



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza

Pós-Graduação em Matemática Computacional

Um Modelo de Difusão da Infecção pelo Vírus da Dengue

Líliam César de Castro Medeiros

Tese de Doutorado

Recife

Outubro de 2008

Líliam César de Castro Medeiros

Um Modelo de Difusão da Infecção pelo Vírus da Dengue

Trabalho apresentado ao Programa de Doutorado em Matemática Computacional do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Matemática Computacional.

Orientador: *Prof. Dr. César Augusto Rodrigues Castilho*

Recife

Outubro de 2008

Medeiros, Líliam César de Castro
Um modelo de difusão da infecção pelo vírus da dengue / Líliam César de Castro Medeiros. – Recife: O Autor, 2008.

xvi , 100 folhas : il., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Matemática Computacional, 2008.

Inclui bibliografia.

1. Epidemias (matemática). 2. Biomatemática. I. Título.

519.85

CDD (22.ed.)

MEI2008-126

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

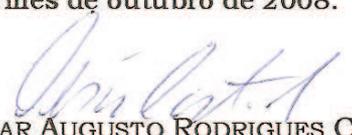
LÍLIAM CESAR DE CASTRO MEDEIROS

“UM MODELO DE DIFUSÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE”

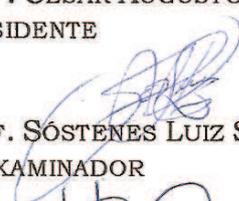
A Banca Examinadora composta pelos Professores CESAR AUGUSTO RODRIGUES CASTILHO (Presidente), SÓSTENES LUIZ SOARES LINS e SÍLVIO DE BARROS MELO todos da Universidade Federal de Pernambuco; EDUARDO MASSAD, da Universidade de São Paulo e WAYNER VIEIRA DE SOUZA, do Centro de Pesquisa Ageu Magalhães, FIOCRUZ, considera a candidata:

APROVADA COM DISTINÇÃO () APROVADA () REPROVADA

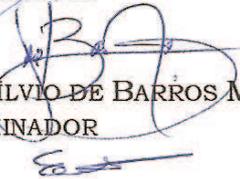
Secretaria do Programa de Doutorado em Matemática Computacional do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco, aos 31 dias do mês de outubro de 2008.



PROF. CESAR AUGUSTO RODRIGUES CASTILHO
PRESIDENTE

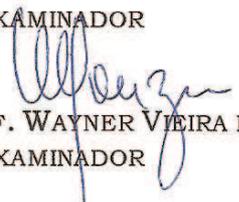


PROF. SÓSTENES LUIZ SOARES LINS
1º EXAMINADOR



PROF. SÍLVIO DE BARROS MELO
2º EXAMINADOR

PROF. EDUARDO MASSAD
3º EXAMINADOR



PROF. WAYNER VIEIRA DE SOUZA
4ª EXAMINADOR

“O nosso nome está escrito nas árvores.

O nosso nome está escrito nos amores, nas vidas, nas paixões, nas memórias.

Nossos nomes são nós mesmos, nossa vida, nossos filhos.

Nós somos todos e todos somos nós.

Somos um planeta integrado no amor e na misericórdia Divina.

Deus ilumina este planeta para que possamos caminhar, mas o caminho é trilhado por NÓS.

Sem nós, não somos nada.

Conosco somos tudo.

Respiramos juntos, planejamos juntos, vivemos unidos; porém no amor e para o amor.

Nós precisamos de vocês e vocês de nós.

Porque o NOSSO mundo só respirará quando TODOS se ajudarem uns aos outros.

NÓS somos o caminho a seguir.

Sempre nós, nunca eu.

Amarás ao teu próximo como a ti mesmo, ensinamento de ordem Divina.

Amarás e serás amados.”

Autor desconhecido

“ No interior do diamante bruto, escuro e informe, fulgura uma estrela que aguarda ser arrancada a golpes de cinzel e lâminas lapidadoras. Não há ninguém que não possua bondade interior. Há, nos refolhos da alma, a presença de Deus como luz coagulada, aguardando os estímulos de fora, a fim de brilhar com alta potência. ”

Joanna de Ângelis

*A Deus
e à minha família.*

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me presenteado com a vida, com a saúde e com a tranquilidade para os estudos.

À minha família por todo o apoio recebido durante o doutorado. Em especial aos meus pais, Eusínio e Eudêna, pelo carinho, dedicação, imenso amor e compreensão; aos meus irmãos Sérgio e Luciana e à minha cunhada Márnea pelo carinho e torcida; à minha prima Juliana pelas nossas conversas, torcida e momentos agradáveis proporcionados.

A Alejandro Herrera, meu companheiro de jornadas, pela grande ajuda em momentos-chave e orações. Sem o auxílio dele nestes momentos-chave, eu teria tido muitos problemas na execução do trabalho. Meus imensos e eternos agradecimentos.

Às queridas amigas e quase irmãs Lenira Pereira e Jalila Santos, por tudo o que fizeram por mim, desde o primeiro dia. Pela imensa ajuda, pelas nossas conversas, conselhos, companhia maravilhosa, orações e grandes alegrias que me proporcionaram. À minha também amiga e quase irmã Yara Manolaque, pelo carinho e agradável companhia.

Agradeço imensamente ao meu orientador César Augusto Rodrigues Castilho, por ter acreditado em mim, por todo o apoio, paciência, orientação e acima de tudo, por ter sido tão amigo.

À CAPES pelo apoio financeiro recebido durante o doutorado.

À toda a turma do projeto SAUDAVEL (**S**istema de **A**poio **U**nificado para **D**etecção e **A**companhamento em **V**igilância **E**pidemiológica) pela disponibilidade, carinho e amorosa recepção neste grupo de pesquisas. Em especial a Wayner Vieira de Souza e a Leda Narcisa Régis, do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães, por terem permitido a minha integração informal

neste grupo. Sem a imensa colaboração deles, o meu trabalho não teria sido tão rico. Agradeço de todo o meu coração.

