril inespecífica, que dura de um a cinco dias e pode ser acompanhada de faringite, rinite e tosse branda, o que não permite diferenciá-la de outras infecções virais ou bacterianas.
- **Dengue clássico:** Após um período de incubação, geralmente de quatro a seis dias, têm início os sintomas do dengue clássico, cujo quadro clínico pode ser muito variável. Geralmente, a primeira manifestação é a febre, de início abrupto, seguida de cefaléia, prostração, artralgia (dor nas articulações), anorexia (perda de apetite), náuseas, vômitos, manifestações intestinais, entre outros. Alguns aspectos clínicos podem estar relacionados com a idade do paciente. A dor abdominal generalizada pode ocorrer, principalmente nas crianças. Os adultos podem apresentar pequenas manifestações hemorrágicas, tais como gengivorragia

e sangramento gastrointestinal. Mais raramente, alguns indivíduos podem apresentar manifestações clínicas de comprometimento do sistema nervoso central. A duração da doença varia de cinco a sete dias. Geralmente, com o desaparecimento da febre ocorre a regressão dos sinais e dos sintomas, podendo ainda persistir a fadiga, o que impede que o indivíduo retorne imediatamente às suas atividades cotidianas.

- **Dengue hemorrágico:** Todos os graus da doença são considerados febre hemorrágica do dengue (FHD), ao passo que somente os graus III e IV são considerados síndrome do choque do dengue (SCD) conforme Miorelli [39]. Segundo a OMS, o dengue hemorrágico sem choque apresenta-se com sintomas semelhantes aos do dengue clássico, porém rapidamente evoluem para manifestações hemorrágicas. Os casos típicos da FHD são caracterizados por febre alta, fenômenos hemorrágicos, insuficiência circulatória, entre outros sintomas não específicos, podendo durar de dois a sete dias. O período de incubação para FHD/SCD pode ser mais curto (três dias) ou bastante longo (cerca de quatorze dias), durando, em média, cerca de quatro a seis dias. Todos os quatro sorotipos podem causar FHD/SCD, porém tal doença parece comumente associada com os sorotipos DEN-2 e DEN-3. Durante a fase relativamente benigna da doença (febre, mal-estar, vômitos, cefaléia, anorexia, etc.), fica muito difícil distinguir FHD/SCD do dengue clássico ou de outras infecções virais. Na síndrome do choque do dengue (SCD), ou dengue hemorrágico com choque, surge uma segunda fase, quando da queda da temperatura corporal (entre o terceiro e o sétimo dia da doença). Nessa fase, os sintomas são pele fria, manchada e congestionada e pulso rápido, entre outros. As dores abdominais são freqüentemente referidas antes do choque, que, se profundo, torna a pressão sanguínea e o pulso imperceptíveis. O paciente pode recuperar-se rapidamente após terapia antichoque apropriada. No entanto, o choque não tratado pode evoluir

com graves sangramentos gastrointestinais e em outros órgãos, levando o paciente a falecer em doze a vinte e quatro horas.

Uma pessoa infectada nunca poderá transmitir o vírus para outras pessoas, porém permanece infectante para o mosquito por cerca de seis dias. O tratamento restringe-se ao repouso e à medicação sintomática, já que não há terapêutica específica. A infecção por um dos sorotipos confere proteção permanente para o mesmo sorotipo e imunidade parcial e temporária para os outros três.

Há uma hipótese acerca do FHD/SCD, a qual estabelece que somente pessoas que experimentaram uma segunda infecção, com um sorotipo diferente da primeira, apresentam FHD/SCD. Outros fatores são também considerados: sexo (tais infecções são mais freqüentes em mulheres), estado nutricional e o intervalo de tempo entre a primeira e a segunda infecção, conforme Hernández [26].

Na ausência da vacina, a vigilância e o controle vetorial permanecem como a única alternativa de prevenção.

1.2 Os Vetores

São mosquitos culicídeos do gênero *Aedes*. A principal espécie transmissora é *Aedes Aegypti*, que causa sérias epidemias. As fêmeas adultas infectadas transmitem a doença ao se alimentarem de sangue humano, o qual é necessário para o desenvolvimento de seus ovos [12]. As outras espécies transmissoras são:

- *Aedes Albopictus*;
- *Aedes Scutellaris*;
- *Aedes Polyniensis*.

1.2.1 O mosquito *Aedes Aegypti*

Aedes Aegypti é considerado o vetor primário do dengue ao longo do mundo por causa de seu alto grau de suscetibilidade para infecção do vírus e sua associação íntima com a habitação humana, segundo Gubler, citado por [45].

O *Aedes Aegypti* apresenta distribuição nas regiões tropicais e subtropicais. Alguns fatores extrínsecos, como chuva, temperatura, altitude, topografia, umidade, condicionam a sobrevivência desses vetores. É uma espécie essencialmente urbana, pois sua convivência com o homem é favorecida pela utilização de recipientes artificiais que contenham água limpa para o desenvolvimento de suas formas imaturas, primordialmente doméstica, antropofílica. Sua domesticidade é comprovada pelo fato de ambos os sexos serem encontrados em proporções semelhantes dentro de casas e nos abrigos peridomiciliares. O *Aedes Aegypti* espalhou-se por uma área onde vivem cerca de 3,5 bilhões de pessoas em todo o mundo. Nas Américas, está presente desde os Estados Unidos até o Uruguai, com exceção apenas do Canadá e do Chile, por razões climáticas e de altitude [22].

O ciclo evolutivo do *Aedes Aegypti* pode ser dividido em duas fases, aquática e aérea, passando por quatro estágios bem definidos: ovo, larva, pupa e mosquito adulto.

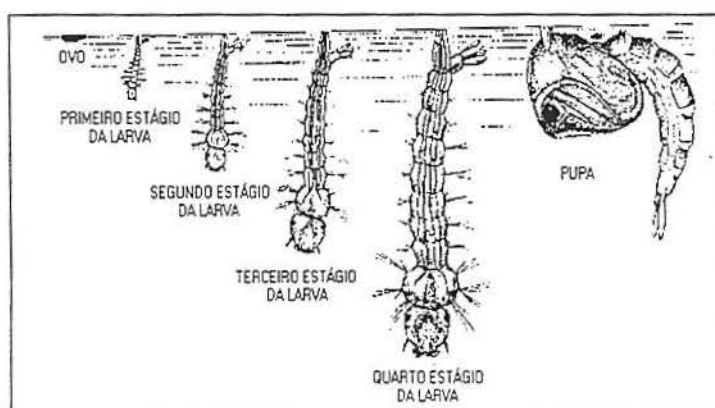


Figura 1.1: Estágios de desenvolvimento do *Aedes Aegypti*

Os mosquitos adultos podem ser reconhecidos por suas linhas prateadas no tórax em forma de lira e pelas listras brancas nos segmentos tarsais [12].

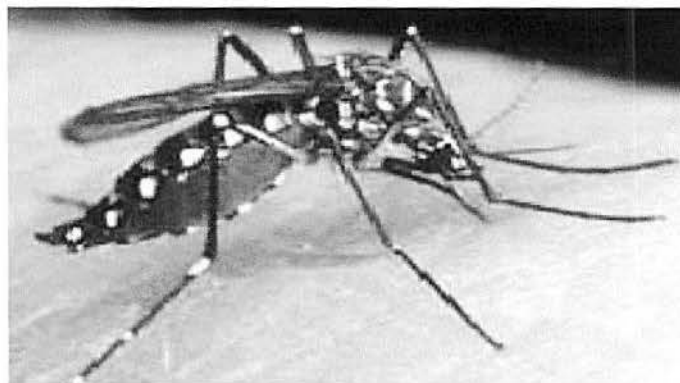


Figura 1.2: Mosquito *Aedes Aegypti* [33]

Esforços para reduzir a transmissão do dengue por controle do *Aedes Aegypti* têm de considerar suas características de comportamento ímpar, incluindo aqueles contaminados por infecção do vírus do dengue [44].

O mosquito utiliza recipientes artificiais com água parada (relativamente limpa) para depositar seus ovos, que são fixados acima do nível da água. Estes resistem a longos períodos de dessecação, o que permite que sejam transportados a grandes distâncias, em recipientes secos, tornando-se, assim, o principal meio de dispersão do inseto (dispersão passiva) [20]. Locais onde normalmente suas larvas são encontradas: pneus, pratos de vasos, latas, garrafas, vidros, piscinas, entre outros.

Tanto os machos quanto as fêmeas alimentam-se de néctar e líquidos doces, mas somente a fêmea é hematófaga.

As fêmeas picam preferencialmente ao amanhecer e próximo ao crepúsculo, mas podem fazê-lo a qualquer hora do dia. Podem picar qualquer animal, mas o homem é o mais atacado. Esta espécie abandona o hospedeiro ao menor movimento, passando, dessa forma, por vários hospedeiros e disseminando, assim, a doença [4]. Outro fator interessante a considerar é que os mosquitos permanecem próximos aos

criadouros, onde ocorre o acasalamento. As fêmeas não voam mais de cinquenta a cem metros durante toda a sua vida, o que contradiz a natureza explosiva com que as epidemias de dengue se alastram [46]. Entretanto, já foi demonstrado que uma fêmea grávida pode voar até três quilômetros em busca de local adequado para ovoposição, quando não há recipientes apropriados nas proximidades [20].

Como as fêmeas apresentam hábitos diurnos e praticam hematofagia para maturação dos ovos, apresentam de dois a três ciclos gonotróficos² durante a vida e podem ovipor de cem a duzentos ovos por vez. Após a eclosão dos ovos, passam por quatro estágios larvais e pela fase final de desenvolvimento aquático (pupa). Em condições ótimas, acredita-se que o período larvário pode completar-se em cinco dias, ou estender-se por semanas em condições inadequadas [44].

1.2.2 O mosquito *Aedes Albopictus*

O mosquito *Aedes Albopictus* (o “mosquito Tigre”), considerado o vetor original do dengue, é agora um vetor secundário. Nativo da região asiática, opera como um vetor rural da doença [34].

É uma espécie primordialmente silvestre, mas que vem se adaptando à vida urbana, onde pode se reproduzir em recipientes artificiais, como tocos de bambus, ocos de árvores, pneus, vasos de plantas, cascas de fruta, etc. Possui hábito diurno, assim como o *Aedes Aegypti*.

Esta espécie foi introduzida no Brasil através do comércio vindo da Índia. Atualmente, encontra-se distribuída por vários estados do país.

Aedes Albopictus é o vetor do dengue na Ásia, mas no Brasil ainda não existem provas de que possa estar veiculando a doença, já que não foram descobertos adultos nem larvas desta espécie em zonas de epidemia da doença [4].

²Alimentação para o desenvolvimento dos ovos.

1.3 Controle e Prevenção

Tendo em vista reduzir o número de criadouros existentes e evitar o surgimento de novos locais propícios à eclosão de ovos, as seguintes medidas de controle são propostas ([17], [19]):

- **Manejo ambiental:** mudanças no meio ambiente que impeçam ou minimizem a propagação do vetor, evitando ou destruindo os criadouros potenciais do *Aedes*.
- **Controle biológico:** consiste no emprego de inimigos naturais específicos, como predadores (peixes, etc.), parasitas (fungos, nematóides, etc.) e patógenos (vírus, bactérias, protozoários, etc.). Considera-se controle biológico *natural* a ação dos inimigos naturais biológicos sem a intervenção do homem, ou *artificial*, quando há a interferência humana. Na natureza nem sempre se consegue a abundância de inimigos biológicos, o que torna necessária a intervenção humana.
- **Controle químico:** pressupõe o uso de produtos químicos para eliminar ou controlar vetores de doenças ou pragas agrícolas. É a última alternativa de controle a ser utilizada, uma vez que outras ações menos agressivas e eficazes devem ser prioritárias. Este último deve ter uso restrito a epidemias, como forma complementar de interromper a transmissão do dengue, ou quando não se dispuser de outra ferramenta de intervenção.
- **Controle cultural:** são mudanças nos hábitos da população que ocorrem através da alteração de comportamento com relação à doença, ao vetor e às medidas de controle e prevenção. Enfatiza a responsabilidade social no sentido de evitar a infestação domiciliar do *Aedes Aegypti*, reduzindo seus criadouros.

- **Controle físico:** é um conjunto de medidas que podem ser colocadas em prática onde existe ou haja possibilidade de existir a transmissão da enfermidade, com a finalidade de proteger as pessoas. A melhor maneira de prevenir o dengue é evitar a picada do mosquito *Aedes Aegypti*; para isso, as pessoas devem estar conscientes dos hábitos alimentares do mosquito e fazer uso dos seguintes métodos de controle físico:
 - limpeza de terrenos baldios;
 - uso de telas em portas e janelas [42];
 - uso de mosquiteiros;
 - uso de tampas nas caixas d’água e vasilhames;
 - retirada de entulhos que possam servir como criadouros para o mosquito;
 - melhoria no saneamento básico;
 - coleta e destinação adequada de resíduos sólidos.

Apesar de já se ter um conhecimento sobre a estrutura dos vetores da família *Flavivirus*, serão necessários muitos estudos para que se tenha uma vacina eficaz, principalmente que seja eficaz contra os quatro sorotipos do vírus.

1.3.1 O uso de inseticidas no controle dos vetores

Controlar pragas é uma necessidade humana. Diz-se que uma praga está controlada quando seus níveis populacionais estão sob controle.

Quando ocorre propagação das pragas, o uso de inseticidas é determinante em algumas situações, como no caso de um surto de dengue em grandes cidades, medida emergencial que pode impedir o surgimento do dengue hemorrágico, que pode levar pessoas à morte.

Os inseticidas apresentam desvantagens, como favorecer a contaminação ambiental, porém, em contrapartida, destroem os insetos com rapidez e fa-

cidade; por isso, seu uso é recomendado de maneira seletiva nos programas de controle de vetores. Seu uso deve seguir as recomendações do grupo de especialistas da Organização Mundial de Saúde.

Um dos maiores problemas enfrentados seria o tratamento residual intradomiciliar para o controle do *Aedes Aegypti*, tendo em vista o grande número de residências que necessitariam ser tratadas numa cidade [19], pois nelas os mosquitos pousam nas paredes, em objetos pendurados e em móveis.

1.4 Situação do Dengue no Mundo

O dengue é uma enfermidade muito comum em regiões tropicais e subtropicais do mundo, havendo mais de cem países tropicais e subtropicais que já experimentaram surtos de dengue (dengue clássico ou dengue hemorrágico) [39].

Estima-se que cerca de dois terços da população mundial vivam em áreas infestadas com vetores do dengue, principalmente o *Aedes Aegypti*.

A doença foi relatada entre 1779 e 1780, tendo ocorrido epidemias na Ásia; na América do Norte e também na África, indicando que, há muitos anos, tanto o vetor quanto as populações de vírus apresentavam ampla distribuição nos trópicos. No século XX, a epidemia global teve início no Sudeste Asiático, após a Segunda Guerra Mundial, tendo sido agravada nos últimos quinze anos. Nas Américas, a partir da década de 1960, passaram a ocorrer epidemias de dengue. Observou-se, em 1963, transmissão no Caribe e na Venezuela por sorotipo DEN-3. Anteriormente, em 1953, o sorotipo DEN-2 havia sido isolado na região de Trinidad e Tobago, em situação não epidêmica. Em 1968, ocorreram epidemias na região do Caribe com circulação dos sorotipos DEN-2 e DEN-3. Em 1977, o sorotipo DEN-1 chegou às Américas e expandiu-se para a maior parte das ilhas do Caribe. Durante a década de 1980, ocorreram epidemias explosivas na Colômbia, Venezuela, Guiana, México,

entre outros países. Embora, até então, todos os sorotipos tenham sido assinalados nas Américas, houve predominância dos sorotipos DEN-1 e DEN-4.

Atualmente, o mosquito transmissor é encontrado numa larga faixa do continente americano, que se estende desde o Uruguai até o sul dos Estados Unidos, com registro de surtos importantes do dengue em vários países, como Venezuela, Cuba, Brasil e, recentemente, no Paraguai [17].

O primeiro registro de epidemia em relação ao dengue hemorrágico ocorreu em 1982, em Cuba, sendo considerado o mais importante evento na história do dengue nas Américas. Foram 344.203 casos, dos quais 10.312 de FHD associados ao sorotipo 2, resultando em 158 mortes.

As dificuldades em erradicar um mosquito domiciliado, que se multiplica em vários recipientes que armazenam água limpa, têm exigido grande esforço do setor saúde. Podem-se citar alguns fatores que contribuíram e contribuem para o aparecimento e reaparecimento do dengue e da FHD no mundo:

- aumento na produção e utilização de produtos descartáveis;
- alta densidade populacional nas regiões metropolitanas;
- rápido crescimento e urbanização das populações, facilitando o contato com mosquitos domésticos;
- métodos ineficazes utilizados desde 1970 com o intuito de controlar os mosquitos;
- falta de saneamento básico, bem como coleta de lixo ausente ou insuficiente;
- aumento no número de viagens aéreas comerciais, o que proporciona um mecanismo rápido no movimento do vírus do dengue entre passageiros infectados e a população dos grandes centros;
- expansão geográfica dos quatro sorotipos da doença e de seus vetores;

- migração do vetor em grande extensão territorial.

1.4.1 Situação do dengue no Brasil

No Brasil, há referências a epidemias no ano de 1916, em São Paulo, e em 1923, em Niterói, sem diagnóstico laboratorial [17].

A primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu em 1982, em Boa Vista, Roraima, com isolamento dos vírus DEN-1 e DEN-4, controlada através de medidas efetivas [18]. Somente a partir de 1986 foram registradas epidemias em diversos estados. A mais importante ocorreu no Rio de Janeiro, com pelo menos um milhão de pessoas infectadas pelo sorotipo DEN-1 [17]. Em 1990, o sorotipo DEN-2 foi introduzido, passando ambos a circular intensa e simultaneamente no país [18].

O *Aedes Aegypti* foi erradicado do território brasileiro duas vezes, no entanto ressurgiu em virtude de falhas nos programas, seja pela não-detecção de reinfestações, seja por desativação de estruturas de combate ao vetor [40].

No Brasil, a doença apresenta um padrão sazonal, com maior incidência de casos nos primeiros cinco meses do ano, que correspondem ao período mais quente e úmido, típico dos climas tropicais [18]. Em 1990 e 1991, os primeiros casos de dengue hemorrágico surgiram no estado do Rio de Janeiro, logo após a detecção do sorotipo DEN-2, tendo sido confirmados 462 casos, dos quais oito evoluíram para o óbito [18].

Nos últimos três anos vem sendo registrado um aumento no número de casos, alcançando 428.117 casos em 2001. Dentre outros fatores que pressionam a incidência do dengue, destaca-se a introdução recente de um novo sorotipo, o DEN-3, para o qual a suscetibilidade é praticamente universal [23].