Além de Wayner e Leda, meus agradecimentos muito especiais a Antônio Miguel Vieira Monteiro, do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, a Cláudia Torres Codeço e a Marília Sá Carvalho, ambas da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, por terem permitido as minhas viagens e participação nas discussões do grupo SAUDAVEL em São José dos Campos e no Rio de Janeiro. Lembro o quanto essas discussões me ajudaram a amadurecer as idéias e a remodelar o meu trabalho. Wayner, Leda, Miguel, Cláudia e Marília, os meus agradecimentos não têm tamanho e não cabem em uma só vida. Quaisquer palavras aqui são poucas.

A Maria Cynthia Braga, do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães, pela força, incentivo, sugestões, apoio e motivação durante a escrita do trabalho.

Também do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães, agradeço ao Sr. André Furtado e a Maria Alice Varjal, pela disponibilidade e atenção ao tirarem as minhas dúvidas; a Carlos Luna pelas idéias e sugestões e a George e Constantino pela eterna simpatia. Enfim, a todos os pesquisadores e colaboradores do projeto SAUDAVEL, por todo o apoio, torcida e simpatia durante a construção do meu trabalho.

Ao Departamento de Matemática e ao Departamento de Estatística da UFPE, por permitirem o uso de suas estruturas físicas durante a elaboração do trabalho.

À professora Rita Zorzenon por ter oferecido e ministrado a disciplina “Modelagem de Respostas Imunológicas”, fundamental para a construção do meu trabalho.

Aos professores Constança Barbosa, Francisco Cribari, Katia Guimarães, Klaus Vasconcellos, Sôstenes Lins e Zulma Medeiros por terem contribuído com a minha formação.

Aos secretários Valélia Bittencourt, Ângela Farias, José Carlos França e Esaú Monteiro pela eterna simpatia e prestatividade nas informações.

Aos seguranças do CCEN, por me acompanharem tantas vezes ao estacionamento em horários avançados e em finais de semana.

Às queridas professoras do Departamento de Matemática da UFRPE e amigas Hebe Cavalcante, Maité Kulesza, Márcia Dantas, Maria Eulália Melo e Maria do Socorro Brasileiro por todo e imenso apoio recebido enquanto fui professora substituta da UFRPE.

Aos queridos companheiros de sala e amigos Ademakson Souza, Davis Matias, Isabelle Borges e Ives Lima pela agradabilíssima companhia e harmonia que proporcionaram durante a minha estadia naquele ambiente de trabalho.

Aos queridos amigos Calitéia Souza, Alex Ramos, Rejane Brito, Gleifer Vaz, Andrea Rocha, Ângela Didier, Mirele Moutinho, Jones Albuquerque, Kátia Betmann, Alessandra Berenguer,

Décio e Renata Gusmão pela amizade, apoio, torcida e orações feitas.

A Munindra Mohan pelas formidáveis e instrutivas conversas durante o período de doutorado.

Aos queridos e prestimosos amigos e companheiros de ideal Otávio Pereira, Bete Pereira, Lenira Pereira, Raquel Soares, Jaciana Medeiros, Josemir Neves, Neide Vasconcelos, Sueli Calazans, Paulo Machado, Rosângela Lira, Oscar, Gil Ordonio, Ana Cristina Montenegro, Tereza e Sérgio Melo pelas orações, apoio, carinho e amizade. Vocês se tornaram uma segunda família para mim e estarão eternamente em meu coração.

Ao meu anjo guardião pela inspiração fornecida a mim e pela sua paciência e dedicação. Imagino o trabalho que dou a ele...

Enfim, a todos os amigos visíveis e invisíveis, que de alguma maneira me ajudaram, nem que fosse com um simples sorriso, que torceram por mim, que oraram por mim, que me proporcionaram momentos agradáveis e que contribuíram para o meu aprimoramento e crescimento pessoal, só tenho a agradecer. Que Deus abençoe a todos e retribua a cada um pelo menos cem vezes mais.

Resumo

Neste trabalho desenvolvemos um modelo dinâmico espaço-temporal baseado em autômatos celulares estocásticos para simular a dinâmica de transmissão da dengue em uma comunidade densa. É um modelo que acopla as dinâmicas de humanos e mosquitos. Indivíduos e vetores são monitorados individualmente. Mosquitos vivem em residências específicas e fazem repasto sanguíneo de acordo com certa distribuição espacial. A população humana não é estruturada por idade. A mobilidade humana é levada em consideração e determina a época central e a duração da epidemia.

O modelo é utilizado para estudar três questões relativas à dinâmica da dengue. A primeira é a sensibilidade da reprodutibilidade da infecção a diferentes parâmetros. A segunda é a viabilidade da transmissão viral durante períodos interepidêmicos. Uma análise de metapopulações é feita para estimar a probabilidade do vírus se extinguir em um grande centro urbano. A terceira é a hipótese da imunidade cruzada para diferentes sorotipos, considerando a entrada de dois sorotipos, inclusive simultaneamente.

Palavras-chave: modelagem dinâmica, modelos espaciais, autômatos celulares, epidemiologia, dengue.

Abstract

In this work we build an stochastic automata model to simulate the dengue transmission dynamics in a small dense population community. It is a spatial model that couples vector and human dynamics. Individuals and mosquitoes are individually monitored. Mosquitoes live in a specific human residence and blood feed according to certain spatial distribution. Human population is not age-structured. Human mobility is taken into consideration and determines the central epoch and the duration of the epidemics outbreak .

The model is used to study three major questions concerning Dengue Fever dynamics: The first is the sensibility of R_0 under different parameters. The second is the viability of the viral transmission during interepidemic periods. Here a metapopulation analysis is performed to estimate the probability of the virus being extinct in a large city. The third is the cross immunity hypothesis for different virus serotypes.

Keywords: dynamical modeling, spatial models, cellular automata, epidemiology, dengue fever.

1	Introdução	1
2	História e Epidemiologia da Dengue e do Vetor	7
2.1	Dengue e FHD no Brasil	10
2.1.1	Ações de Controle contra o <i>Aedes aegypti</i>	11
2.2	O Vetor <i>Aedes aegypti</i>	13
2.2.1	O Ciclo de Transmissão da Dengue via o <i>Aedes aegypti</i>	15
2.2.2	O Vírus da Dengue	16
3	Um Modelo de Difusão da Infecção pelo Vírus da Dengue	18
3.1	MTEE: O Modelo de Transmissão Espacialmente Explícita	19
3.2	Parâmetros-Base do Modelo	21
3.2.1	O Porcentual de Ocupação Humana: ρ_h	22
3.2.2	O Número de Humanos em um Domicílio: $N_h(i, j)$	23

3.2.3	O Período de Incubação Intrínseca: τ_i	23
3.2.4	O Período de Infectividade em Humanos: τ_{vir}	23
3.2.5	O Tempo de Imunidade Cruzada: TIC	24
3.2.6	O Índice de Infestação Predial: ρ_v	24
3.2.7	A Densidade de Vetores por Humano: $N_{vh}(i, j)$	24
3.2.8	O Número de Vetores por Célula Infestada: $N_v(i, j)$	24
3.2.9	O Período de Incubação Extrínseca: τ_e	25
3.2.10	As Idades dos Mosquitos	25
3.2.11	O Número de Picadas por Mosquito por Dia	27
3.2.12	A Escolha do Alvo dos Mosquitos	28
3.2.13	As Probabilidades de Transmissão	29
3.3	Fatores Dinâmicos da Disseminação da Doença	29
3.3.1	A Movimentação de Humanos	30
3.3.2	A Renovação de Humanos	38
3.3.3	Fatores Vetoriais	40
3.4	Os Comportamentos SIR e SI	41
4	A Reprodutibilidade Basal	42
4.1	Diferentes Formulações para R_0	43
4.1.1	Definição para R_0	43
4.1.2	O R_0 Determinístico	45
4.1.3	R_0 's Baseados na Taxa de Crescimento Intrínseco	46
4.2	Descrição e Resultados dos Experimentos	54
4.2.1	Variando o Índice de Infestação Predial (IIP)	56

4.2.2	Variando a Frequência de Picadas dos Vetores	57
4.2.3	Variando a Densidade Vetorial por Pessoa	58
4.2.4	Variando a Taxa de Mobilidade a Ambientes Comunitários	59
4.3	Discussão	60
5	Parâmetros Mínimos para a Manutenção da Transmissão Viral	61
5.1	Descrição e Resultados dos Experimentos	62
5.1.1	Variando Parâmetros Humanos	62
5.1.2	Variando Parâmetros Vetoriais	67
5.2	Discussão	71
6	Dois Sorotipos Circulantes	74
6.1	Considerações do Modelo	75
6.1.1	Alguns Possíveis Cenários para Dois Sorotipos	76
6.2	Influência da Imunidade Cruzada na Circulação de Dois Sorotipos	79
6.3	Discussão	82
7	Conclusões e Trabalhos Futuros	84

Lista de Figuras

2.1	Distribuição do <i>Aedes aegypti</i> nas Américas em meados de 1930, em 1970 e em 2001.	8
2.2	Áreas de risco da transmissão da dengue no mundo em 2006.	9
2.3	Número médio anual de casos de dengue e FHD notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1955 até 2005.	9
2.4	Evolução dos casos notificados de dengue no Brasil e nas grandes regiões, de 1990 a 2007.	11
2.5	Evolução das taxas de incidência de dengue no Brasil e nas grandes regiões, de 1990 a 2007.	12
2.6	Frequência de óbitos por FHD em cada região do Brasil, de 1985 a 2005.	13
2.7	Casos notificados de dengue clássico e confirmados para febre hemorrágica por dengue e óbitos, por Unidade Federada de residência, Brasil, 2007.	14
2.8	Estágios da infecção por um sorotipo em humanos.	16
2.9	Estágios da infecção por um sorotipo em mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	16
3.1	Cada célula $H(i, j)$ do autômato H está acoplada à célula $M(i, j)$ do autômato M	20

3.2	Ilustração das informações armazenadas em um célula ocupada do autômato H .	20
3.3	Ilustração das informações armazenadas em um célula ocupada do autômato M .	20
3.4	Curva de sobrevivência dos mosquitos para a probabilidade $p = 0,983$.	26
3.5	Comparação entre a densidade de probabilidade $g(t)$ e a frequência da geração de 100.000 tempos de vida de mosquitos.	27
3.6	Comparação entre a probabilidade de sobrevivência $f(t)$ e o gráfico da frequência da Figura 3.5 multiplicado por K^{-1} .	27
3.7	Alguns raios de vizinhança da célula (i, j) .	28
3.8	Propagação da dengue com um sorotipo para humanos, sem considerar a mobilidade humana.	33
3.9	Propagação da dengue com um sorotipo para mosquitos, correspondente à região descrita na Figura 3.8.	33
3.10	Propagação da dengue com um sorotipo para os humanos, considerando que 50% das pessoas saem de casa todos os dias, e que dentre estas, 90% se dirigem a ambientes comunitários, enquanto que o restante se dirige a outras residências.	34
3.11	Propagação da dengue com um sorotipo para mosquitos, correspondente à região descrita na Figura 3.10.	34
3.12	Propagação da dengue com um sorotipo para os humanos, considerando que 50% das pessoas saem de casa todos os dias e se dirigem a outras residências.	35
3.13	Propagação da dengue com um sorotipo para mosquitos, correspondente à região descrita na Figura 3.12.	35
3.14	Comportamento das curvas epidêmicas para humanos considerando diferentes configurações de mobilidade humana.	36
3.15	Comportamento das curvas epidêmicas para vetores considerando diferentes configurações de mobilidade humana.	36
3.16	Comportamento dos gráficos da fração de novos casos pela fração de casos prevalentes numa população, para as três configurações de mobilidade.	37
3.17	Comportamento da curva epidêmica para várias taxas diárias de mobilidade concentrada de humanos.	37