A Figura 1.4.1 mostra o número de casos confirmados e óbitos do dengue no Brasil no período de 1980-2001 [23].

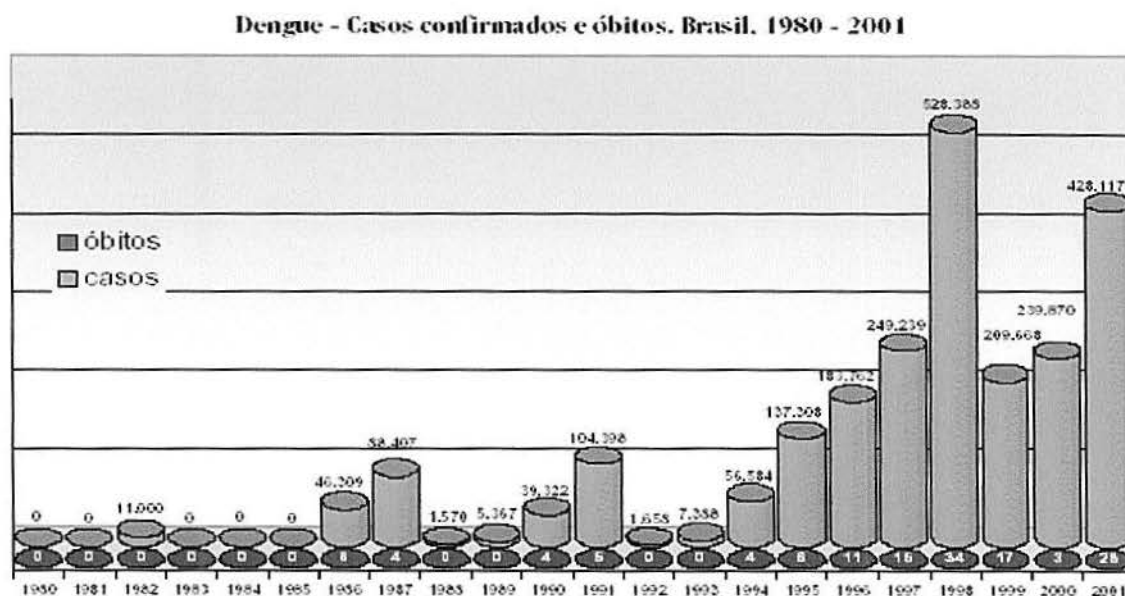


Figura 1.3: Casos e óbitos de dengue confirmados no Brasil no período de 1980-2001

1.4.1.1 Situação do dengue no estado do Rio Grande do Sul

Desde 1995, o dengue é uma doença de notificação compulsória no estado do Rio Grande do Sul. Não há epidemia de dengue no estado, porém no ano de 2001 foram notificados 165 casos. Desses, 43 foram confirmados laboratorialmente³, 111 foram descartados e 11 foram inconclusivos [21].

Já, em 2002, até o mês de outubro, foram notificados 1145 casos, dos quais 402 foram confirmados laboratorialmente⁴, 690 foram descartados, 26 estão com resultados pendentes e 27 aguardam o resultado laboratorial [21].

Veja-se na Figura 1.4 a demonstração dos casos notificados e confirmados de dengue no Rio Grande do Sul de 1995 a 2002 (dados até nov/02) [21].

³Todos os casos foram importados visto que as pessoas se infectaram em outros estados.

⁴Todos os casos foram também importados, como nos anos anteriores.

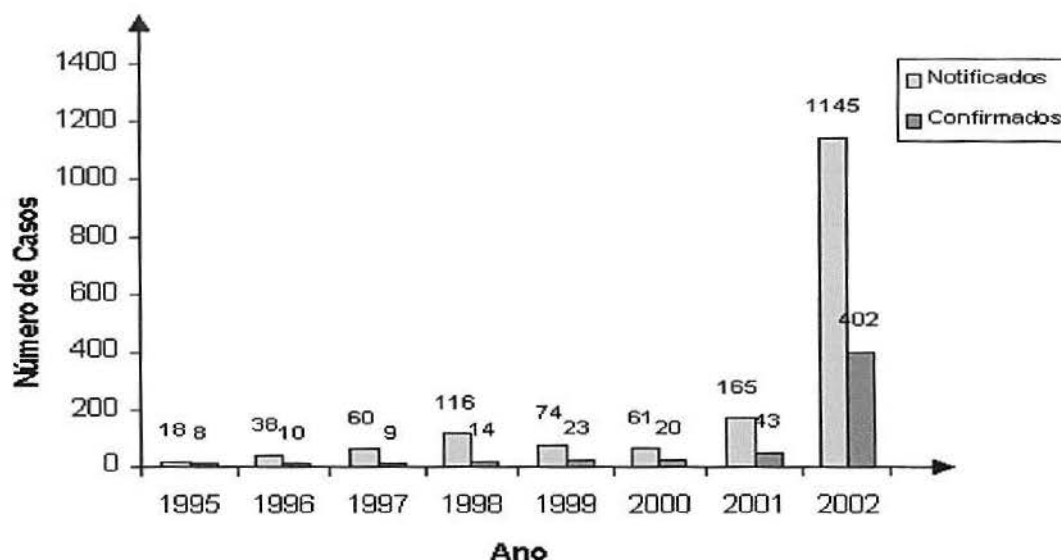


Figura 1.4: Casos de dengue notificados e confirmados no estado do Rio Grande do Sul no período de 1995-2002

Apesar de nenhum caso de dengue ter sido registrado no território gaúcho (pois os casos constatados foram importados de outros estados), a presença do *Aedes Aegypti* está confirmada em 52 municípios. Já o mosquito *Aedes Albopictus* está presente em 190 municípios, segundo o setor de Vigilância Ambiental da Fundação Nacional de Saúde do Rio Grande do Sul.

2 MODELO SEIR PARA O DENGUE

Apresenta-se o modelo determinístico SEIR de transmissão do dengue proposto por Elizabeth Newton e Paul Reiter [43], com o objetivo de avaliar a progressão de uma epidemia considerando a interação de uma população hipotética.

Após a definição do modelo, apresentam-se informações obtidas através das simulações realizadas, bem como o efeito constatado através da variação dos valores de alguns parâmetros envolvidos no modelo.

2.1 Formulação do Modelo

O modelo é composto por sete compartimentos ou classes que mudam de magnitude com o tempo e que representam os diferentes estados da doença. São incluídas pessoas de todas as idades e de ambos os sexos, e, em relação aos mosquitos, somente as fêmeas adultas, pois apenas elas são hematófagas.

Algumas hipóteses são preestabelecidas:

1. Para a população dos mosquitos, o ambiente determina a capacidade de suporte ambiental, mantida constante;
2. A dinâmica vital, isto é, os nascimentos (recrutamentos)¹ e as mortes para as duas espécies, é considerada. Os nascimentos ocorrem somente nas classes dos suscetíveis;
3. A aquisição de proteção materna nos humanos e a transmissão transovariana nos mosquitos não estão incluídas no modelo;

¹O termo “recrutamento”, em Biomatemática, refere-se à entrada de novos indivíduos numa determinada classe. Neste modelo, o recrutamento para a população dos mosquitos é a entrada de indivíduos adultos na classe dos suscetíveis.

4. Todos os nascimentos e mortes ocorrem a taxas iguais e todos os recém-nascidos são suscetíveis. Consideram-se apenas mortes naturais neste modelo, supondo-se que a doença não causa mortes (dengue clássico). Conseqüentemente, o número total de humanos é conservado;
5. O modelo supõe que as populações são confinadas em uma área geográfica particular, pequena o suficiente para todas as pessoas terem a mesma probabilidade de serem picadas por um mosquito.

Os compartimentos que representam as variáveis de estado para a população humana são:

- $S_h(t)$ = número de indivíduos suscetíveis no instante t ;
- $E_h(t)$ = número de indivíduos expostos no instante t ;
- $I_h(t)$ = número de indivíduos infectados² no instante t ;
- $R_h(t)$ = número de indivíduos recuperados no instante t ;
- $N_h(t) = S_h(t) + E_h(t) + I_h(t) + R_h(t) = \text{constante}$, pela hipótese 4 = número total de indivíduos no instante t .

Os compartimentos que representam as variáveis de estado para a população do vetor (mosquito) são:

- $S_v(t)$ = número de mosquitos suscetíveis no instante t ;
- $E_v(t)$ = número de mosquitos expostos no instante t ;
- $I_v(t)$ = número de mosquitos infectados no instante t ;
- $N_v(t) = S_v(t) + E_v(t) + I_v(t) = \text{constante} = \text{número total de mosquitos no instante } t$;

²Neste trabalho, os termos infectado e infeccioso são usados como sinônimos.

Note-se que, para a população do vetor, a classe de recuperados é desconsiderada, pois, uma vez que o mosquito esteja infectado, permanece assim até a morte, tendo em vista que sua expectativa de vida é curta.

O fluxo entre os compartimentos é descrito por equações diferenciais ordinárias da forma:

$$\frac{dX}{dt} = \alpha X,$$

onde α é uma taxa que pode ser constante ou depender das variáveis de estado do sistema e tem dimensão t^{-1} , e $1/\alpha$ representa o período médio de permanência no compartimento e X é uma variável de estado do sistema.

O modelo está representado esquematicamente abaixo, através do diagrama de fluxo do modelo de transmissão do dengue:

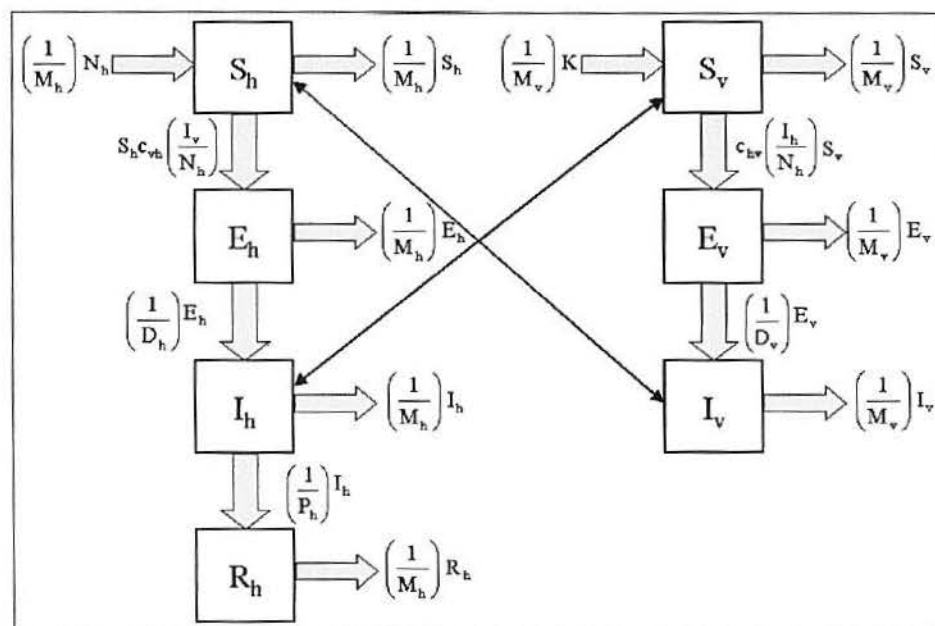


Figura 2.1: Diagrama de fluxo do modelo de transmissão do dengue

De acordo com a Figura 2.1, tem-se que:

1. Para os humanos:

- $M_h =$ expectativa de vida e $\frac{1}{M_h}$ representa as taxas de natalidade e mortalidade, as quais se consideram iguais, por hipótese;
- $D_h =$ período latente intrínseco³ e $\frac{1}{D_h}$ representa a taxa na qual as pessoas passam da classe dos expostos para a classe dos infectados;
- $P_h =$ duração da infecção e $\frac{1}{P_h}$ representa a taxa de recuperação da doença.

2. Para os mosquitos:

- $M_v =$ expectativa de vida e $\frac{1}{M_v}$ representa a taxa de mortalidade;
- $D_v =$ período latente extrínseco⁴ e $\frac{1}{D_v}$ representa a taxa na qual os mosquitos passam da classe dos expostos para a classe dos infectados;
- $K =$ capacidade de suporte ambiental do vetor⁵ e $\frac{K}{M_v}$ representa a taxa de recrutamento para a classe dos suscetíveis (maturação de uma fração da reserva dos mosquitos e que independe da densidade atual dos mosquitos), já que somente uma fração dos ovos sobrevive até alcançar o estágio adulto.

O nível de contato entre as duas populações é determinado por:

- $c_{hv} = a_{hv}p_s =$ taxa efetiva de transmissão através de contato, humano para vetor e
- $c_{vh} = a_{vh}p_i =$ taxa efetiva de transmissão através de contato, vetor para humano, onde:

³Período em que a pessoa está infectada, mas não transmite a doença.

⁴Intervalo de tempo desde que o vetor se infectou pela ingestão de sangue contaminado até o momento em que passa a transmitir o vírus, através das glândulas salivares que estão infectadas.

⁵Quando uma população é introduzida em um ambiente favorável, cresce tendo como limite o número máximo de indivíduos que esse ambiente pode manter, quando $t \rightarrow \infty$. Este número corresponde à capacidade-limite do ambiente ou à capacidade de suporte ambiental K . Atingido o equilíbrio estável, a população se estabiliza, ou seja, o número de indivíduos que a constituem tende a permanecer constante [39].

- a_{hv} = probabilidade de um humano infectado transmitir o vírus para um vetor suscetível durante a picada;
- a_{vh} = probabilidade de um mosquito infectado transmitir o vírus para um humano suscetível durante a picada;
- p_s = número de picadas por mosquito suscetível por dia;
- p_i = número de picadas por mosquito infectado por dia.

Assim, as taxas de exposição à doença são:

$$c_{vh}I_v \frac{S_h}{N_h} \text{ para a transmissão vetor} \rightarrow \text{humano.}$$

$$c_{hv}S_v \frac{I_h}{N_h} \text{ para a transmissão humano} \rightarrow \text{vetor.}$$

2.2 O Modelo

A dinâmica do modelo proposto por Newton e Reiter é descrita pelo sistema autônomo de equações diferenciais ordinárias não-lineares:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \frac{1}{M_h}N_h - c_{vh}I_v \frac{S_h}{N_h} - \frac{1}{M_h}S_h \\ \frac{dE_h}{dt} = c_{vh}I_v \frac{S_h}{N_h} - \frac{1}{D_h}E_h - \frac{1}{M_h}E_h \\ \frac{dI_h}{dt} = \frac{1}{D_h}E_h - \frac{1}{P_h}I_h - \frac{1}{M_h}I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \frac{1}{P_h}I_h - \frac{1}{M_h}R_h \\ \frac{dS_v}{dt} = \frac{K}{M_v} - c_{hv}S_v \frac{I_h}{N_h} - \frac{1}{M_v}S_v \\ \frac{dE_v}{dt} = c_{hv}S_v \frac{I_h}{N_h} - \frac{1}{D_v}E_v - \frac{1}{M_v}E_v \\ \frac{dI_v}{dt} = \frac{1}{D_v}E_v - \frac{1}{M_v}I_v \end{array} \right. \quad (2.1)$$

A população de humanos, $N_h = S_h + E_h + I_h + R_h$, é considerada constante em razão da hipótese 4 e, portanto, sua variação é nula, como se pode observar somando as quatro primeiras equações do sistema (2.1):

$$\frac{dN_h}{dt} = \frac{dS_h}{dt} + \frac{dE_h}{dt} + \frac{dI_h}{dt} + \frac{dR_h}{dt} = 0 \quad (2.2)$$

Somando as três últimas equações do sistema (2.1), relacionadas à população de mosquitos, observa-se que:

$$\frac{dN_v}{dt} = \frac{dS_v}{dt} + \frac{dE_v}{dt} + \frac{dI_v}{dt} = \frac{1}{M_v}(K - N_v) \quad (2.3)$$

A equação diferencial (2.3) descreve a população total dos mosquitos. O problema de valor inicial

$$\begin{cases} \frac{dN_v}{dt} = \frac{1}{M_v}(K - N_v) \\ N_v(0) = n_0 \end{cases} \quad (2.4)$$

tem como solução $N_v(t) = K + (n_0 - K)e^{\left(-\frac{1}{M_v}\right)t}$ donde se percebe que, à medida que o tempo aumenta, a população total de mosquitos tende para K . Dessa forma, é possível supor que N_v é constante e igual a K (pois a escala de tempo em que N_v tende para K é pequena em relação à escala de tempo da epidemia). Pode-se observar isso através da Figura 2.2.

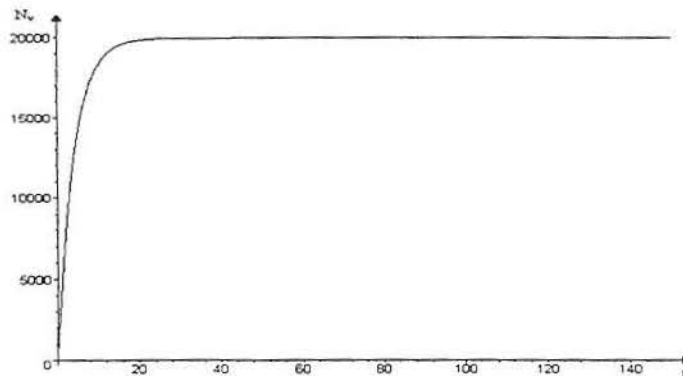


Figura 2.2: Solução da EDO (2.3), onde $K=20000$ mosquitos, $M_v=4$ dias e $N_v(0)=100$ mosquitos.

Dividindo as quatro primeiras equações do sistema (2.1) por N_h e as três últimas equações por N_v considerada constante e lembrando que $\frac{K}{N_v} \approx 1$, obtém-se o seguinte sistema normalizado:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds_h}{dt} = \frac{1}{M_h} - s_h i_v c_{vh} \frac{N_v}{N_h} - \frac{1}{M_h} s_h \\ \frac{de_h}{dt} = s_h i_v c_{vh} \frac{N_v}{N_h} - \frac{1}{D_h} e_h - \frac{1}{M_h} e_h \\ \frac{di_h}{dt} = \frac{1}{D_h} e_h - \frac{1}{P_h} i_h - \frac{1}{M_h} i_h \\ \frac{dr_h}{dt} = \frac{1}{P_h} i_h - \frac{1}{M_h} r_h \\ \frac{ds_v}{dt} = \frac{1}{M_v} - c_{hv} s_v i_h - \frac{1}{M_v} s_v \\ \frac{de_v}{dt} = c_{hv} s_v i_h - \frac{1}{D_v} e_v - \frac{1}{M_v} e_v \\ \frac{di_v}{dt} = \frac{1}{D_v} e_v - \frac{1}{M_v} i_v \end{array} \right. \quad (2.5)$$

onde se tem que:

- $s_h \equiv \frac{S_h}{N_h}$ = fração de humanos suscetíveis;
- $e_h \equiv \frac{E_h}{N_h}$ = fração de humanos expostos;
- $i_h \equiv \frac{I_h}{N_h}$ = fração de humanos infectados;
- $r_h \equiv \frac{R_h}{N_h}$ = fração de humanos recuperados;
- $s_v \equiv \frac{S_v}{N_v}$ = fração de mosquitos suscetíveis;
- $e_v \equiv \frac{E_v}{N_v}$ = fração de mosquitos expostos;
- $i_v \equiv \frac{I_v}{N_v}$ = fração de mosquitos infectados.