3.18	Comportamento da população humana infectada, influenciado pelas diferentes taxas anuais de renovação de humanos. A influência é nítida na segunda fase dos gráficos.	39
3.19	Reincidência de dengue para um sorotipo.	39
3.20	Diferenças entre os comportamentos das curvas epidêmicas variando o IIP, a densidade de vetores por pessoa e a probabilidade de escolha do raio de vizinhança.	40
3.21	Comportamento SIR para humanos e SI para mosquitos.	41
4.1	Comparação das taxas de crescimento intrínseco para as curvas de casos acumulados e do número diário de infectados.	47
4.2	Comportamento linear do gráfico dos novos casos versus o número de casos acumulados no início da epidemia.	48
4.3	(a) Proporção dos novos casos na população pela proporção dos casos acumulados na população. (b) Evolução das inclinações calculadas pelas regressões lineares; (c) Evolução das qualidades dos ajustes das regressões lineares.	53
4.4	(a) Comportamento assintótico das estimativas de R_0 para 300 réplicas da simulação; (b) Erros relativos para os quatro R_0 's estimados; (c) Ampliação dos erros relativos apresentados em (b).	55
4.5	Sensibilidade dos R_0 's com relação ao índice de infestação predial.	56
4.6	Sensibilidade dos R_0 's com relação à frequência de picadas dos vetores.	57
4.7	Sensibilidade dos R_0 's com relação à densidade de vetores por pessoa.	58
4.8	Sensibilidade dos R_0 's com relação à taxa de mobilidade a ambientes comunitários.	59
5.1	Número de vetores infectados no tempo.	63
5.2	Percentuais das simulações, para cada conjunto de parâmetros variáveis da Tabela 5.1, que apresentaram transmissão viral em 6 meses.	64
5.3	Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1$	65

5.4	Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1, 5$	66
5.5	Percentuais das simulações, para cada conjunto de parâmetros variáveis da Tabela 5.2, que apresentaram transmissão viral em 6 meses.	68
5.6	Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 2$	69
5.7	Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 1$	69
5.8	Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1, 5$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 2$	70
5.9	Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1, 5$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 1$	70
6.1	Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que não existe imunidade cruzada.	77
6.2	Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 3 meses.	77
6.3	Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 6 meses.	78
6.4	Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 6 meses.	78

6.5	Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando que o sorotipo DENV2 entrou 3 meses após o DENV1 para o caso em que não existe a imunidade cruzada.	79
6.6	Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando que o sorotipo DENV2 entrou 3 meses após o DENV1 para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 3 meses.	79
6.7	Percentuais de casos em que houve transmissão viral dos dois sorotipos para cada conjunto de 50 réplicas.	81
6.8	Simulações com 50 réplicas e com imunidade cruzada de 6 meses.	81
6.9	Simulações com 50 réplicas e com imunidade cruzada de 3 meses.	81
6.10	Simulações com 50 réplicas e com imunidade cruzada de 1 mês.	82
6.11	Simulações com 50 réplicas e sem imunidade cruzada.	82

Lista de Tabelas

1	Símbolos utilizados neste texto.	xiii
3.1	Principais parâmetros de entrada e internos do modelo MTEE.	22
3.2	Parâmetros utilizados nas simulações para diferentes configurações de mobilidade.	32
4.1	Parâmetros de entrada e parâmetros internos que são fixos em todas as simulações para a análise de sensibilidade do R_0	55
4.2	Parâmetros fixos e variação do índice de infestação predial para análise de sensibilidade dos R_0 's.	56
4.3	Parâmetros fixos e variáveis da segunda etapa de simulações para análise de sensibilidade dos R_0 's.	57
4.4	Parâmetros fixos e variáveis da terceira etapa de simulações para análise de sensibilidade dos R_0 's.	58
4.5	Parâmetros fixos e variáveis da quarta etapa de simulações para análise de sensibilidade dos R_0 's.	59
5.1	Parâmetros fixos e variáveis utilizados no primeiro conjunto de simulações para estudo dos parâmetros mínimos responsáveis pela permanência da transmissão viral.	63

5.2	Parâmetros fixos e variáveis utilizados no segundo conjunto de simulações para o estudo dos parâmetros mínimos responsáveis pela manutenção da transmissão viral.	68
6.1	Parâmetros fixos e variáveis utilizados nas simulações para o estudo da influência do tempo de imunidade cruzada em humanos quando da circulação de dois sorotipos.	80

Tabela de Símbolos

Na Tabela 1 estão listadas as notações utilizadas no texto seguidas das páginas onde elas são introduzidas.

Tabela 1: Símbolos utilizados neste texto.

Símbolo	Definição	Página
b_{fv}	número médio de picadas diárias dos vetores	21, 27
$b_v(i, j, k, t)$	número de picadas do vetor $M(i, j, k)$ no dia t	27
β_{hv}	probabilidade de humano infectar vetor	21, 29
β_{vh}	probabilidade de vetor infectar humano	21, 29
γ	taxa de recuperação de humanos	45
$I_{h_i}(t)$	número de humanos infectantes no tempo t	31
k_v	proporção de vetores para humanos	50
λ	taxa de mortalidade dos vetores	45
Λ	taxa de crescimento intrínseco	47
m	número de hospedeiros alternativos como fonte de sangue para os vetores	45
max_v	número máximo de vetores por humanos no autômato M	24
N_h	número total de humanos	31
$N_h(i, j)$	número de humanos na célula $H(i, j)$	23

Símbolo	Definição	Página
$N_{hr}(t)$	número de humanos a serem renovados no tempo t	38
N_v	número total de vetores	45
$N_{vh}(i, j)$	número de vetores por humano na célula $M(i, j)$	24
$N_v(i, j)$	número de vetores na célula $M(i, j)$	24
$\mathbf{r} = (r_0, r_1, \dots, r_R)$	vetor de probabilidades que determina o sorteio do raio de vizinhança para o alvo dos mosquitos	29
ρ_{ass}	porcentual de assintomáticos	31
ρ_h	porcentual de ocupação humana	22
ρ_{mob}	taxa de mobilidade diária de humanos	30
ρ_{mobCom}	porcentual de ρ_{mob} dos humanos que se deslocarão para ambientes comunitários	31
ρ_{Com}	porcentual de ambientes comunitários	31
ρ_{nh}	taxa anual de renovação de humanos	38
ρ_v	índice de infestação predial	20, 24
ρ_{vis}	probabilidade de um vetor picar um visitante	31
p_s	probabilidade diária de sobrevivência dos vetores	25
q_k	probabilidade de um humano infectado produzir k casos secundários	43
R_0	reprodutibilidade basal	42
τ_e	período de incubação extrínseca	25
τ_i	período de incubação intrínseca	23
τ_{vir}	período de infectividade em humanos	23
TIC	tempo de imunidade cruzada em humanos	24
$\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$	distribuição normal com média μ e variância σ^2	23
$\mathcal{U}[a, b]$	distribuição uniforme no intervalo $[a, b]$	24
$[u]$	parte inteira do número real não-negativo u	24

CAPÍTULO 1

Introdução

A dengue atualmente é uma das mais importantes doenças tropicais no mundo [26]. É uma doença viral transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti* e é causada por quatro sorotipos: DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4. Pode apresentar-se de várias formas: infecção inaparente, dengue clássico, febre hemorrágica por dengue (FHD) ou síndrome de choque por dengue (SCD) [80]. As duas últimas formas são mais severas e podem levar à morte. Em 1997, a Organização Mundial de Saúde estimava que por ano 20 milhões de pessoas adquiriam infecção por dengue, resultando em um número aproximado de 24 mil mortes [3] e para o início do século XXI estimou que por ano haveriam entre 50 e 100 milhões de casos de dengue, dos quais centenas de milhares deles evoluiriam para FHD [26]. No Brasil, ela tem sido endêmica por mais de 20 anos e é um dos maiores problemas de saúde pública [65, 71].

Atualmente, três dos quatro sorotipos de dengue circulam no Brasil: DENV1, DENV2 e DENV3, cujas entradas no país se deram em 1986, 1990 e 2001, respectivamente [53, 127]. Todos os estados brasileiros possuem o *Aedes aegypti* [54] e pelo menos um sorotipo circulando [127]. O risco de contrair febre hemorrágica por dengue depende da virulência das cepas virais e aumenta em infecções secundárias por outros sorotipos [25, 62, 22]. Em 2000, os sorotipos DENV1 e DENV2 já circulavam em alguns estados brasileiros, porém a incidência da FHD no país cresceu após a entrada do DENV3. A taxa de letalidade por FHD vem aumentando a cada ano [23]. Em 2007, houve aproximadamente 537 mil casos notificados de dengue e a letalidade por FHD foi em torno de 10% dos casos confirmados de FHD [23], apesar dos R\$685 milhões

investidos pelo Ministério da Saúde no combate à dengue neste mesmo ano¹.

Novas epidemias de febre hemorrágica por dengue podem acontecer, uma vez que pode ocorrer a entrada de um dos três sorotipos em algum estado onde este sorotipo ainda não circula. Ainda, mesmo que um sorotipo já tenha sido detectado em determinado estado, novos suscetíveis que surgem com os nascimentos podem ser afetados. Por exemplo, na epidemia de FHD que ocorreu no Rio de Janeiro no início de 2008, até o mês de abril, 49% das internações por dengue ocorreram na faixa etária de menores de 15 anos [24], sugerindo um caso de periodicidade das epidemias por renovação humana. Uma situação epidêmica grave pode ainda ocorrer se o sorotipo DENV4 entrar no país, o que pode acontecer em breve, visto que este sorotipo já circula em países vizinhos como Venezuela, Peru e Colômbia [23, 62].

Mudanças sociais e demográficas [26, 104] têm contribuído para o aumento da incidência de dengue/FHD. Fatores como o crescimento populacional, o fluxo migratório rural-urbano e a falta de saneamento básico, particularmente com relação à coleta de lixo e ao abastecimento de água, levando ao armazenamento de água em tonéis e tanques, agravam o quadro da doença. Aumentando o problema, as indústrias modernas têm produzido uma grande quantidade de produtos descartáveis que são largamente utilizados pela população e que, associados à falta do hábito de não jogar/guardar os recipientes de forma adequada, contribuem para a proliferação do inseto transmissor da dengue. O aumento do número de veículos também colaborou de forma relevante para a disseminação da doença, devido aos pneus abandonados que se transformam em criadouros artificiais para ovos e larvas dos mosquitos. A disseminação dos vetores e dos vírus é amplamente facilitada pelos transportes aéreos (incrementando o deslocamento rápido de pessoas infectadas) e pelo tráfego terrestre (transferindo ovos de *Aedes aegypti* entre diferentes regiões). Convém ressaltar que os ovos de *Aedes aegypti* possuem uma alta capacidade de sobrevivência, podendo resistir à dessecação por mais de um ano e eclodindo novamente ao contato com a água [105, 2]. Com tantos fatores de risco na disseminação da dengue e com o cenário atual em que se encontra a doença no país, muito difícil se torna o controle das epidemias e da transmissão viral.