O sistema (2.5) pode ser substituído pelo sistema (2.6), uma vez que $s_h = 1 - e_h - i_h - r_h$ e $s_v = 1 - e_v - i_v$.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{de_h}{dt} = (1 - e_h - i_h - r_h)i_v c_{vh} \frac{N_v}{N_h} - \frac{1}{D_h} e_h - \frac{1}{M_h} e_h \\ \frac{di_h}{dt} = \frac{1}{D_h} e_h - \frac{1}{P_h} i_h - \frac{1}{M_h} i_h \\ \frac{dr_h}{dt} = \frac{1}{P_h} i_h - \frac{1}{M_h} r_h \\ \frac{de_v}{dt} = (1 - e_v - i_v)c_{hv} i_h - \frac{1}{D_v} e_v - \frac{1}{M_v} e_v \\ \frac{di_v}{dt} = \frac{1}{D_v} e_v - \frac{1}{M_v} i_v \end{array} \right. \quad (2.6)$$

Buscando as soluções do estado estacionário (pontos de equilíbrio), igualam-se as equações do sistema (2.6) a zero. O estado do sistema em qualquer instante t é dado por: $\mathbf{E}(t) = (s_h(t), e_h(t), i_h(t), r_h(t), s_v(t), e_v(t), i_v(t))$.

As soluções do sistema são: ponto de equilíbrio livre da doença

$\mathbf{E}_0 = (s_h^*, 0, 0, 0, s_v^*, 0, 0)$, onde $s_h^* = 1$ e $s_v^* = 1$, e o ponto de equilíbrio endêmico

$\mathbf{E}_1 = (s_h^*, e_h^*, i_h^*, r_h^*, s_v^*, e_v^*, i_v^*)$, onde $s_h^* = 1 - e_h^* - i_h^* - r_h^*$ e $s_v^* = 1 - e_v^* - i_v^*$ e:

$$i_h^* = \frac{1 - \left[\frac{D_v}{M_v} \frac{D_h}{c_{vh} c_{hv}} \frac{N_h}{N_v} \left(\frac{1}{D_v} + \frac{1}{M_v} \right) \left(\frac{1}{P_h} + \frac{1}{M_h} \right) \left(\frac{1}{D_h} + \frac{1}{M_h} \right) \right]}{1 + \frac{M_h}{P_h} + D_h \left(\frac{1}{P_h} + \frac{1}{M_h} \right) - \left[D_h \frac{N_h}{N_v} \left(\frac{D_v + M_v}{M_v} \right) \frac{\left(\frac{1}{P_h} + \frac{1}{M_h} \right) \left(\frac{1}{D_h} + \frac{1}{M_h} \right)}{c_{vh}} \right]},$$

$$i_v^* = \frac{\frac{N_h}{N_v} \frac{D_h}{c_{vh}} \left(\frac{1}{P_h} + \frac{1}{M_h} \right) \left(\frac{1}{D_h} + \frac{1}{M_h} \right) i_h^*}{1 - \left[1 + \frac{M_h}{P_h} + D_h \left(\frac{1}{P_h} + \frac{1}{M_h} \right) \right] i_h^*},$$

$$e_v^* = \frac{D_v}{M_v} i_v^*,$$

$$r_h^* = \frac{M_h}{P_h} i_h^*,$$

$$e_h^* = D_h \left(\frac{1}{P_h} + \frac{1}{M_h} \right) i_h^*.$$

2.3 Número Reprodutivo Básico

2.3.1 Definição

O *Número Reprodutivo Básico* (R_0) é um parâmetro adimensional que fornece o número de casos secundários produzidos por um infectante durante o período infeccioso em uma população na qual todos são suscetíveis.

Quando uma infecção se estabelece, a fração inicial de suscetíveis começa a decrescer. Com isso, um equilíbrio em algum momento será atingido, quando a taxa de indivíduos infectados é balanceada com a taxa na qual novos indivíduos suscetíveis surgem. No equilíbrio, cada infecção secundária irá produzir, em média, uma infecção secundária, isto é, $R_0 = 1$.

É importante observar que, quando o valor do número reprodutivo básico ultrapassar a unidade ($R_0 > 1$), ter-se-á epidemia e, quando este valor for menor que a unidade ($R_0 < 1$), não haverá epidemia.

2.3.2 Cálculo do número reprodutivo básico para o modelo do dengue

O número reprodutivo básico R_0 pode ser obtido a partir da condição de que o equilíbrio \mathbf{E}_0 , onde toda a população é suscetível, seja instável. Para isso (ver Apêndice A) investigam-se os autovalores da matriz Jacobiana associada ao sistema (2.6) calculado no ponto de equilíbrio \mathbf{E}_0 :

$$\mathbf{Df}(\mathbf{E}_0) = \begin{bmatrix} -\frac{1}{D_h} - \frac{1}{M_h} & 0 & 0 & 0 & c_{vh} \frac{N_v}{N_h} \\ \frac{1}{D_h} & -\frac{1}{P_h} - \frac{1}{M_h} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{P_h} & -\frac{1}{M_h} & 0 & 0 \\ 0 & c_{hv} & 0 & -\frac{1}{D_v} - \frac{1}{M_v} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{D_v} & -\frac{1}{M_v} \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

As condições necessárias e suficientes para a estabilidade de E_0 são escritas em termos dos coeficientes da equação característica da matriz (2.7), que tem a forma:

$$(\sigma - \sigma_1)P(\sigma) = 0,$$

onde

$$\sigma_1 = -\frac{1}{M_h}$$

e

$$P(\sigma) = \sigma^4 + a_1\sigma^3 + a_2\sigma^2 + a_3\sigma + a_4,$$

onde

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{P_h M_h D_v M_v + 2D_h M_h P_h D_v + 2D_h P_h D_v M_v + D_h M_h D_v M_v + D_h M_h P_h M_v}{M_h M_v D_h P_h D_v}, \\ a_2 &= \frac{A + B + C}{G}, \\ a_3 &= \frac{D + E + F}{G}, \\ a_4 &= \frac{(M_v + D_v)(P_h + M_h)(D_h + M_h)}{D_h M_h^2 P_h D_v M_v^2} - \frac{c_{vh} c_{hv} N_v}{D_v D_h N_h}, \end{aligned}$$

sendo

$$\begin{aligned} A &= 2N_h P_h M_h^2 D_v M_v + N_h D_h M_h^2 P_h D_v + N_h D_h M_h^2 M_v^2 + 4N_h D_h P_h M_h D_v M_v, \\ B &= 2N_h D_h M_h^2 D_v M_v + N_h D_h P_h D_v M_v^2 + N_h P_h M_h D_v M_v^2 + N_h M_h^2 D_v M_v^2, \\ C &= N_h P_h M_h^2 M_v^2 + N_h D_h M_h^2 P_h M_v + 2N_h D_h P_h M_h M_v^2 + N_h D_h M_h D_v M_v^2, \\ D &= 2N_h M_h^2 D_v M_v + N_h M_h^2 M_v^2 + N_h D_h M_h^2 D_v + N_h P_h M_h^2 M_v + N_h P_h M_h^2 D_v, \\ E &= N_h D_h M_h^2 M_v + N_h D_h M_h M_v^2 + N_h D_h P_h M_v^2 + 2N_h D_h P_h D_v M_v + 2N_h P_h M_h D_v M_v, \\ F &= 2N_h D_h P_h M_h D_v + 2N_h D_h M_h D_v M_v + 2N_h D_h P_h M_h M_v + N_h P_h M_h M_v^2, \\ G &= N_h D_h M_h^2 P_h D_v M_v^2. \end{aligned}$$

Para verificar se o equilíbrio E_0 é estável, testar-se-ão as condições do critério de Routh-Hurwitz [[24],[41]], que são:

1. $a_1 > 0$;
2. $a_3 > 0$;
3. $a_4 > 0$;
4. $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$.

Utilizando o pacote de lógica do *software* Maple 5 e lembrando que todos os parâmetros envolvidos no modelo são positivos (ou seja: $M_h > 0$, $M_v > 0$, $D_h > 0$, $D_v > 0$, $P_h > 0$, $c_{vh} > 0$, $c_{hv} > 0$, $N_h > 0$ e $N_v > 0$), todas as condições necessárias e suficientes para o equilíbrio ser estável são satisfeitas, com exceção da condição 3. Portanto, E_0 instável implica $a_4 < 0$. Da expressão $a_4 < 0$, ter-se-á, então, a desigualdade:

$$\frac{(M_v + D_v)(P_h + M_h)(D_h + M_h)}{D_h M_h^2 P_h D_v M_v^2} - \frac{c_{vh} c_{hv} N_v}{D_v D_h N_h} < 0 \quad (2.8)$$

equivalente a:

$$\frac{N_v}{N_h} c_{vh} c_{hv} \frac{M_h}{(M_h + D_h)} \frac{M_h}{(M_h + P_h)} \frac{M_v^2}{(M_v + D_v)} P_h > 1 \quad (2.9)$$

A expressão à esquerda da desigualdade (2.9) fornece o número reprodutivo básico para o dengue. Assim,

$$R_0 = \frac{N_v}{N_h} c_{vh} c_{hv} \frac{M_h}{(M_h + D_h)} \frac{M_h}{(M_h + P_h)} \frac{M_v^2}{(M_v + D_v)} P_h \quad (2.10)$$

Os valores adotados para os parâmetros das equações do sistema (2.6) são apresentados na Tabela 2.1 e foram extraídos de Dye [14], Newton e Reiter [43] e Sheppard et al. [48].

Tabela 2.1: Valores dos parâmetros envolvidos no sistema de equações diferenciais (2.6).

Símbolo	Valor-Base
a_{hv}	0.75 picada^{-1}
a_{vh}	0.75 picada^{-1}
p_s	0.5 picada/dia
p_i	1.0 picada/dia
c_{hv}	0.375 dias^{-1}
c_{vh}	0.75 dias^{-1}
K	20000 mosquitos
M_h	25000 dias
M_v	4 dias
D_h	5 dias
D_v	10 dias
P_h	3 dias

O valor de R_0 , utilizando os valores da Tabela 2.1, com $N_h = 10.000$ pessoas e $N_v = 20.001$ mosquitos, é aproximadamente igual a 1,928, o que classifica o dengue como uma doença moderadamente infecciosa, segundo Marques [37].

A condição (2.9) para R_0 é aplicável somente quando uma grande parte da população humana e de mosquitos é suscetível. Se uma significativa parte da população não for suscetível, efetivamente se reduz a taxa de picada, uma vez que somente uma fração da população irá ser envolvida na transmissão [43].

Então, o número reprodutivo efetivo em uma população parcialmente imune será dado pela expressão:

$$R_1 = \frac{S_h}{N_h} \frac{S_v}{N_v} R_0 \quad (2.11)$$

onde R_0 é dado por (2.10).

O controle da transmissão pode ser obtido pela redução do R_0 abaixo do valor da unidade, de forma que cada caso gere menos do que um novo caso. O dengue aparenta ser uma arbovirose extremamente sensível à redução de criadouros de *Aedes Aegypti*, ou à aplicação espacial de inseticidas para reduzir o número de

fêmeas infectadas, segundo Marques [37]. Isso se deve ao fato de que, se observada a expressão (2.10) para o R_0 , nota-se que seu valor é diretamente proporcional a $\frac{N_v}{N_h}$; assim, se diminuído o número de mosquitos, diminui-se automaticamente o número de casos e, como já foi dito, se o valor de R_0 for menor que um, não haverá epidemia.

2.4 Implementação do Modelo

Para realizar as simulações do modelo, necessita-se de algumas informações úteis no processo de implementação. Uma delas é a escolha das condições iniciais atribuídas às variáveis de estado do modelo e a escolha do método numérico a ser utilizado na solução do sistema.

O método numérico a ser utilizado na resolução do sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares do modelo (SEIR) é o método de Runge-Kutta de quarta ordem ([8], [10]).

Os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado constam na Tabela 2.2, onde se observa que a razão mosquito/pessoa inicial adotada é $\frac{2}{1}$. Estes valores e os da Tabela 2.1 para os parâmetros são chamadas de “caso-base”.

Tabela 2.2: Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue

Variável	Valor Inicial
Humano Suscetível ($S_h(0)$)	10000 indivíduos
Humano Exposto ($E_h(0)$)	0 indivíduos
Humano Infectado ($I_h(0)$)	0 indivíduos
Humano Recuperado ($R_h(0)$)	0 indivíduos
Vetor Suscetível ($S_v(0)$)	20000 indivíduos
Vetor Exposto ($E_v(0)$)	0 indivíduos
Vetor Infectado ($I_v(0)$)	1 indivíduos

Nota-se que o $S_v(0)$ é o valor de K da Tabela 2.1. As simulações possibilitarão a análise da curva de uma epidemia do dengue.

A epidemia é detectada através de um critério utilizado por Newton e Reiter [43]: ocorre epidemia quando a proporção infectada (número de casos da doença) exceder a 1% da população.

O sistema foi implementado em um computador Pentium(r)II, 120 MB, com *clock* de 900 MHz em linguagem Fortran 90.

2.5 Resultados Numéricos

2.5.1 Resultados obtidos no caso-base

Os resultados numéricos alcançados foram obtidos da análise do sistema (2.1). A Figura 2.3 fornece a curva de uma epidemia de dengue. A Figura 2.3(a) foi obtida analisando o intervalo $[0,400]$ dias, com passo $h = 0,5$ e com emprego dos valores apresentados nas Tabelas 2.1 e 2.2. Já a Figura 2.3(b) foi obtida analisando-se o intervalo de $[0,400]$ dias, com passo $h = 0,5$, com $S_v(0) = 100$ mosquitos adultos e os demais valores, como os apresentados nas Tabelas 2.1 e 2.2.

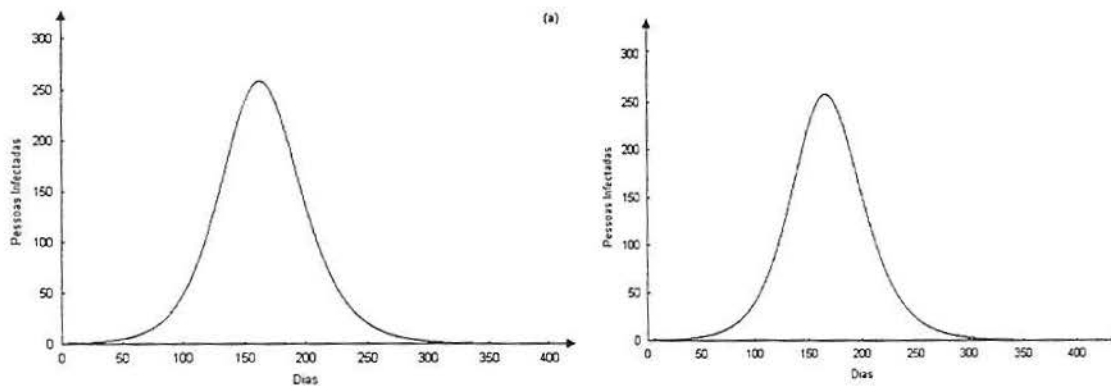


Figura 2.3: (a) Curva de epidemia do dengue no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Curva de epidemia do dengue no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.

Ao analisar a Figura 2.3, observa-se que a epidemia começa rapidamente, o que se deve ao fato de que o número de mosquitos suscetíveis estabiliza rapidamente. Segundo Miorelli [39], o número de mosquitos é considerado transiente rápido.

A rápida estabilidade do número de mosquitos suscetíveis pode ser confirmada ao se observar a Figura 2.4, que mostra o número de mosquitos adultos e suscetíveis no intervalo de $[0,400]$ dias na Figura (2.4)(a) e $[0,800]$ dias na Figura (2.4)(b), com as mesmas condições iniciais consideradas para gerar a Figura 2.3.

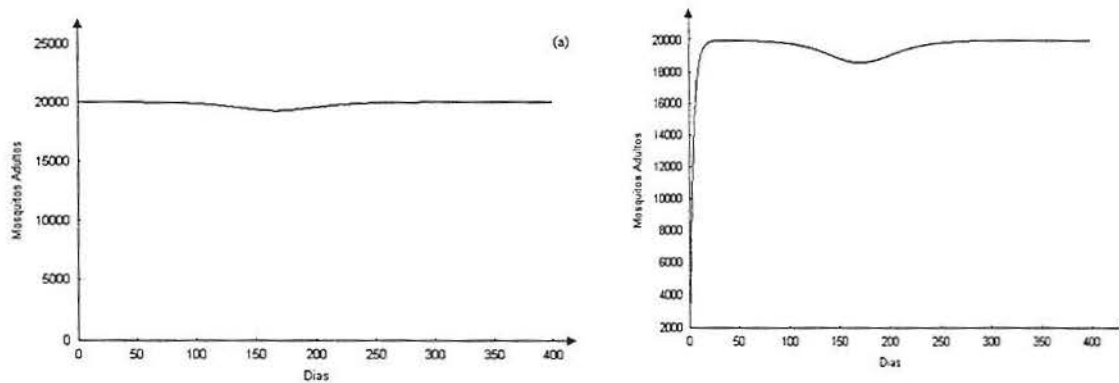


Figura 2.4: (a) Número de mosquitos adultos e suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Número de mosquitos adultos e suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.

Pela Figura 2.5 nota-se que o número de pessoas suscetíveis é, inicialmente, grande, porém tende a decrescer à medida que as pessoas são atingidas pela doença. O número de suscetíveis restantes não tende a zero, o que possibilita o reaparecimento da doença dentro da população considerada.