As ações de controle contra o *Aedes aegypti* no Brasil se iniciaram na década de 1950, devido à transmissão da febre amarela, e se estendem até hoje [105]. O uso de químicos ainda é o principal componente de controle do vetor [54]. O grande problema desta metodologia é que os mosquitos já adquiriram resistência a vários inseticidas e a variedade dos inseticidas disponíveis é reduzida [54, 106]. A Saúde Pública trabalha para prevenir a infecção via o bloqueio ou redução da transmissão. Para que este objetivo seja alcançado, é necessário contar com informações sobre o hospedeiro humano, a doença, o vetor e o ambiente. Os dados coletados e processados pelo SINAN² são de grande importância para o estudo da dinâmica da doença. Entretanto, tem-se discutido a qualidade destes dados, uma vez que o sub-registro ainda é um grande obstáculo [103, 51, 10]. Um outro problema para o estudo da epidemiologia da dengue é o caso dos

¹Notícia divulgada no site do Ministério da Saúde, acessado em 01/04/08 e disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=44577.

²Sistema de Informações de Agravos de Notificação.

infectados que apresentam formas inaparentes da doença. Inquéritos soro-epidemiológicos têm sido realizados em amostras populacionais de cidades brasileiras e os resultados constataram que entre 40% e 65% dos soropositivos a pelo menos um sorotipo de dengue sequer sabiam que já haviam contraído a doença³ [102, 101, 114]. Tais resultados sugerem a necessidade de se rever o sistema de vigilância em dengue. Deste modo, tanto o problema das subnotificações quanto o dos casos inaparentes camuflam a real dinâmica da doença.

Para o entendimento completo da dinâmica da dengue, é necessário que se compreendam as variáveis que influenciam e como influenciam a doença. Múltiplos fatores influenciam no comportamento/dinâmica dos mosquitos e conseqüentemente na evolução da doença [30]. Algumas variáveis que têm influência na dinâmica da dengue são as meteorológicas como temperatura, precipitação pluviométrica e umidade [88, 60, 117, 135, 133]. Também influenciam na quantidade de mosquitos a densidade populacional humana [9], a educação [97] e os hábitos relativos ao armazenamento de água [61, 57]. Adicionando a esses fatores a precariedade dos sistemas de recolhimento de lixo e de abastecimento de água no país, tem-se um cenário ideal para a propagação dos mosquitos e disseminação da doença. Um outro fator que pode piorar o quadro da expansão/evolução da dengue no mundo é o aquecimento global [118]. À medida que a temperatura aumenta, se acelera o tempo de desenvolvimento dos vírus nos mosquitos assim como aumenta a taxa de picadas por mosquitos [133]. Além disso, em 40°C o potencial epidêmico da dengue é máximo [133].

Vacinas contra os vírus da dengue ainda estão sendo desenvolvidas [122, 58] e por enquanto o controle da disseminação da doença se dá por meio do controle dos vetores [78, 106].

Dada a complexidade da epidemiologia da dengue, modelos matemáticos/estatísticos são necessários para auxiliar na compreensão do processo de difusão da doença e seus fatores influenciadores. Tais modelos têm sido desenvolvidos com objetivo de fornecer ferramentas para um melhor entendimento da natureza e dinâmica de transmissão das doenças no mundo real. Uma visão geral dos modelos clássicos em dengue pode ser vista em [49]. Muitas destas modelagens são baseadas em equações diferenciais ordinárias ou são modelos estatísticos, mas não exploram o padrão espacial da transmissão da doença.

Uma outra classe de modelos utilizados para estudar padrões epidemiológicos são os autômatos celulares; para tais aplicações, ver por exemplo [119, 13, 6, 59, 109, 48, 32, 46, 83, 33, 45]. Os autômatos celulares são sistemas dinâmicos auto-reprodutivos, onde o tempo e o espaço são discretos [100]. Modelos baseados em autômatos celulares possuem a vantagem de serem espacialmente explícitos no sentido de que seus elementos podem ser individualmente monitorados no espaço através do qual as simulações são realizadas. Constituem uma classe de modelagem dinâmica espaço-temporal que permite desenvolver um ambiente virtual que cria e explora diferentes cenários da dinâmica das doenças.

³A taxa de 65% foi obtida dos dados de uma pesquisa ainda não publicada, que foi realizada por pesquisadores do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães em 2004.

Neste trabalho, propomos um modelo dinâmico para simulação da disseminação da infecção por dengue em uma comunidade e para análise qualitativa de alguns fatores influenciadores no comportamento da transmissão da doença. O modelo, denominado MTEE (Modelo de Transmissão Espacialmente Explícita), é composto por dois autômatos celulares estocásticos que acoplam humanos e mosquitos, e tem a característica especial de utilizar padrões de não homogeneidade na mobilidade humana. O grau de mistura em modelagens com epidemias [39] tem sido estudado, inclusive em modelagens com dengue [14]. Nosso modelo objetiva reproduzir o padrão epidemiológico de um bairro denso de uma cidade. Especificamente, inspiramos o modelo no bairro Brasília Teimosa, um bairro da cidade de Recife, que possui altas taxas de infestação de *Aedes aegypti* [78]. Os programas para geração do modelo foram implementados em MatLab, versão 6.5.

Este trabalho procura compreender alguns aspectos básicos na epidemiologia da dengue. Relevando-se as limitações inerentes a qualquer modelagem matemática, nos propomos a discutir três problemas básicos.