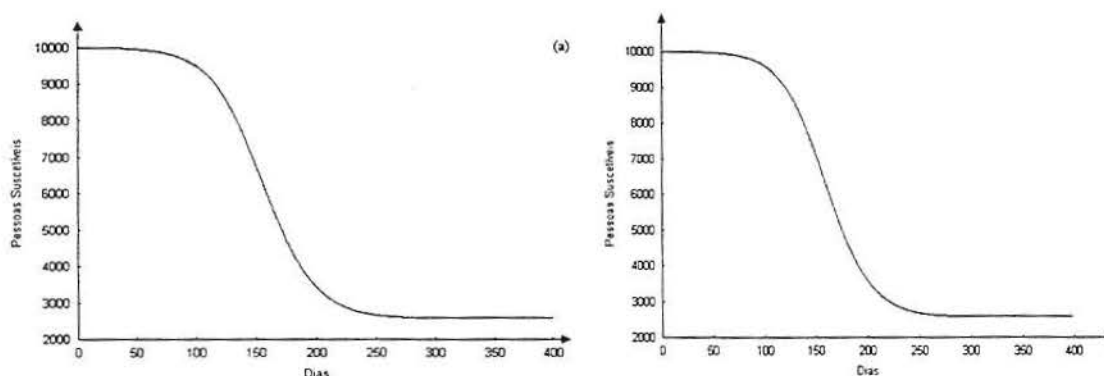


Figura 2.5: (a) Número de pessoas suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Número de pessoas suscetíveis no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.

A Figura 2.6 mostra o número de pessoas que adquiriram a doença, que se recuperaram e obtiveram, com isso, imunidade permanente para aquele sorotipo

específico que gerara a doença (imunologicamente resistentes ao dengue). No gráfico nota-se também a possibilidade do reaparecimento da doença dentro dessa população, pois as pessoas que não adquiriram a doença (e, portanto, não constam no gráfico) não adquirem imunidade permanente para o sorotipo que a gerou. É importante ressaltar que se considera uma população de 10000 humanos e apenas 8000 adquiriram a doença, restando ainda um total de 2000 pessoas suscetíveis ao vetor.

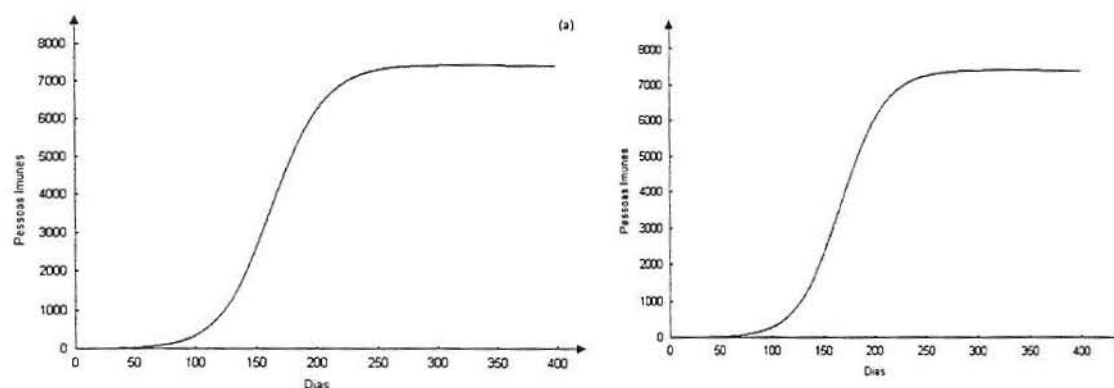


Figura 2.6: (a) Número de pessoas imunes no caso-base para $S_v(0)=K=20000$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias e (b) Número de pessoas imunes no caso-base para $S_v(0)=100$ adultos no intervalo de $[0,400]$ dias.

2.5.2 Resultados da variação dos parâmetros

Apresentam-se agora alguns resultados alcançados da variação dos valores dos parâmetros envolvidos no modelo SEIR de transmissão do dengue, onde se varia um parâmetro de cada vez, mantendo os outros constantes. Os valores apresentados na Tabela 2.1 são considerados os valores-base, os quais foram utilizados como referência. Essas variações visam verificar a sensibilidade do modelo com relação a esses valores, com o que se tem a possibilidade de avaliar quais são as variáveis que mais interferem na epidemia, assim, pode-se planejar melhor o controle.

Os seguintes parâmetros são os que terão seus valores variados:

- K : capacidade de suporte ambiental do mosquito;

- p_i : número de picadas por mosquito infectado por dia;
- M_v : longevidade dos mosquitos;
- D_v : período latente extrínseco (pessoa que está infectada mas não transmite a doença);
- D_h : período latente intrínseco;
- P_h : duração da infecção no homem.

Das simulações realizadas obtêm-se informações a respeito da propagação da doença no que diz respeito a(ao):

- dia em que a epidemia inicia;
- duração da epidemia;
- número total de casos de dengue.

Lembrando o critério estabelecido na seção 2.4, detecta-se o início de uma epidemia quando a prevalência em um determinado dia exceder a 1% da população total N_h . Conforme os valores adotados na Tabela 2.1, $N_h=10000$ pessoas, o início da epidemia ocorrerá no primeiro dia em que o número de casos de dengue for igual ou maior que 100, e será considerado o final da epidemia quando o número de casos de dengue for menor que 100.

Ao variar o parâmetro K , observa-se que, para valores menores ou iguais a 15000, não há ocorrência de epidemia, pois em nenhum dia o número de casos excedeu ou foi igual a 100, apesar de se terem casos de dengue.

Da Figura 2.7(a) nota-se que, quanto maior o valor da capacidade de suporte ambiental do mosquito, mais rapidamente se inicia a epidemia, atingindo também um número maior de casos, como se observa na Figura 2.7(b). Isso se deve ao fato de que, quanto maior é o valor de K , maior será o valor de R_0 , já que se assume N_v constante e igual a K .

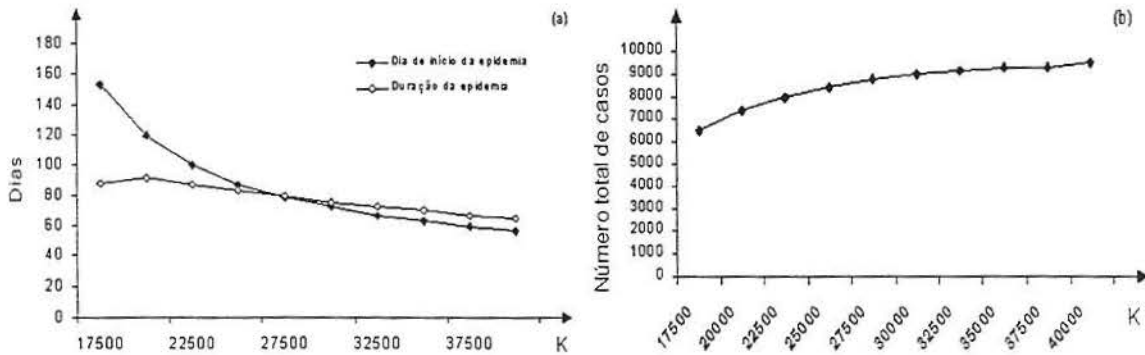


Figura 2.7: (a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro K e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro K .

Pela Figura 2.8(b) nota-se que, quanto maior o valor do parâmetro p_i , maior o número de casos da doença, e na Figura (2.8)(a) observa-se que a epidemia inicia cada vez mais cedo e dura menos. Conforme Miorelli [39], isso também é confirmado pela expressão para R_0 dada por (2.10), uma vez que $c_{vh} = a_{vh}p_i$.

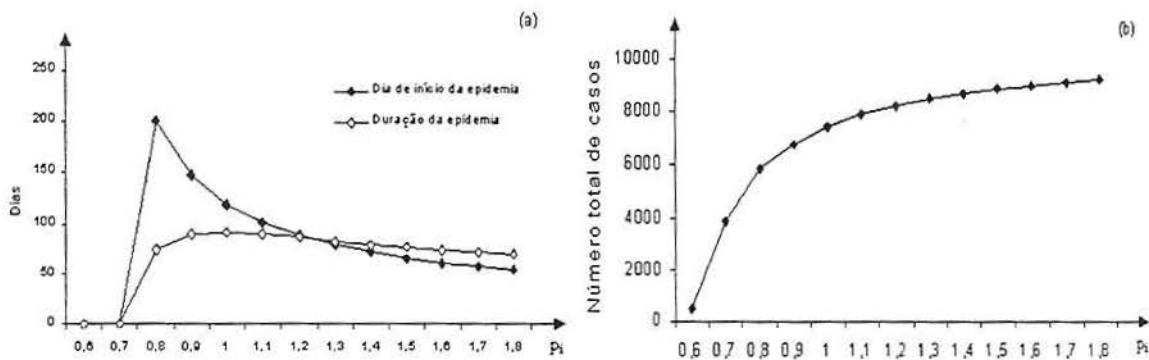


Figura 2.8: (a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro p_i e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro p_i .

Apesar de o mosquito *Aedes Aegypti* ter um ciclo de vida curto, já foi constatado que ele pode viver até cerca de dois meses. Dessa maneira, observando as Figuras 2.9(a) e (b), pode-se afirmar que, quanto maior a expectativa de vida do vetor, mais curtos e freqüentes são os surtos de dengue, com um número cada vez maior de pessoas atingidas pela doença.

Os três parâmetros vistos apresentaram uma mudança maior no curso da epidemia, pelo fato do valor de R_0 ser diretamente proporcional a esses valores, como comentado anteriormente. É por isso que controlar a proliferação do mosquito adulto é tão importante no combate a esta doença.

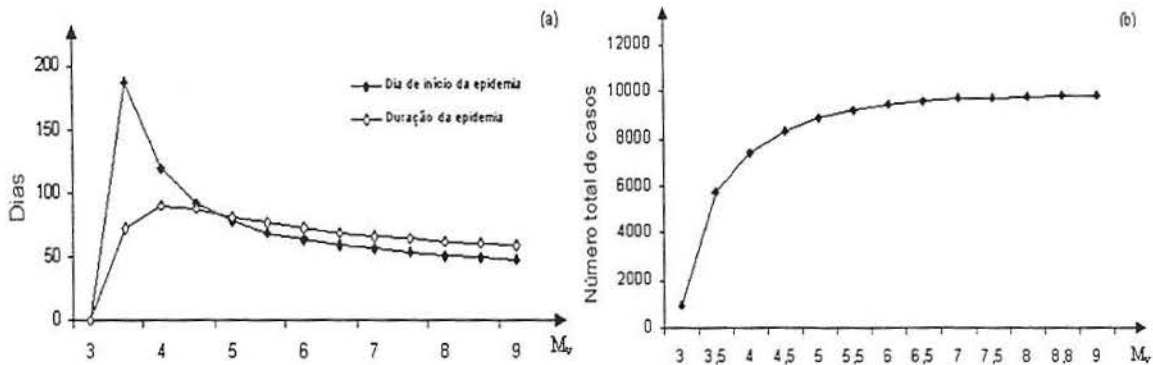


Figura 2.9: (a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro M_v e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro M_v .

Segundo Maguire [35], o período de incubação extrínseco (D_v) gira em torno de 8 a 14 dias. Pela Figura 2.10(a) e (b) é possível notar que, quanto mais longo é tal período, menor o número de casos registrados da doença e menor é a duração da epidemia. Já se esperava que a variação do parâmetro D_v não causasse grande efeito no curso da epidemia, pois afeta pouco o valor do R_0 .

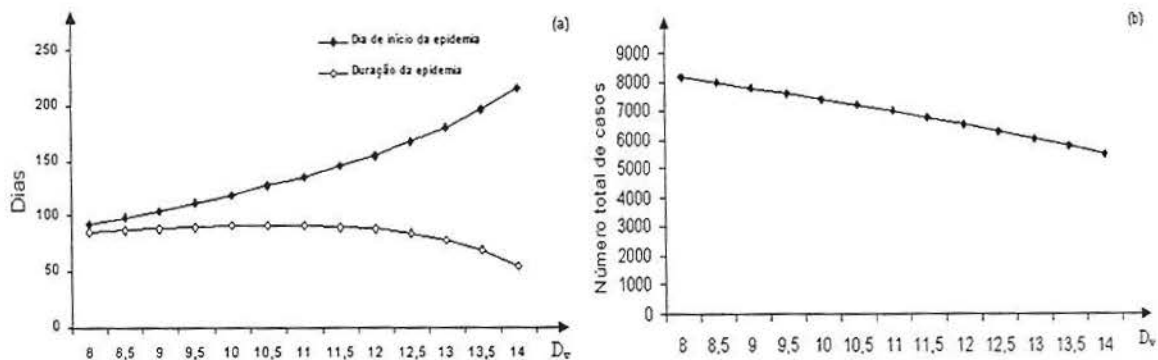


Figura 2.10: (a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro D_v e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro D_v .

Já o período de incubação intrínseco (D_h) varia de 3 a 12 dias [35]. Esse parâmetro pouco influencia no número de casos da epidemia, conforme a Figura 2.11(b), pois o número total de casos da epidemia não aumenta nem diminui drasticamente, fato comprovado ao se observar a expressão para o R_0 dada por (2.10). Todavia, nota-se um atraso no início da epidemia comparado com o valor-base, bem como um aumento na duração da epidemia, segundo a Figura 2.11(a).

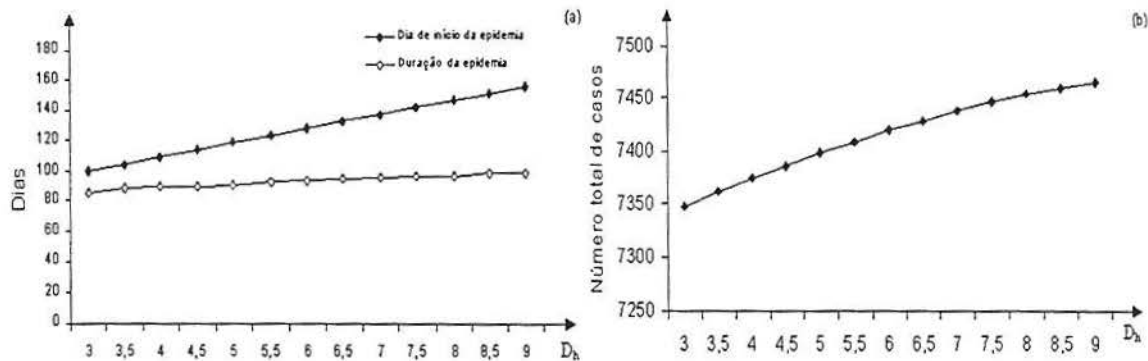


Figura 2.11: (a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro D_h e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro D_h .

Quanto à duração da infecção nos humanos (P_h), nota-se que, quanto maior seu valor, maior o número de casos da doença, conforme a Figura 2.12(b). Com relação à duração da epidemia, não é notado efeito, salvo o fato de que iniciam mais cedo à medida que a duração da infecção aumenta (Figura 2.12(a)).

O parâmetro P_h afeta o valor do R_0 , se observada a expressão (2.10), porém, como seu valor é pequeno se comparado com os demais parâmetros envolvidos, já se esperava uma variação pequena no número total de casos da doença.

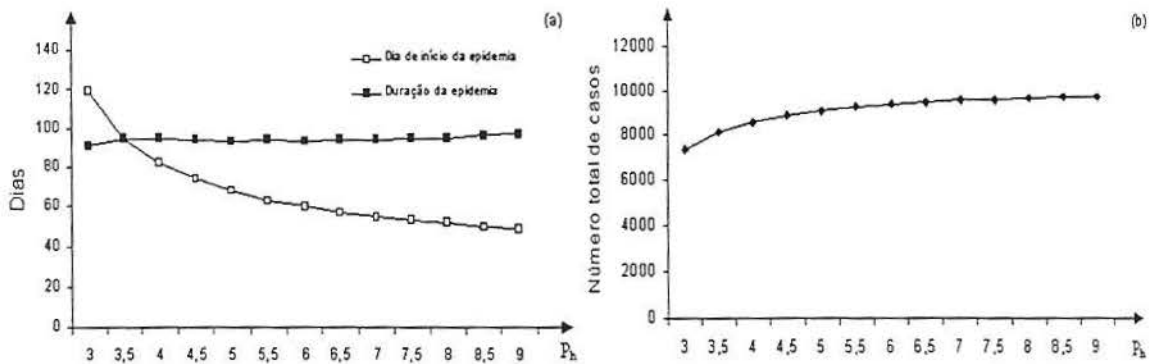


Figura 2.12: (a) Dia de início e duração da epidemia quando variados os valores do parâmetro P_h e (b) Número total de casos de dengue quando variados os valores do parâmetro P_h .

Caso se continue a análise da expressão (2.10) para o número reprodutivo básico R_0 , nota-se também que seu valor é diretamente proporcional a $\frac{N_v}{N_h}$, como já foi dito anteriormente. Para visualizar melhor essa proporcionalidade, fez-se a implementação do sistema normalizado (2.6). A fim de realizar a simulação do modelo, escolhem-se os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado, dados na Tabela 2.3.

Tabela 2.3: Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o sistema normalizado (2.6) do modelo (SEIR) de transmissão do Dengue

Variável	Valor Inicial
Humano Exposto ($e_h(0)$)	0
Humano Infectado ($i_h(0)$)	0
Humano Recuperado ($r_h(0)$)	0
Vetor Exposto ($e_v(0)$)	0
Vetor Infectado ($i_v(0)$)	0,005

Após simular o sistema (2.6), utilizando os valores da Tabela 2.3, obteve-se o gráfico mostrado na Figura 2.13. Através dele, pode-se confirmar o fato de que, se a razão $\frac{N_v}{N_h}$ for pequena, não se terá surto de epidemia, pois a parcela da população atingida é pequena. Porém, quando essa razão começa a aumentar, a parcela da população atingida também aumenta, ocasionando surto de epidemia de

dengue. Pode-se dizer que para valores de $\frac{N_v}{N_h} \geq 1,04$ há epidemia, recordando que os outros parâmetros envolvidos no modelo são mantidos constantes.

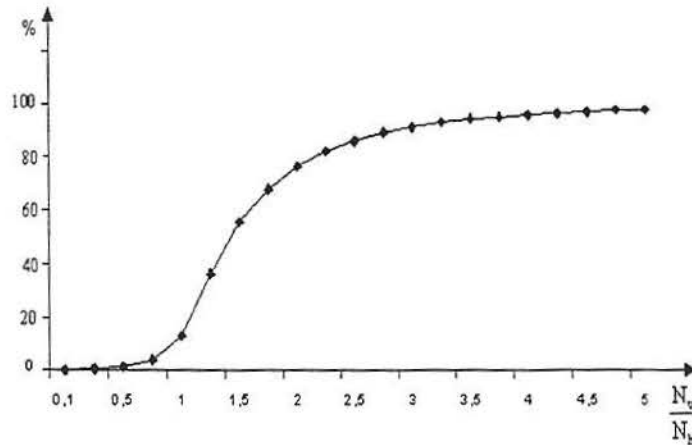


Figura 2.13: Percentagem da população que contraiu a doença *versus* a razão entre o número de mosquitos (N_v) pelo número de humanos (N_h).

Para visualizar melhor o efeito da razão $\frac{N_v}{N_h}$ sobre o número total de casos de dengue, fez-se a simulação do sistema (2.6) utilizando $i_v(0) = 0, 1;$
 $i_v(0) = 0,01, i_v(0) = 0,005$ e $i_v(0) = 0,00005$.

Da Figura 2.14, nota-se que há alteração no início da epidemia, quando da mudança das condições iniciais, porém, após um certo valor para a razão $\frac{N_v}{N_h}$, há uma saturação, e o fato de se ter valores altos não altera a percentagem da população que contraiu a doença.

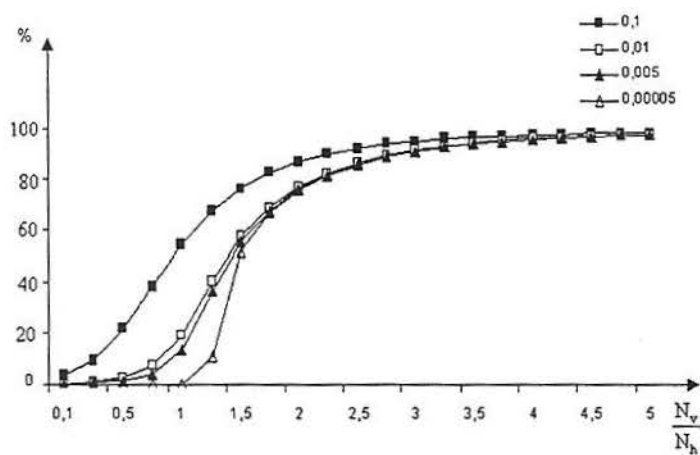


Figura 2.14: Percentagem da população que contraiu a doença *versus* a razão entre o número de mosquitos (N_v) pelo número de humanos (N_h).

3 SISTEMAS “MULTI-PATCH”

Neste capítulo, apresenta-se o modelo proposto por Jansen e Lloyd [31] para sistemas “multi-patch”, ou seja, uma população é considerada como sendo composta por uma coleção de subpopulações menores (“patches” ou sítios) entre as quais os indivíduos migram, associado ao modelo proposto por Newton e Reiter [43] apresentado no capítulo 2. O arranjo dos sítios e a junção deles são descritos por uma matriz. Como se verá adiante, na seção 3.1, será necessária a utilização deste teorema:

Teorema 3.1. (*Círculo de Gerschgorin, [[11], [33]]*) *Suponha que A seja uma matriz $n \times n$ e que R_i indique o círculo no plano complexo com centro a_{ii} e raio*

$$\sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|; \text{ isto é,}$$

$$R_i = \left\{ z \in \mathcal{C}; |z - a_{ii}| \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}| \right\},$$

onde \mathcal{C} indica o plano complexo. Os autovalores de A estão contidos em $R = \bigcup_{i=1}^n R_i$. Além disso, a união de qualquer k desses círculos que não interseccionam os $(n - k)$ restantes contém precisamente k (contendo as multiplicidades) dos autovalores.

3.1 O Modelo

Considera-se um sistema de n sítios com k espécies interagindo. Supõe-se que, para a perspectiva das espécies, todos os sítios são ambientes idênticos. Na ausência de migração, a dinâmica local em cada sítio é definida por:

$$\mathbf{x}'_j = \mathbf{f}(\mathbf{x}_j), \quad j = 1, \dots, n \quad (3.1)$$

onde $\mathbf{f} : \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^k$ é uma função que descreve a dinâmica local. Seu Jacobiano é denotado por:

$$Df(\mathbf{x}_j) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_{1j}} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_{kj}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_k}{\partial x_{1j}} & \cdots & \frac{\partial f_k}{\partial x_{kj}} \end{pmatrix}.$$

Quando se considera a migração entre os sítios, a dinâmica de população do sistema passa a ser definida por:

$$\mathbf{x}'_j = \mathbf{f}(\mathbf{x}_j) + \sum_{i=1}^n c_{ij} \mathbf{M} \mathbf{x}_i, \quad j = 1, \dots, n \quad (3.2)$$

onde $\mathbf{M}_{k \times k}$ é uma matriz diagonal com elementos m e é descrita como a migração entre os sítios. \mathbf{C} é uma matriz $n \times n$, onde $\mathbf{C} = c_{ij}$ descreve a estrutura do sistema e é o mesmo para todas as espécies. Os elementos da diagonal da matriz \mathbf{C} , $c_{ii} = -1$, representam os indivíduos que deixam um determinado sítio, e os elementos fora da diagonal da matriz \mathbf{C} , $c_{ij} \geq 0 \forall i \neq j$, representam os indivíduos que migram do sítio i para o sítio j .

Conhecer a solução do sistema significa saber a configuração de cada sítio, isto é, a população de cada espécie em cada sítio. Representando por $j = 1, 2, \dots, n$, um índice do sítio, então a solução tem a forma:

$$\mathbf{X}(t) = \{\mathbf{x}_j, j = 1, 2, \dots, n\}$$

onde, após introduzir um índice α como índice de espécie, pode-se escrever:

$$\mathbf{x}_j = \{\mathbf{x}_{\alpha j}, \alpha = 1, \dots, k\}.$$

Desta forma, constrói-se uma matriz $\mathbf{X}(t)$, de dimensão $k \times n$, dada por:

$$\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1n} \\ x_{21} & \dots & x_{2n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{k1} & \dots & x_{kn} \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

onde $x_{\alpha j}$ indica a população da espécie α no sítio j .

No equilíbrio homogêneo, tem-se a solução dada por $\bar{\mathbf{X}} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n)^T$, isto é, $\mathbf{f}(\bar{\mathbf{x}}) = 0$, onde $\bar{\mathbf{x}}$ é o equilíbrio do sistema (3.1).

Uma das hipóteses assumidas é que a migração conserva o número de indivíduos. Assim, o número de indivíduos que deixam um sítio particular tem de se igualar à soma dos indivíduos que chegam a outros sítios. Com isso, tem-se que

$$\sum_{j=1}^n c_{ij} = 0, \forall i, \quad (3.4)$$

isto é, a soma dos elementos de cada linha é nula.

Dessa forma, \mathbf{C} tem um autovalor zero associado ao autovetor $(1, \dots, 1)^T$. Utilizando essas propriedades adicionais de \mathbf{C} mencionadas, segue do teorema de Gerschgorin (Teorema 3.1) que todos os autovalores não nulos de \mathbf{C} têm parte real negativa (pois estão dentro do disco $|z + 1| < 1$).

Para que o equilíbrio homogêneo seja solução do sistema, é necessário que o número de migrantes que deixam um sítio seja igual ao número de migrantes que chegam a este sítio. Neste caso,

$$\sum_{i=1}^n c_{ij} = 0, \forall j, \quad (3.5)$$

isto é, a soma dos elementos de cada coluna é nula e, assim, supõe-se que a matriz \mathbf{C} é simétrica.

Ao considerar n grande, percebe-se que analisar a estabilidade de sistemas de dimensão $n \times k$ não é uma tarefa fácil. Por isso, o seguinte resultado simplifica esse problema, reduzindo a análise da estabilidade para n sistemas desacoplados de dimensão k [31].

Teorema 3.2. *Seja M uma matriz $k \times k$ e C uma matriz $n \times n$ com n autovetores linearmente independentes. Seja $f: \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^k$ uma função vetorial de classe C^1 e \bar{x} é uma solução de equilíbrio de (3.1), ou seja, $f(\bar{x})=0$. O sistema (3.2) linearizado em torno do equilíbrio \bar{x} pode ser transformado em n sistemas desacoplados da forma:*

$$x' = (Df(\bar{x}) + \lambda_i M)x \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.6)$$

onde λ_i são os autovalores de C .

Demonstração. As colunas de X (3.3) contêm as densidades das k espécies num sítio particular e as linhas de X contêm as densidades de uma espécie nos n sítios. A interação em um sítio está representada nas colunas e o transporte entre os sítios está representado nas linhas.

A interação entre as espécies diferentes em um sítio é determinada pela função:

$$F(X) = (f(x_1), \dots, f(x_n)), \quad (3.7)$$

que trabalha nas colunas de X . O processo de migração é escrito como MXC . A dinâmica do sistema (3.2) pode ser expressa como

$$X' = F(X) + MXC. \quad (3.8)$$

Para analisar a estabilidade da solução de equilíbrio homogêneo, considera-se a evolução no tempo de uma solução, X , a qual aparece fazendo uma pequena perturbação em torno da solução de equilíbrio \bar{x} . Então, tem-se a seguinte equação para a evolução no tempo da perturbação:

$$X' - \bar{x}' = F(X) - F(\bar{x}) + M(X - \bar{x})C. \quad (3.9)$$

Pode-se linearizar em torno de \bar{x} escrevendo $\mathbf{X} = \bar{x} + \epsilon \mathbf{Y} + o(\epsilon^2)$, onde $0 < \epsilon \ll 1$. O termo $\mathbf{F}(\mathbf{X})$ pode ser expandido em série de Taylor, onde:

$$\begin{aligned}\mathbf{F}(\mathbf{X}) &= \mathbf{F}(\bar{x} + \epsilon \mathbf{Y} + o(\epsilon^2)) \\ \mathbf{F}(\mathbf{X}) &= \mathbf{F}(\bar{x}) + \epsilon \mathbf{Df}(\bar{x})\mathbf{Y} + o(\epsilon^2)\end{aligned}\quad (3.10)$$

Inserindo (3.10) em (3.9) e comparando os termos de primeira ordem em ϵ , obtém-se a seguinte equação para a evolução no tempo de \mathbf{Y} :

$$\mathbf{Y}' = \mathbf{DF}(\bar{x})\mathbf{Y} + \mathbf{MYC} + o(\epsilon^2)\quad (3.11)$$

Como \mathbf{C} tem n autovetores linearmente independentes (pois \mathbf{C} é matriz simétrica), pode-se diagonalizá-la, isto é, existe uma matriz inversível \mathbf{A} tal que $\mathbf{A}^{-1}\mathbf{C}\mathbf{A} = \mathbf{\Lambda}$, onde $\mathbf{\Lambda}$ é uma matriz diagonal. Os elementos da diagonal da matriz $\mathbf{\Lambda}$ são os autovalores λ de \mathbf{C} e a matriz \mathbf{A} pode ser construída utilizando-se os autovetores de \mathbf{C} . Em particular, o conjunto $\mathbf{A} = (\mathbf{w}_1, \dots, \mathbf{w}_n)$, onde \mathbf{w}_i é um autovetor à direita de \mathbf{C} , isto é, $\mathbf{C}\mathbf{w}_i = \lambda_i\mathbf{w}_i$, e $\mathbf{A}^{-1} = (\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_n)^T$, onde \mathbf{v}_i é um autovetor à esquerda de \mathbf{C} , isto é, $\mathbf{v}_i\mathbf{C} = \lambda_i\mathbf{v}_i$. Escolhe-se $\mathbf{v}_1 = (1, \dots, 1)$ como um autovetor à esquerda associado ao autovalor $\lambda_1 = 0$.

Utilizando a transformação linear $\mathbf{\Psi} = \mathbf{Y}\mathbf{A}$, transforma-se a matriz \mathbf{Y} , de dimensão $k \times n$, em $\mathbf{\Psi} = (\mathbf{\Psi}_1, \dots, \mathbf{\Psi}_n)$. Para sistemas espaciais de tempo contínuo, linearizado em torno da solução de equilíbrio \bar{x} , a derivada de $\mathbf{\Psi}$ com respeito ao tempo é:

$$\begin{aligned}\mathbf{\Psi}' &= \mathbf{Y}'\mathbf{A} \\ \mathbf{\Psi}' &= \mathbf{Df}(\bar{x})\mathbf{Y}\mathbf{A} + \mathbf{MYC}\mathbf{A} \\ \mathbf{\Psi}' &= \mathbf{Df}(\bar{x})\mathbf{\Psi} + \mathbf{M}\mathbf{\Psi}\mathbf{\Lambda}\end{aligned}\quad (3.12)$$

Por $\mathbf{\Lambda}$ ser diagonal, $\mathbf{\Psi}$ pode ser desacoplado e \mathbf{A} transforma a versão linearizada de (3.1) em um sistema de n subsistemas desacoplados dado por (3.6).

□

O fato de \mathbf{C} ser uma matriz simétrica garante que \mathbf{C} tem n autovetores linearmente independentes. Neste caso, os autovalores de \mathbf{C} serão reais, mas não necessariamente distintos.

3.2 O Modelo para o Dengue

Nesta seção associar-se-á o modelo proposto por Jansen e Lloyd [31] para sistemas “multi-patch”, apresentado anteriormente, ao modelo SEIR para o dengue proposto por Newton e Reiter [43], apresentado no capítulo 2.

O modelo para o dengue é composto por sete compartimentos; portanto, ter-se-á $k=7$. Além disso, decidiu-se escolher a definição de cada um dos valores de $\alpha = 1, \dots, n$, para cada sítio j ($j = 1, \dots, n$), como segue:

α	1	2	3	4	5	6	7
$x_{\alpha j}$	S_{hj}	E_{hj}	I_{hj}	R_{hj}	S_{vj}	E_{vj}	I_{vj}

Ao se considerar a migração dos indivíduos na rede de populações acopladas de um modelo para o dengue, é importante salientar que esta é considerada apenas para os humanos pertencentes às classes dos suscetíveis (S_h), expostos (E_h) e recuperados (R_h), pois, quando os indivíduos pertencem à classe dos infectados, devem permanecer em repouso; por essa razão, não migram e os mosquitos adultos (considerados no modelo) também não migram, pois voam pouco durante seu tempo de vida.

O fluxo entre os compartimentos é agora descrito por (3.2), onde:

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}_j) = \begin{bmatrix} f_1(\mathbf{x}_j) \\ f_2(\mathbf{x}_j) \\ f_3(\mathbf{x}_j) \\ f_4(\mathbf{x}_j) \\ f_5(\mathbf{x}_j) \\ f_6(\mathbf{x}_j) \\ f_7(\mathbf{x}_j) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{M_h} N_h - c_{vh} I_{v_j} \frac{S_{h_j}}{N_h} - \frac{1}{M_h} S_{h_j} \\ c_{vh} I_{v_j} \frac{S_{h_j}}{N_h} - \frac{1}{D_h} E_{h_j} - \frac{1}{M_h} E_{h_j} \\ \frac{1}{D_h} E_{h_j} - \frac{1}{P_h} I_{h_j} - \frac{1}{M_h} I_{h_j} \\ \frac{1}{P_h} I_{h_j} - \frac{1}{M_h} R_{h_j} \\ \frac{K}{M_v} - c_{hv} S_{v_j} \frac{I_{h_j}}{N_h} - \frac{1}{M_v} S_{v_j} \\ c_{hv} S_{v_j} \frac{I_{h_j}}{N_h} - \frac{1}{D_v} E_{v_j} - \frac{1}{M_v} E_{v_j} \\ \frac{1}{D_v} E_{v_j} - \frac{1}{M_v} I_{v_j} \end{bmatrix}, j = 1 \dots n, \quad (3.13)$$

onde $\mathbf{x}_j = (S_{h_j}, E_{h_j}, I_{h_j}, R_{h_j}, S_{v_j}, E_{v_j}, I_{v_j}) \forall j = 1, 2, \dots, n$ e

$$M = \text{diag}(m, m, 0, m, 0, 0, 0), \quad (3.14)$$

onde m é a taxa de migração e $\frac{1}{m}$ representa o tempo de permanência em cada sítio.

3.3 Cálculo do número reprodutivo básico para o dengue para a rede de populações acopladas

O número reprodutivo básico R_0 para a rede de populações acopladas pode ser obtido da condição de que o equilíbrio \mathbf{E}_0 seja instável (como foi apresentado no Capítulo 2, seção 2.3.2), montando-se a matriz Jacobiana associada ao sistema (3.6), no ponto de equilíbrio $\mathbf{E}_0 = (S_h^*, 0, 0, 0, S_v^*, 0, 0)$ (equilíbrio livre da doença), onde $S_h^* = N_h$ e $S_v^* = N_v$ e $\lambda_i, i=1, \dots, n$, corresponde aos autovalores da matriz \mathbf{C} :

$$\mathbf{Df}(\mathbf{E}_0) = \begin{bmatrix} a_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -c_{vh} \\ 0 & a_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{vh} \\ 0 & \frac{1}{D_h} & a_{33} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{P_h} & a_{44} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -c_{hv} \frac{N_v}{N_h} & 0 & a_{55} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c_{hv} \frac{N_v}{N_h} & 0 & 0 & a_{66} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{D_v} & a_{77} \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

onde:

$$\begin{aligned} a_{11} &= -\frac{1}{M_h} + \lambda_i m, \\ a_{22} &= -\frac{1}{D_h} - \frac{1}{M_h} + \lambda_i m, \\ a_{33} &= -\frac{1}{P_h} - \frac{1}{M_h}, \\ a_{44} &= -\frac{1}{M_h} + \lambda_i m, \\ a_{55} &= -\frac{1}{M_v}, \\ a_{66} &= -\frac{1}{D_v} - \frac{1}{M_v}, \\ a_{77} &= a_{55}. \end{aligned}$$

As condições necessárias e suficientes para a estabilidade de \mathbf{E}_0 são escritas em termos dos coeficientes da equação característica da matriz (3.15), que tem a forma:

$$(\sigma - \sigma_1)(\sigma - \sigma_2)(\sigma - \sigma_3)P(\sigma) = 0,$$

onde

$$\sigma_1 = -\frac{1}{M_v},$$

$$\sigma_{2,3} = -\frac{1}{M_h} + \lambda_i m$$

e

$$P(\sigma) = \sigma^4 + a_1\sigma^3 + a_2\sigma^2 + a_3\sigma + a_4,$$

onde

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{A + B}{M_h M_v D_h P_h D_v}, \\ a_2 &= \frac{C + D + E + F}{M}, \\ a_3 &= \frac{G + H + I - J - L}{M}, \\ a_4 &= \frac{(M_v + D_v)(P_h + M_h)(D_h - \lambda_i m D_h M_h + M_h)}{D_h M_h^2 P_h D_v M_v^2} - \frac{c_{vh} c_{hv} N_v}{D_v D_h N_h} \end{aligned}$$

e

$$A = P_h M_h D_v M_v + 2D_h M_h P_h D_v + 2D_h P_h D_v M_v + D_h M_h D_v M_v,$$

$$B = D_h M_h P_h M_v - \lambda_i m M_h D_h P_h D_v M_v,$$

$$C = 2D_h M_h^2 N_h D_v M_v + D_h M_h^2 N_h M_v^2 + P_h M_h^2 N_h M_v^2 + 2D_h P_h M_h N_h M_v^2 + D_h M_h N_h M_v^2 D_v,$$

$$D = D_h P_h N_h M_v^2 D_v + 4D_h P_h M_h N_h D_v M_v + D_h P_h M_h^2 N_h M_v + 2P_h M_h^2 N_h D_v M_v,$$

$$E = P_h M_h N_h M_v^2 D_v + M_h^2 N_h M_v^2 D_v + D_h P_h M_h^2 N_h D_v - 2D_h P_h M_h^2 \lambda_i m N_h D_v M_v,$$

$$F = -D_h P_h M_h^2 \lambda_i m N_h M_v^2 - D_h P_h \lambda_i m M_h N_h M_v^2 D_v - D_h M_h^2 \lambda_i m N_h M_v^2 D_v,$$

$$G = D_h P_h N_h M_v^2 + D_h M_h^2 N_h M_v + D_h M_h^2 N_h D_v + P_h M_h^2 N_h M_v + P_h M_h^2 N_h D_v,$$

$$H = 2D_h P_h N_h D_v M_v + P_h M_h N_h M_v^2 + M_h^2 N_h M_v^2 + 2P_h M_h N_h D_v M_v + 2D_h P_h M_h N_h M_v,$$

$$I = 2M_h^2 N_h D_v M_v + 2D_h M_h N_h D_v M_v + 2D_h P_h M_h N_h D_v + D_h M_h N_h M_v^2,$$

$$J = 2D_h M_h^2 \lambda_i m N_h D_v M_v + D_h M_h^2 \lambda_i m N_h M_v^2 + D_h P_h M_h^2 \lambda_i m N_h M_v,$$

$$L = D_h P_h M_h^2 \lambda_i m N_h D_v + 2D_h P_h \lambda_i m M_h N_h D_v M_v + D_h P_h \lambda_i m M_h N_h M_v^2,$$

$$M = N_h D_h M_h^2 P_h D_v M_v^2.$$

Para verificar se o equilíbrio \mathbf{E}_0 é estável, testar-se-ão as condições do critério de Routh-Hurwitz [[24],[41]], que são:

1. $a_1 > 0$;
2. $a_3 > 0$;
3. $a_4 > 0$;
4. $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$.