O primeiro é o problema da disseminação do surto epidêmico. Tal questão é clássica em epidemiologia e pode ser sintetizada em uma quantidade: a reprodutibilidade da infecção, denotada por R_0 . No contexto epidemiológico, esta quantidade é definida como sendo o número esperado de casos secundários de infecção produzidos por um caso primário em seu período infectante, considerando que a população é inteiramente suscetível [112]. O R_0 é de grande importância porque tem relação com a força da epidemia em seu início [15] e sua magnitude é aplicada para avaliar o perigo potencial de se ter uma epidemia ou uma pandemia em doenças infecciosas [64]. O R_0 também é usado para calcular a proporção mínima necessária da população para se aplicar a vacinação de forma que a doença seja eliminada [120].

Neste trabalho, discutimos várias propostas de estimativas de R_0 a partir de dados epidemiológicos. A novidade aqui, é usar o modelo como forma de validação e comparação das diferentes estimativas. Visto que o modelo permite uma caracterização completa do surto epidêmico, temos assim uma forma eficiente de realizar tal estudo. Procedemos ainda uma análise de sensibilidade do R_0 a diferentes parâmetros do problema. Assim, analisamos qualitativamente a dependência do R_0 estimado em função do índice de infestação predial (IIP), da densidade vetorial por indivíduo, da frequência de picadas dos vetores e das variações no modo como a população humana movimenta-se.

Alguns métodos de estimativa do R_0 para a dengue que serão abordados neste texto, são obtidos a partir de dados epidemiológicos e são baseados na taxa de crescimento inicial da curva epidêmica. No entanto, alguns autores [64] levantam problemas relacionados a este tipo de metodologia, que podem ocultar o verdadeiro valor de R_0 , como as subnotificações dos casos da doença e a dependência da estimativa do R_0 com o modelo utilizado. Aqui, avaliaremos o quão perto ou longe as estimativas do R_0 estão do verdadeiro valor do R_0 nas situações simuladas.

O segundo problema abordado foi o da manutenção da transmissão viral entre períodos

epidêmicos sucessivos. Esta questão é motivada pelos altos índices de incidência da dengue em regiões densamente populadas de Recife [78]. Visto que o número de suscetíveis é virtualmente esgotado após um surto epidêmico, como o vírus consegue se manter ativo entre os surtos? Tal questão é abordada exaustivamente em diferentes cenários, onde são analisados a influência de alguns fatores na continuidade da circulação viral durante 7 anos; período suficiente para que a transmissão viral já esteja em equilíbrio [28, 42]. Os fatores analisados foram o tamanho da população humana, a taxa de renovação humana, o índice de infestação predial, a densidade vetorial por pessoa e a frequência de picadas dos vetores. A análise da influência do IIP na dinâmica da doença é de grande importância, uma vez que na prática, a metodologia utilizada para o cálculo deste índice, com base nos dados de campo, não é adequada para medir a abundância do adulto de *Aedes aegypti* [55], camuflando o verdadeiro valor da infestação predial [78].

O terceiro e último problema abordado é o da competição entre dois sorotipos circulantes. Muitas cidades no mundo são hiperendêmicas e o risco de contrair FHD está associado a infecções secundárias por outros sorotipos [120, 25, 62, 22], dentre outros fatores. Outra hipótese relacionada à circulação de mais de um sorotipo em uma área é a hipótese da imunidade cruzada, que diz que a infecção por um dos sorotipos produz imunidade parcial e temporária para os outros sorotipos, prevenindo contra a reinfecção por novo sorotipo em certo intervalo de tempo ou diminuindo a sintomatologia da reinfecção [3, 104, 22, 124]. No entanto, tal teoria não encontra confirmação conclusiva [25]. Também acredita-se que a imunidade parcial não é bidirecional, ou seja, que a capacidade de um primeiro sorotipo induzir uma imunidade parcial a um segundo sorotipo não significa que um indivíduo que contraísse os mesmos dois sorotipos em ordem inversa apresentasse imunidade parcial [124]. Por outro lado, sabe-se que tanto os mosquitos *Aedes aegypti* quanto os humanos podem hospedar mais de um sorotipo simultaneamente [29, 84, 134, 121, 56, 129] e que há competição entre sorotipos em mosquitos *Aedes albopictus* [73], sugerindo que o mesmo ocorra com o *Aedes aegypti*.

A questão da circulação de vários sorotipos é complexa e ainda hoje não se compreende bem a patogênese do vírus [108] nem os mecanismos responsáveis pela coexistência ou eliminação de um sorotipo numa região onde outro sorotipo já circula [73]. Aqui, estudamos o efeito do tempo de imunidade cruzada no padrão epidemiológico da dengue, considerando a entrada de dois sorotipos, inclusive simultaneamente. Dentro do tema acometido, analisamos a questão da coexistência de ambos os sorotipos ou eliminação de um deles.

O modelo MTEE também permite a visualização da disseminação da epidemia tanto para humanos quanto para mosquitos. Uma outra questão abordada rapidamente é o comportamento periódico das epidemias, que mantém o mesmo padrão da periodicidade em dengue observado em países da região Sudeste da Ásia [28].

Os principais parâmetros do modelo são: o percentual de domicílios ocupados por humanos, o índice de infestação predial, a densidade vetorial, a taxa de renovação de humanos, as taxas de mobilidade humana, os períodos de incubação e viremia, o tempo de imunidade cruzada, a frequência de picadas dos mosquitos, a distribuição espacial de escolha dos alvos dos mosquitos,

as probabilidades de contaminação e a probabilidade de sobrevivência dos vetores.