Utilizando o pacote de lógica do *software* Maple 5 e lembrando que todos os parâmetros envolvidos no modelo são positivos (ou seja: $M_h > 0$, $M_v > 0$, $D_h > 0$, $D_v > 0$, $P_h > 0$, $c_{vh} > 0$, $c_{hv} > 0$, $N_h > 0$, $N_v > 0$ e $m > 0$) e $\lambda_i \leq 0$, todas as condições necessárias e suficientes para o equilíbrio ser estável são satisfeitas, com exceção da condição 3. Portanto, \mathbf{E}_0 instável implica $a_4 < 0$. Da expressão $a_4 < 0$ ter-se-á, então, a desigualdade:

$$\frac{(D_h - \lambda_i m D_h M_h + M_h)(P_h + M_h)(D_v + M_v)}{M_h^2 D_h P_h D_v M_v^2} - \frac{c_{vh} c_{hv} N_v}{D_v D_h N_h} < 0, \quad i = 1, \dots, n \quad (3.16)$$

Entretanto, como se supõe que \mathbf{C} é uma matriz simétrica, então $-2 \leq \lambda_i \leq 0$, λ_i real, a desigualdade (3.16) se cumpre $\forall i \iff$ (3.16) se cumpre para o maior λ_i (λ_{max}), $i = 1, \dots, n$, portanto:

$$\frac{N_v}{N_h} c_{vh} c_{hv} \frac{M_h}{(M_h - \lambda_{max} m D_h M_h + D_h)} \frac{M_h}{(M_h + P_h)} \frac{M_v^2}{(M_v + D_v)} P_h > 1. \quad (3.17)$$

Como o $\lambda_{max} = \lambda_1 = 0$, tem-se a seguinte expressão para R_0 dada por:

$$R_0 = \frac{N_v}{N_h} c_{vh} c_{hv} \frac{M_h}{(M_h + D_h)} \frac{M_h}{(M_h + P_h)} \frac{M_v^2}{(M_v + D_v)} P_h. \quad (3.18)$$

que é a mesma expressão (2.10), apresentada no capítulo 2.

Com isso, nota-se que a migração não influencia no valor de R_0 .

3.4 Rede de populações acopladas

Nesta seção apresentam-se algumas representações da população dividida em sítios. Vários diagramas foram propostos, porém opta-se por expor as divisões da população em dois e três sítios por serem as mais simples, divisão em cinco sítios e esta em dois casos para que se possam comparar os resultados e, por fim, divisão em sete sítios. Biologicamente imagina-se que os sítios sejam cidades ou bairros e que a falta de contato entre alguns deles consiste em qualquer impedimento como uma montanha intransponível entre os sítios e, portanto, a não-existência de ruas.

3.4.1 População dividida em dois sítios

Ao considerar a população dividida em dois sítios ($n = 2$), tem-se o seguinte diagrama representando o caminho percorrido de um sítio para outro:

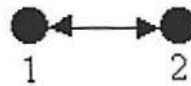


Figura 3.1: População dividida em dois sítios.

Do ponto de vista biológico, podem-se considerar esses dois sítios como se fossem duas cidades, ou dois bairros que têm uma ligação entre si, ou seja, as populações podem ir de uma cidade (ou bairro) para outra sem maiores problemas.

A matriz C , simétrica, que descreve a estrutura do sistema é dada por:

$$C = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{bmatrix} \quad (3.19)$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_2 = -2$.

A expressão para o número reprodutivo básico R_0 é dada por (3.18). Para que se possa implementar este modelo, é necessário escolher os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado. Algumas variações foram feitas nas condições iniciais até escolher as que constam na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em dois sítios.

Variável	Condição Inicial	Variável	Condição Inicial
$S_{h1}(0)$	5000	$S_{h2}(0)$	5000
$E_{h1}(0)$	0	$E_{h2}(0)$	0
$I_{h1}(0)$	0	$I_{h2}(0)$	0
$R_{h1}(0)$	0	$R_{h2}(0)$	0
$S_{v1}(0)$	10000	$S_{v2}(0)$	10001
$E_{v1}(0)$	0	$E_{v2}(0)$	0
$I_{v1}(0)$	1	$I_{v2}(0)$	0

As simulações possibilitarão a análise da influência da taxa de migração na curva de epidemia de dengue. O mesmo critério utilizado no capítulo anterior (seção (2.4)) para detectar uma epidemia será utilizado agora, ou seja, a epidemia é detectada quando a proporção infectada exceder 1% da população.

Assim, a razão mosquito/pessoa adotada é $\frac{2}{1}$, conforme valores da Tabela 3.1. Segundo valores da Tabela 3.1, o número total de humanos é dado por $N_{ht} = S_{h1} + S_{h2} = 10000$ pessoas, portanto, o início da epidemia ocorrerá no primeiro dia em que o número de casos de dengue for igual ou maior que 100; considerar-se-á o final da epidemia quando o número de casos de dengue for menor que 100.

3.4.2 População dividida em três sítios

Ao considerar a população dividida em três sítios ($n=3$), tem-se o seguinte diagrama representando o caminho percorrido de um sítio para outro:

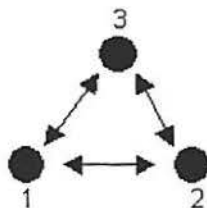


Figura 3.2: População dividida em três sítios.

E a matriz C , simétrica, que descreve a estrutura do sistema é dada por:

$$C = \begin{bmatrix} -1 & \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & -1 & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{2} & -1 \end{bmatrix} \quad (3.20)$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_{2,3} = -\frac{3}{2}$.

A expressão para R_0 é dada por (3.18). Os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado constam na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em três sítios.

Variável	Condição Inicial	Variável	Condição Inicial	Variável	Condição Inicial
$S_{h1}(0)$	3333	$S_{h2}(0)$	3333	$S_{h3}(0)$	3333
$E_{h1}(0)$	0	$E_{h2}(0)$	0	$E_{h3}(0)$	0
$I_{h1}(0)$	0	$I_{h2}(0)$	0	$I_{h3}(0)$	0
$R_{h1}(0)$	0	$R_{h2}(0)$	0	$R_{h3}(0)$	0
$S_{v1}(0)$	6667	$S_{v2}(0)$	6666	$S_{v3}(0)$	6665
$E_{v1}(0)$	0	$E_{v2}(0)$	0	$E_{v3}(0)$	0
$I_{v1}(0)$	0	$I_{v2}(0)$	1	$I_{v3}(0)$	2

Assim, a razão mosquito/pessoa adotada é $\frac{2}{1}$, segundo valores da Tabela 3.2. Conforme os valores adotados na Tabela 3.2, $N_{ht} = 9999$ pessoas, portanto, o início da epidemia ocorrerá no primeiro dia em que o número de casos de dengue for igual ou maior que 99; considerar-se-á o final da epidemia quando o número de casos de dengue for menor que 99.

3.4.3 População dividida em cinco sítios

Ao dividir a população em cinco sítios, considerar-se-ão dois casos para que se possa fazer uma comparação. No primeiro caso, trabalha-se o sítio 1 interagindo com todos os outros sítios e, no segundo caso, o sítio 1 irá interagir, inicialmente, com os sítios 2 e 5 e, após, com os sítios 3 e 4.

CASO1

Ao considerar a população dividida em cinco sítios ($n=5$), tem-se o seguinte diagrama representando o caminho percorrido de um sítio para outro:

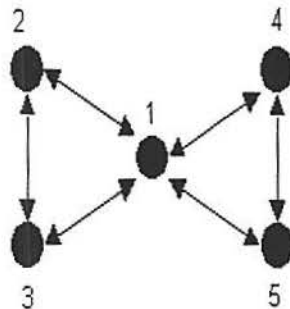


Figura 3.3: População dividida em cinco sítios (caso 1).

A seguinte matriz C , simétrica, descreve a estrutura do sistema:

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} -1 & \frac{1}{4} & \frac{1}{4} & \frac{1}{4} & \frac{1}{4} \\ \frac{1}{4} & -1 & \frac{3}{4} & 0 & 0 \\ \frac{1}{4} & \frac{3}{4} & -1 & 0 & 0 \\ \frac{1}{4} & 0 & 0 & -1 & \frac{3}{4} \\ \frac{1}{4} & 0 & 0 & \frac{3}{4} & -1 \end{bmatrix} \quad (3.21)$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -\frac{1}{4}$, $\lambda_3 = -\frac{5}{4}$ e $\lambda_{4,5} = -\frac{7}{4}$. Os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado constam na Tabela 3.3.

Tabela 3.3: Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em cinco sítios (C.I. representam as condições iniciais).

Variável	C.I.	Variável	C.I.	Variável	C.I.	Variável	C.I.	Variável	C.I.
$S_{h1}(0)$	2000	$S_{h2}(0)$	2000	$S_{h3}(0)$	2000	$S_{h4}(0)$	2000	$S_{h5}(0)$	2000
$E_{h1}(0)$	0	$E_{h2}(0)$	0	$E_{h3}(0)$	0	$E_{h4}(0)$	0	$E_{h5}(0)$	0
$I_{h1}(0)$	0	$I_{h2}(0)$	0	$I_{h3}(0)$	0	$I_{h4}(0)$	0	$I_{h5}(0)$	0
$R_{h1}(0)$	0	$R_{h2}(0)$	0	$R_{h3}(0)$	0	$R_{h4}(0)$	0	$R_{h5}(0)$	0
$S_{v1}(0)$	2074	$S_{v2}(0)$	2075	$S_{v3}(0)$	2075	$S_{v4}(0)$	2075	$S_{v5}(0)$	2075
$E_{v1}(0)$	0	$E_{v2}(0)$	0	$E_{v3}(0)$	0	$E_{v4}(0)$	0	$E_{v5}(0)$	0
$I_{v1}(0)$	1	$I_{v2}(0)$	0	$I_{v3}(0)$	0	$I_{v4}(0)$	0	$I_{v5}(0)$	0

Conforme os valores adotados na Tabela 3.3, $N_{ht}=10000$ pessoas, portanto, o início da epidemia ocorrerá no primeiro dia em que o número de casos de dengue for igual ou maior que 100, ao passo que se considerará o final da epidemia quando o número de casos de dengue for menor que 100.

CASO2

Ao considerar a população dividida em cinco sítios ($n=5$), tem-se o seguinte diagrama representando o caminho percorrido de um sítio para outro:

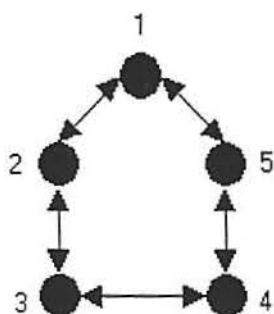


Figura 3.4: População dividida em cinco sítios (caso 2).

A seguinte matriz C , simétrica, descreve a estrutura do sistema:

$$C = \begin{bmatrix} -1 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & -1 & \frac{1}{2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} & -1 & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{2} & -1 & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & -1 \end{bmatrix} \quad (3.22)$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = 0$, $\lambda_{2,3} = -\frac{5}{4} + \frac{1}{4}\sqrt{5}$ e $\lambda_{4,5} = -\frac{5}{4} - \frac{1}{4}\sqrt{5}$.

Os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado constam na Tabela 3.3.

3.4.4 População dividida em sete sítios

Ao considerar a população dividida em sete sítios ($n=7$), tem-se o seguinte diagrama representando o caminho percorrido de um sítio para outro:

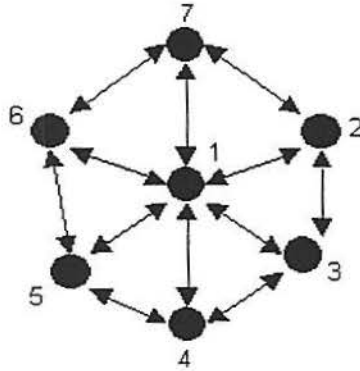


Figura 3.5: População dividida em sete sítios.

Tem-se a seguinte matriz C , simétrica, que descreve a estrutura do sistema:

$$C = \begin{bmatrix} -1 & \frac{1}{6} & \frac{1}{6} & \frac{1}{6} & \frac{1}{6} & \frac{1}{6} & \frac{1}{6} \\ \frac{1}{6} & -1 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{3} \\ \frac{1}{6} & \frac{1}{2} & -1 & \frac{1}{3} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{6} & 0 & \frac{1}{3} & -1 & \frac{1}{2} & 0 & 0 \\ \frac{1}{6} & 0 & 0 & \frac{1}{2} & -1 & \frac{1}{3} & 0 \\ \frac{1}{6} & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{3} & -1 & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{6} & \frac{1}{3} & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & -1 \end{bmatrix} \quad (3.23)$$

cujos autovalores são: $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_2 = -\frac{7}{6}$, $\lambda_3 = -\frac{11}{6}$, $\lambda_{4,5} = -1 + \frac{1}{6}\sqrt{7}$ e $\lambda_{6,7} = -1 - \frac{1}{6}\sqrt{7}$.

Para que se possa implementar este modelo, os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado constam na Tabela 3.4.

Tabela 3.4: Valores iniciais atribuídos às variáveis de estado para o modelo (SEIR) de transmissão do dengue, onde a população foi dividida em sete sítios.

Var.	C.I.	Var.	C.I.	Var.	C.I.	Var.	C.I.
$S_{h1}(0)$	1500	$S_{h2}(0)$	1500	$S_{h3}(0)$	1500	$S_{h4}(0)$	1500
$E_{h1}(0)$	0	$E_{h2}(0)$	0	$E_{h3}(0)$	0	$E_{h4}(0)$	0
$I_{h1}(0)$	0	$I_{h2}(0)$	0	$I_{h3}(0)$	0	$I_{h4}(0)$	0
$R_{h1}(0)$	0	$R_{h2}(0)$	0	$R_{h3}(0)$	0	$R_{h4}(0)$	0
$S_{v1}(0)$	3001	$S_{v2}(0)$	3000	$S_{v3}(0)$	2999	$S_{v4}(0)$	2998
$E_{v1}(0)$	0	$E_{v2}(0)$	0	$E_{v3}(0)$	0	$E_{v4}(0)$	0
$I_{v1}(0)$	0	$I_{v2}(0)$	1	$I_{v3}(0)$	2	$I_{v4}(0)$	3

Var.	C.I.	Var.	C.I.	Var.	C.I.
$S_{h5}(0)$	1500	$S_{h6}(0)$	1500	$S_{h7}(0)$	1500
$E_{h5}(0)$	0	$E_{h6}(0)$	0	$E_{h7}(0)$	0
$I_{h5}(0)$	0	$I_{h6}(0)$	0	$I_{h7}(0)$	0
$R_{h5}(0)$	0	$R_{h6}(0)$	0	$R_{h7}(0)$	0
$S_{v5}(0)$	2997	$S_{v6}(0)$	2996	$S_{v7}(0)$	2995
$E_{v5}(0)$	0	$E_{v6}(0)$	0	$E_{v7}(0)$	0
$I_{v5}(0)$	4	$I_{v6}(0)$	5	$I_{v7}(0)$	6

Assim, a razão mosquito/pessoa adotada é $\frac{2}{1}$, conforme valores da Tabela 3.4. Conforme os valores adotados na Tabela 3.4, $N_{ht}=10500$ pessoas, portanto, o início da epidemia ocorrerá no primeiro dia em que o número de casos de dengue for igual ou maior que 105, ao passo que se considerará o final da epidemia quando o número de casos de dengue for menor que 105.

3.5 Implementação do modelo

Para realizar as simulações, necessita-se de algumas informações úteis no processo de implementação. Uma delas é a escolha das condições iniciais atribuídas às variáveis de estado do modelo e escolha da taxa de migração. O método numérico a ser utilizado na solução do sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares do modelo (SEIR) é, como utilizado anteriormente, o método de Runge-Kutta de quarta ordem.

Os valores dos parâmetros envolvidos no modelo são dados pela Tabela 2.1 e os valores iniciais atribuídos às variáveis de estado foram apresentados quando se estabeleceu o número de sítios em que a metapopulação foi dividida. Quanto aos valores atribuídos para a taxa de migração, m , estes foram escolhidos (ver Tabela 3.5) de modo a exibir efeitos facilmente visualizados.

Tabela 3.5: Valores atribuídos ao parâmetro m (taxa de migração).

m
0,01
0,005
0,002
0,001
0,0005
0,0001

3.6 Resultados numéricos

Em Todas as figuras, $p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6, p_7$ e p_t , representam as populações de infectados nos sítios 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e metapopulação, respectivamente.

A Figura 3.6 fornece a curva de uma epidemia de dengue para uma rede de duas populações acopladas, que foi obtida analisando o intervalo $[0,400]$ dias, com passo $h = 0,5$ e com emprego dos valores apresentados nas Tabelas 2.1 e 3.1.

A Figura 3.7 fornece a curva de uma epidemia de dengue para uma rede de três populações acopladas, que foi obtida analisando-se o intervalo $[0,400]$ dias, com passo $h = 0,5$ e com emprego dos valores apresentados nas Tabelas 2.1 e 3.2.

As Figuras 3.8 e 3.9 fornecem a curva de uma epidemia de dengue para uma rede de cinco populações acopladas, que foram obtidas analisando o intervalo $[0,400]$ dias, com passo $h = 0,5$ e com emprego dos valores apresentados nas Tabelas 2.1 e 3.3.

A Figura 3.10 fornece a curva de uma epidemia de dengue para uma rede de sete populações acopladas, que foi obtida analisando o intervalo $[0,400]$ dias, com passo $h = 0,5$ e com emprego dos valores apresentados nas Tabelas 2.1 e 3.4.

Ao dividir a população em sítios, nota-se que a epidemia de dengue começa mais cedo, se comparado com o modelo sem sítios apresentado no Capítulo 2. Em todos os casos estudados percebe-se que, quanto maior o valor de m , ou seja, quanto menor o tempo de permanência em cada sítio, mais rapidamente a epidemia se propaga. Isso se deve ao fato de que os humanos estão migrando mais, aumentando, assim, o contato entre indivíduos suscetíveis e expostos.

Percebe-se também que, quando se tem uma taxa de migração pequena, a população total apresenta mais de um pico de epidemia, que pode ser observado em todas as figuras. Esses picos múltiplos aparecem porque a população é analisada globalmente. Verifica-se também que a velocidade de propagação é maior quanto maior for o número inicial de infectados, porém o número total de casos não varia.

Exibe-se apenas um resultado numérico para cada metapopulação (com exceção da dividida em cinco sítios), pois o comportamento é sempre o mesmo, apesar de se terem condições iniciais diferentes. O efeito verificado restringe-se à rapidez do início da epidemia; quanto maior o número de mosquitos infectados na metapopulação, mais rapidamente a epidemia vai evoluir.

Na Figura 3.6, a metapopulação foi dividida em dois sítios, de modo que houvesse mosquitos infectados apenas no sítio 1, levando a que o contato deste sítio com o outro transmita a doença. Vê-se com clareza que a epidemia demora mais para acontecer no sítio sem mosquitos infectados de início. Na Figura 3.6(d), (e) e (f), vêem-se com clareza os dois picos da epidemia, em virtude do atraso na transmissão da doença nos sítios não infectados.

Na Figura 3.7, a metapopulação foi dividida em três sítios, considerando-se mosquitos infectados nos sítios 2 e 3, fazendo com que o contato destes sítios com o primeiro transmita a doença. Vê-se com clareza o atraso no início da epidemia no

sítio sem mosquitos infectados de início. Na Figura 3.7(d), (e) e (f), vêem-se com clareza os dois picos da epidemia.

Nas Figuras 3.8 e 3.9, a metapopulação foi dividida em cinco sítios. Na Figura 3.8 a população total foi dividida de modo que apenas o sítio 1 tivesse mosquitos infectados e este tivesse contato com todos os outros sítios (caso 1). Na Figura 3.8(d), (e) e (f), vêem-se com clareza os dois picos da epidemia. Na Figura 3.9, a metapopulação foi dividida de modo que apenas o sítio 1 tivesse mosquitos infectados, o qual tem contato apenas com os sítios 2 e 5; estes têm contato com os sítios 3 e 4, o que faz com que a epidemia demore para acontecer nos sítios 3 e 4 (caso 2). Neste caso, a Figura 3.9(d), (e) e (f), vêem-se com clareza três picos da epidemia. O comportamento epidêmico nos sítios, se for feita uma análise individual, é o mesmo (pois o número total de casos é o mesmo para cada sítio), porém ocorre uma defasagem no início da epidemia nos sítios que apresentam contato posterior.

Na Figura 3.10, a metapopulação foi dividida em sete sítios, de modo que houvesse mosquitos infectados em todos os sítios com exceção do 1, acarretando que o contato entre as populações destes sítios transmita a doença. Vê-se com clareza que a epidemia demora mais para acontecer nos sítios com um número menor (ou sem) de mosquitos infectados de início, os quais apresentam um mesmo comportamento com o passar do tempo. Na Figura 3.10(d), (e) e (f), vêem-se com clareza os dois picos da epidemia, em razão da defasagem na transmissão da doença, que ocorre com os sítios com poucos (ou sem) mosquitos infectados inicialmente.

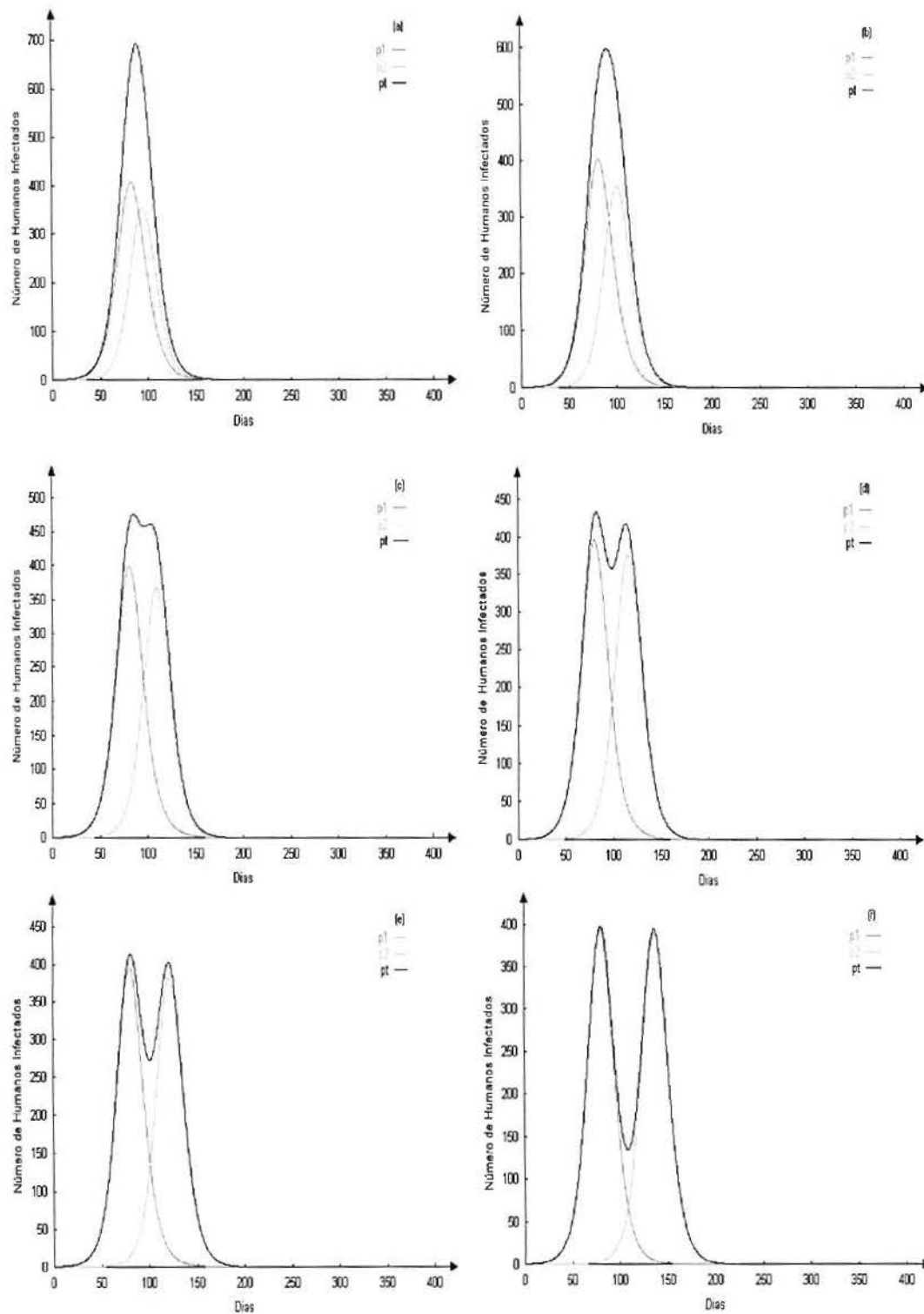


Figura 3.6: Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em dois sítios onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$.

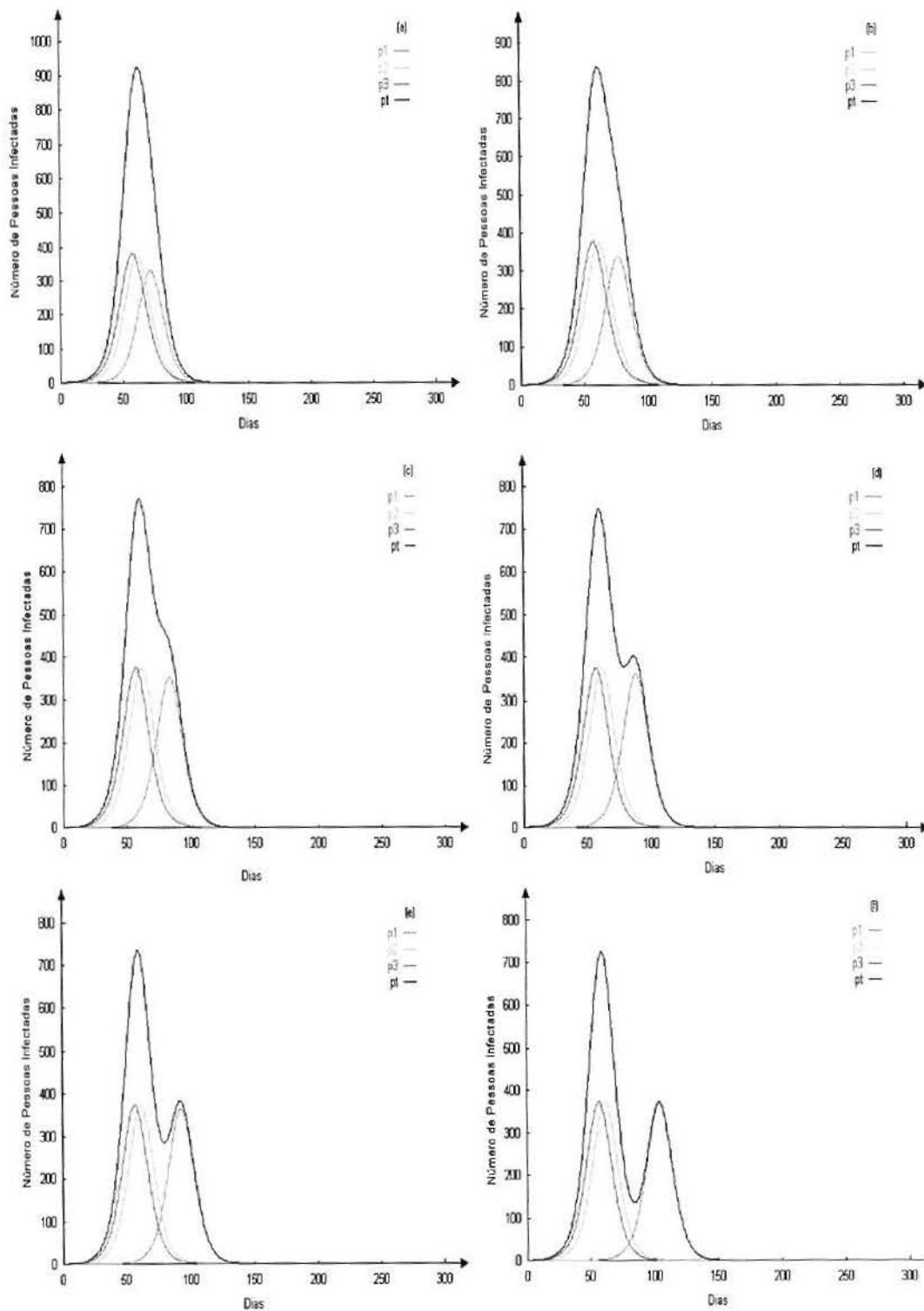


Figura 3.7: Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em três sítios onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$.

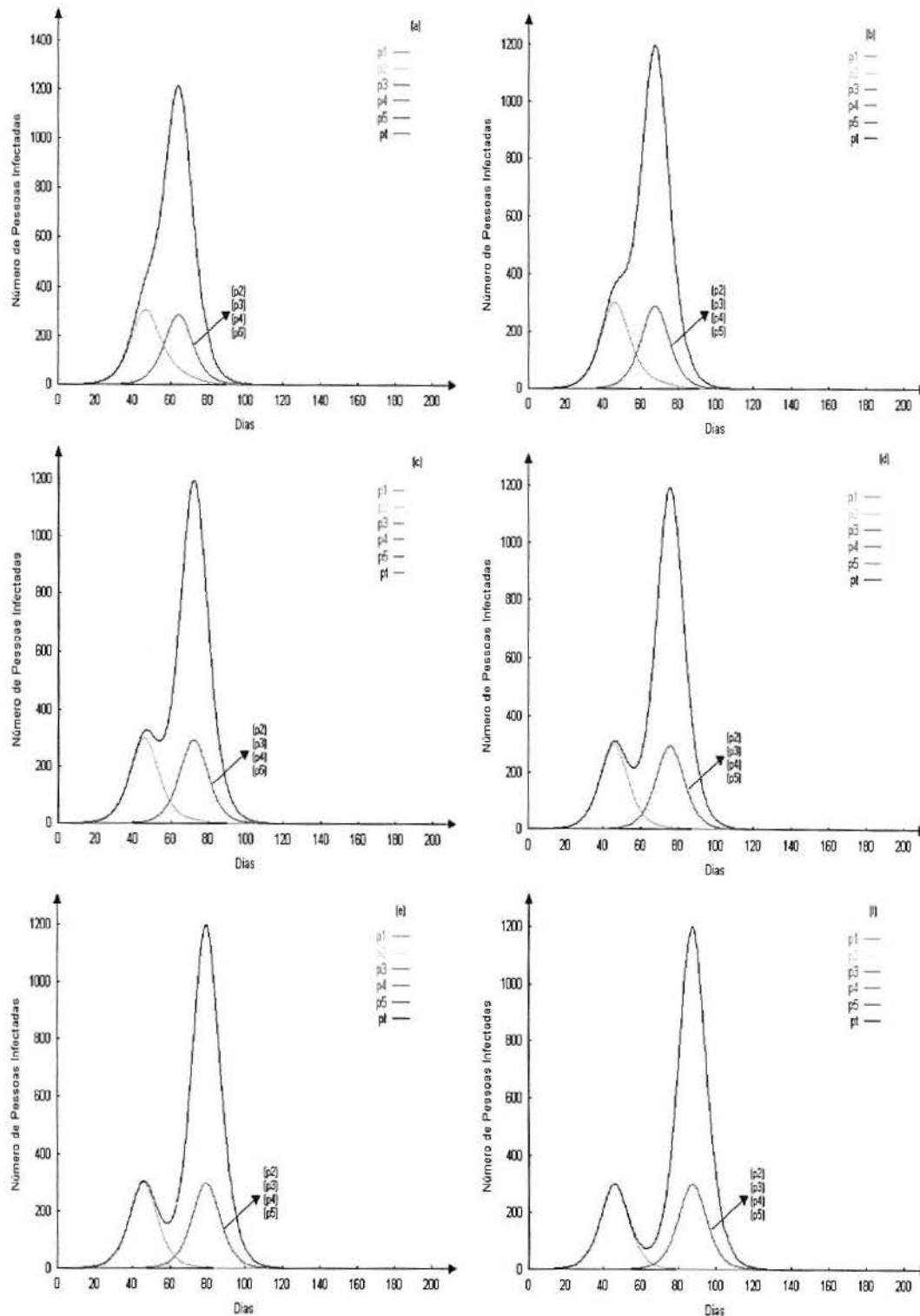


Figura 3.8: Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em cinco sítios (caso 1) onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$.

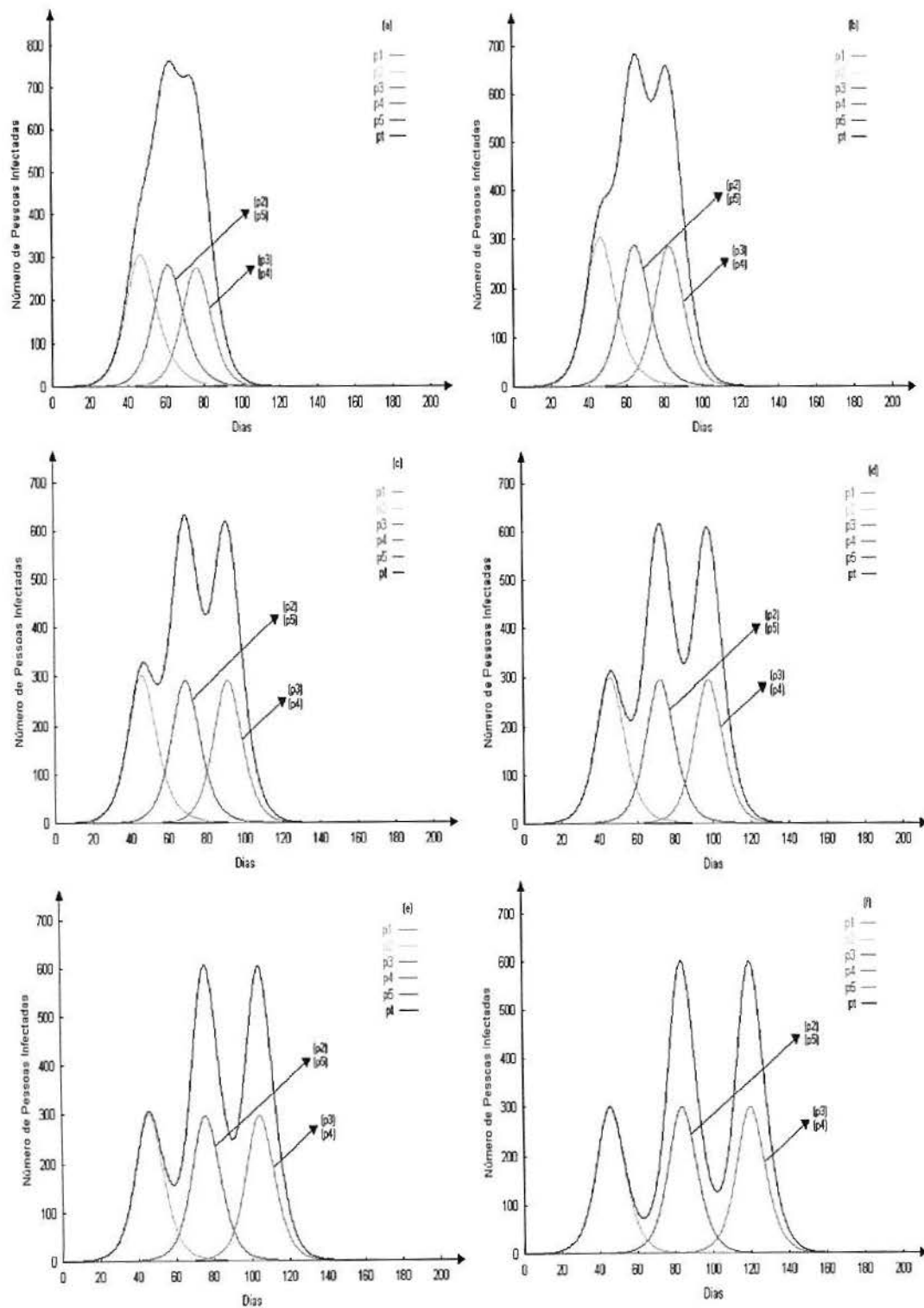


Figura 3.9: Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em cinco sítios (caso2) onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$.

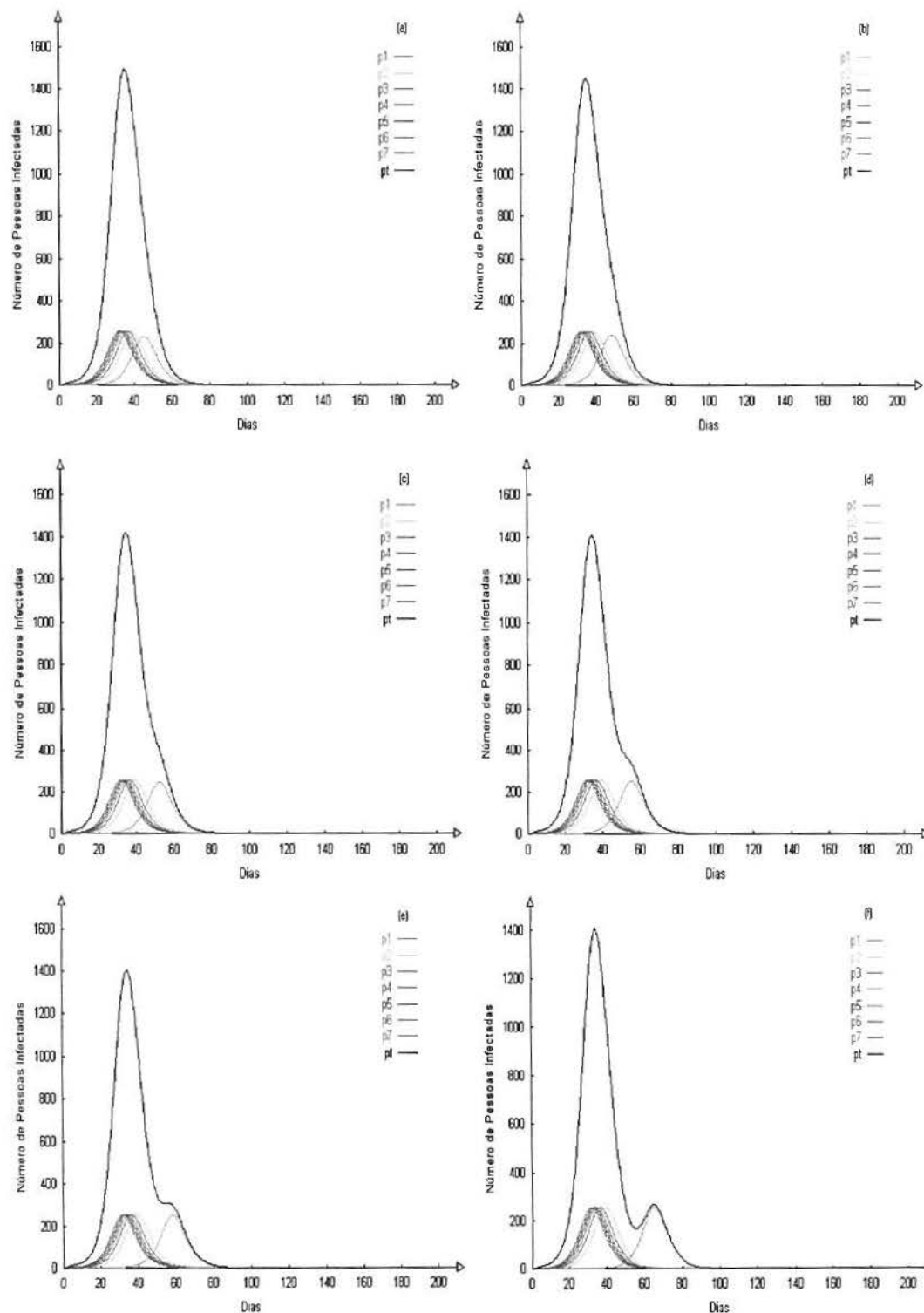


Figura 3.10: Curva de epidemia do dengue para a metapopulação dividida em sete sítios onde (a) $m = 0.01$, (b) $m = 0.005$, (c) $m = 0.002$, (d) $m = 0.001$, (e) $m = 0.0005$ e (f) $m = 0.0001$.

4 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho, foram apresentados o modelo SEIR de transmissão do dengue juntamente com alguns resultados numéricos sobre a epidemia de dengue em uma população hipotética interagindo e, num segundo momento, associou-se este ao modelo para sistemas “multi-patch”, visando verificar a influência da migração na curva de epidemia de dengue numa metapopulação.

No capítulo 2, mostrou-se a curva de epidemia de dengue para uma população hipotética, bem como o efeito na curva de epidemia a partir da variação de alguns parâmetros envolvidos no modelo SEIR. Notou-se, através de experimentos numéricos, que os parâmetros que mais influenciam no número de casos são: o número de picadas por mosquito infectado por dia (p_i), a expectativa de vida dos mosquitos (M_v), a capacidade de suporte ambiental (K) e a razão entre o número de mosquitos suscetíveis e o número de humanos suscetíveis $\left(\frac{N_v}{N_h}\right)$, pois influenciam diretamente no valor do número reprodutivo básico (R_0). Com isso, fica comprovada a importância do controle do mosquito adulto na proliferação da epidemia. Outro parâmetro que apresentou influência na epidemia foi a duração da infecção no homem (P_h), porém, como seu valor é pequeno se comparado com os outros parâmetros, seus efeitos são pouco significativos. Se fossem melhoradas as condições de armazenagem de água e lixo nos locais infestados pelo dengue, os casos da doença diminuiriam sensivelmente, contudo, na prática, isso nem sempre ocorre. É importante salientar também que não somente a eliminação das larvas e dos mosquitos adultos faria com que a doença se extinguisse, pois os ovos dessecados, que permanecem escondidos em recipientes secos podem eclodir quando molhados, surgindo, assim, novas larvas e, conseqüentemente, novos mosquitos.

No capítulo 3, associou-se o modelo SEIR para o dengue com o modelo para sistemas “multi-patch”, de modo que foi possível analisar a influência da migração na curva de epidemia dessa doença. Percebeu-se que a migração não

influencia no número reprodutivo básico da doença (R_0), porém influencia na velocidade de propagação da doença na metapopulação. Através de simulações numéricas notou-se que, quanto maior a permanência dos humanos em cada sítio, mais lenta é a propagação, fazendo com que a metapopulação tenha picos múltiplos.

Em uma população real, os sítios têm tamanhos diferentes e se comunicam com velocidades diferentes, porém o comportamento será semelhante ao apresentado no trabalho, pois os picos múltiplos irão surgir (mas com tamanhos diferentes) e a defasagem quanto ao início da epidemia depende, basicamente, do número de mosquitos infectados considerados inicialmente e da velocidade de migração.

Em trabalhos futuros, considerar-se-ão modelos populacionais com distribuição etária para a população dos vetores (considerando os estágios larvais), de modo a se ter uma avaliação mais real na influência da migração nas redes de populações acopladas. Serão considerados também, para análise numérica, sítios de tamanhos diferentes e taxa de migração diferentes.

APÊNDICE A LINEARIZAÇÃO EM TORNO DE UM EQUILÍBRIO

Considere $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, $\frac{dx}{dt} = f(x)$.

Supor $f(\bar{x}) = 0$, isto é, \bar{x} é um ponto de equilíbrio de $f(x)$.

Considerando um estado $x(t)$ do sistema, suficientemente próximo de \bar{x} , isto é $x(t) = \bar{x} + \delta(t)$, onde $\delta(t)$ é um vetor que representa uma pequena perturbação com relação ao equilíbrio \bar{x} .

Substituindo por $\bar{x} + \delta(t)$ na equação, obtém-se:

$$\frac{d}{dt}(\bar{x} + \delta(t)) = f(\bar{x} + \delta(t)).$$

Expandindo na fórmula de Taylor:

$$\delta'(t) = f(\bar{x}) + \mathbf{Df}(\bar{x})\delta(t) + o(\delta^2),$$

onde $\mathbf{Df}(\bar{x})$ é uma matriz cujos elementos são $[\mathbf{Df}(\bar{x})]_{ij} = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right]_{x=\bar{x}}$,

$$\delta'(t) = \mathbf{Df}(\bar{x})\delta(t),$$

$$\delta(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} + \dots + c_n e^{\lambda_n t},$$

onde $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ são autovalores de $\mathbf{Df}(\bar{x})$.

Se este sistema é de n -ésima ordem, o polinômio característico pode ser escrito na forma geral

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_n,$$

onde os coeficientes a_i , $i = 1, 2, \dots, n$ são todos reais. As condições necessárias e suficientes para que $Re[\lambda_i] < 0 \quad \forall i = 1, 2, \dots, n$, com $a_n > 0$ testar-se-ão as condições do critério de Routh-Hurwitz [[24],[41]], que são:

$$D_1 = a_1 > 0,$$

$$D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0,$$

$$D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0,$$

$$D_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 1 & a_2 & a_4 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 1 & a_2 & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & a_k \end{vmatrix} > 0, \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ANDERSON, R. M., AND MAY, R. M. Population biology of infectious diseases. *Nature* 280, 2 (1979), 361–367. Part I.
- [2] ANDERSON, R. M., AND MAY, R. M. Population biology of infectious diseases. *Nature* 280, 9 (1979), 455–461. Part II.
- [3] ANDERSON, R. M., AND MAY, R. M. *Infectious diseases of humans - dynamical and control*. Oxford University Press, New York, 1991.
- [4] APROMAC. *Saiba mais sobre a Dengue e como prevenir*. Associação de proteção ao meio ambiente de Cianorte, Disponível em <http://www.apromac.org.br/dengue.htm>.
- [5] BAILEY, N. J. T. *The mathematical approach to biology and medicine*. John Willey and Sons, New York, 1967.
- [6] BAILEY, N. J. T. *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin and Company Limited, Londres, 1975.
- [7] BASSANEZI, R. C., AND FERREIRA JR., W. C. *Equações diferenciais com aplicações*. Harbra Ltda, São Paulo, 1998.
- [8] BIRKHOFF, G., AND ROTA, G. C. *Ordinary differential equations*. Ginn and Company, United States of America, 1962.
- [9] BLACK IV, W. C., BENNETT, K. E., GORROCHÓTEGUI-ESCALANTE, N., BARILLAS-MURY, C. V., FERNÁNDEZ-SALAS, I., MUÑOZ, M. L., FARFÁN-ALÉ, J. A., OLSON, K. E., AND BEATY, B. J. Flavivirus susceptibility in *Aedes Aegypti*. *Archives of Medical Research* 33 (2002), 379–388.
- [10] BOYCE, W., AND DIPRIMA, R. *Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno*, 6 ed. LTC, Rio de Janeiro, 1998.

- [11] BURDEN, R. L., AND FAIRES, J. D. *Análise numérica*. Thomson, São Paulo, 2003.
- [12] CHIARAVALLOTI NETO, F. Descrição da colonização de *Aedes Aegypti* na região de São José do Rio Preto, São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30, 4 (1997), 279–285.
- [13] CUNHA, R. V. *Estudo soropidemiológico sobre dengue em escolares do município de Niterói, Rio de Janeiro, 1991*. Dissertação (mestrado), Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1993.
- [14] DYE, C. Models for the population dynamics of the yellow fever mosquito, *Aedes Aegypti*. *Journal of Animal Ecology* 53 (1984), 247–268.
- [15] EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical models in biology*. Duke University, Random House, New York, 1988.
- [16] FIGUEIREDO, L. T. M. The brazilian flaviviruses. *Microbes and Infection* (2000), 1643–1649.
- [17] FUNASA. *Dengue*. Disponível em <http://www.gov.br/guia-epi/htm/doencas/dengue/index.htm>, 2002.
- [18] FUNASA. *Boletim epidemiológico - Edição especial*. Ministério da Saúde, Brasília, 1999.
- [19] FUNASA. *Controle de vetores - procedimentos de segurança*. Ministério da Saúde, Brasília, 2001.
- [20] FUNASA. *Dengue - manual de normas técnicas*. Ministério da Saúde, Brasília, 2001.
- [21] FUNASA. *Dengue no Rio Grande do Sul. Informe semanal*. Vigilância Ambiental - RS, Porto Alegre, 2002.
- [22] FUNASA. *Manual sobre o Dengue*. Ministério da Saúde, Brasília, 2002.

- [23] FUNASA. *Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil*. Ministério da Saúde, Brasília, 2002.
- [24] HAIRER, E., N. S. P., AND WANNER, G. *Solving Ordinary Differential Equations*, vol. I. Springer, Berlin, 1987.
- [25] HALES, S., WET, N. D., MAINDONALD, J., AND WOODWARD, A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *The Lancet* 360 (2002), 830–834.
- [26] HETHCOTE, H. W. Quantitative analysis of communicable disease models. *Mathematical Biosciences* 28 (1976), 335–356.
- [27] HETHCOTE, H. W. *Three basic epidemiological models*. Springer - Verlag, New York, 1989.
- [28] HETHCOTE, H. W., STECH, H. W., AND VAN DEN DRIESSCHE, P. Nonlinear oscillations in epidemic models. *SIAM Journal Applied Mathematics* 40, 1 (1981).
- [29] JACOB, J. T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet* 361 (2003), 181–182.
- [30] JANSEN, V. A. A., AND LLOYD, A. L. Local stability analysis of spatially homogeneous solutions of multi-patch systems. *Mathematical Biology* (2000), 232–252.
- [31] KOHEL, T. J., WATTS, D. M., HALSTEAD, S. B., HAYES, C. G., ESPINOZA, A., MONTOYA, Y., DOUGLAS, S., AND RUSSEL, K. L. Effect of dengue-1 antibodies on american dengue-2 viral infection and dengue hemorrhagic fever. *The Lancet* 360 (2002), 310–312.
- [32] LANCASTER, P., AND TISMENETSKY, M. *The theory of matrices - second edition with applications*, 2 ed. Academic Press, Orlando, Florida, 1985.

- [33] LUFT, P. *Mosquitoes and dengue*. Disponível em <http://www.biohaven.com/dengue.htm>, 2002.
- [34] MAGUIRE, M. J. *Simulations of dengue fever epidemiology and Aedes Aegypti population dynamical and their implications for better public health programs*. Monografia (bacharelado), James Cook University of North Queensland, United States of America, 1995.
- [35] MAKI, D. P., AND THOMPSON, M. *Mathematical models and applications*. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, 1973.
- [36] MARQUES, C. C. A. *Modelos matemáticos aplicados ao estudo da epidemiologia das doenças transmitidas por vetores*. Dissertação (mestrado), USP, São Paulo, 1994.
- [37] MCBRIDE, W. J. H., AND BIELEFELDT-OHMANN, H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes and Infection* (2000), 1041–1050.
- [38] MIORELLI, A. *Modelos epidemiológicos do dengue e o controle do vetor transmissor*. Dissertação (mestrado), UFRGS, Porto Alegre, 1999.
- [39] MRE. *Erradicação do mosquito do dengue e da febre amarela urbana no Brasil*. Ministério das Relações Exteriores. Disponível em <http://www.mre.gov.br/ndsg/textos/deng-p.htm>, 2002.
- [40] MURRAY, J. D. *Mathematical biology*. Springer-Verlang, New York, 1990.
- [41] MURRAY, S. S., WEINSTEIN, P., AND SKELLY, C. Field epidemiology of an outbreak of dengue fever in charters towers, queensland: Are insect screens protective? *Aust. N. Z. J. Public Helth* 20, 5 (1996), 545–547.
- [42] NEWTON, E. A. C., AND REITER, P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ulv) insecticide applications on dengue epidemics. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 47, 6 (1992), 709–720.

- [43] NEWTON, E. A. C., AND REITER, P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ulv) insecticide applications on dengue epidemics. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 47, 6 (1992), 709–720.
- [44] PEREIRA, M. *Dengue - informações para profissionais da saúde*. Disponível em <http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/dengue-f-amarela/texto-dengue-pro.htm>, 2003.
- [45] PLATT, K. B., LINTHINCUM, K. J., MYINT, K. S. A., INNIS, B. L., LERDTHUSNEE, K., AND VAUGHN, D. W. Impact of dengue virus infection on feeding behavior of *Aedes Aegypti*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 57, 2 (1997), 119–125.
- [46] REITER, P. Oviposition et dispersion d'*Aedes Aegypti* dans l'environnement urbain. *Bulletim de La Société de Pathologie Exotique* 89 (1996), 120–122.
- [47] RIGAU-PÉREZ, J. G., CLARK, G. G., GULBER, D. J., REITER, P., SANDERS, E. J., AND VORNDAM, A. V. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet* 352 (1998), 971–977.
- [48] SHEPPARD, P. M., MACDONALD, W. W., TONN, R. J., AND GRAB, B. The dynamics of an adult population of *Aedes Aegypti* in relation to dengue haemorrhagic fever in bangkok. *Journal of Animal Ecology* 38 (1969), 661–702.
- [49] SOUTHWOOD, T. R. E., MURDIE, G., YASUNO, M., TONN, R. J., AND READER, P. M. Studies on the life budget of *aedes aegypti* in wat samphaya, thailand. *Bulletin od the World Health Organization* 46 (1972), 211–226.

IMPRESSÃO