Esta tese possui a seguinte organização: No Capítulo 2 apresentamos uma visão geral da dengue e do seu principal vetor, assim como da evolução histórica das informações sobre a doença no mundo e do controle no Brasil. No Capítulo 3 descrevemos o modelo MTEE desenvolvido para simular a difusão da infecção por dengue e apresentamos os comportamentos dos padrões visuais e das curvas epidêmicas geradas pelo modelo. Os Capítulos 4, 5 e 6 são aplicações do modelo MTEE. No Capítulo 4, comparamos cinco métodos de estimativas do número reprodutivo básico, baseadas em [99, 75, 16, 34, 15], e analisamos a sensibilidade das estimativas no modelo, com relação às variações do índice de infestação predial, da densidade vetorial, da frequência de picadas dos mosquitos e do nível de não-homogeneidade na mobilidade humana. No Capítulo 5 analisamos a influência de alguns fatores na manutenção da transmissão viral por um longo período após a entrada de um sorotipo. Os fatores analisados foram o tamanho da população, a taxa de renovação humana, o índice de infestação predial, a densidade vetorial e a taxa de picadas diárias dos vetores. No Capítulo 6 desenvolvemos vários cenários produzidos pela introdução de dois sorotipos, considerando inclusive a entrada simultânea dos sorotipos, e analisamos a influência do tempo de imunidade cruzada na epidemiologia da circulação/co-circulação de mais de um sorotipo. E por fim, o Capítulo 7 apresenta as conclusões e algumas perspectivas futuras.

História e Epidemiologia da Dengue e do Vetor

Os primeiros relatos sugerindo a dengue foram documentados numa enciclopédia chinesa durante a dinastia Chin (265 a 420 d.C.) e formalmente editada em 610 d.C. durante a dinastia Tang e posteriormente em 992 d.C. A doença foi chamada *veneno da água* pelos chineses e era associada a insetos voadores e água [25]. Outros relatos sugerindo a doença ocorreram na Ásia, África e América do Norte em 1779 e 1780 [25]. A expansão das indústrias de navios e de comércio favoreceu a disseminação da dengue nos trópicos durante séculos XVIII e XIX [26]. Devido ao modo lento de transporte, as epidemias não ocorriam com frequência, levando até 40 anos de intervalo interepidêmico [28].

A destruição de cidades durante a Segunda Guerra Mundial e as mudanças nos ecossistemas do Sudeste Asiático permitiram uma elevação dos níveis de densidade do *Aedes aegypti* juntamente com o vírus nesta região, levando a uma pandemia nos anos posteriores [27]. A inserção de centenas de milhares de soldados de ambas as tropas nas áreas endêmicas da Ásia, combinada com o crescimento das densidades populacionais e a expansão da distribuição geográfica dos mosquitos *Aedes aegypti* devido à ocorrência e movimentação de materiais de guerra, causaram as principais epidemias entre ambas as tropas e nos grandes centros populacionais da região. No final da guerra, a maioria dos países do Sudeste da Ásia já eram hiperendêmicos, isto é, já existia a circulação de vários sorotipos do vírus, e em poucos anos, a febre hemorrágica por dengue surgia na região. Os primeiros casos notificados de FHD ocorreram nas Filipinas em 1953, seguidos da Tailândia, em 1958, e da Malásia, Cingapura e Vietnam, no início da década de 1960 [3, 27].

Nas Américas, epidemias esporádicas de dengue ou doença semelhante haviam sido relatadas desde o século XVII, principalmente em regiões da América Central [27]. Por volta de 1930, vários países do continente americano continham o *Aedes aegypti*. Nas décadas de 1930 e 1940, devido ao problema da febre amarela (também transmitida pelo *Aedes aegypti*), uma organização norte-americana chamada Fundação Rockefeller ajudou a executar intensas campanhas de erradicação do *Aedes aegypti* nas Américas [53]. Posteriormente, entre o final da década de 1940 e a década de 1950, a Organização Pan-Americana de Saúde e a Organização Mundial de Saúde coordenaram o Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* no Hemisfério Oeste, eliminando o vetor da febre amarela/dengue em quase todos os países da América, com exceção do Estados Unidos da América, Suriname, Venezuela, Cuba, Jamaica, Haiti, República Dominicana e uma parte da Colômbia [53]. Com a suspensão do programa, a partir dos países em que o mosquito não foi erradicado, o vetor reinviadiu a região. A distribuição do *Aedes aegypti* nas Américas em meados de 1930, em 1970 e em 2001 está ilustrada na Figura 2.1 [26].

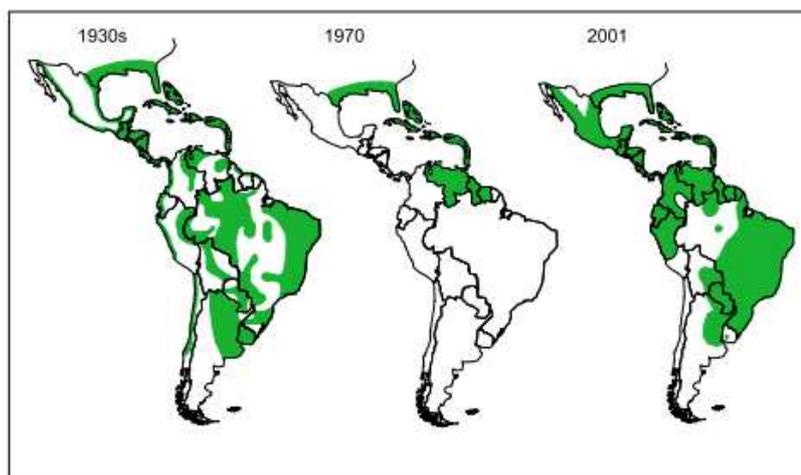


Figura 2.1: Distribuição do *Aedes aegypti* nas Américas em meados de 1930, em 1970 e em 2001.

Na África e nas Regiões do Mediterrâneo Oriental, a ocorrência de vírus de dengue antes da década de 1960 não tem sido bem documentada [27]. Sabe-se que epidemias de dengue foram relatadas na África do Sul e no Senegal, no início do século XX e posteriormente no Iêmen [27]. A primeira epidemia de FHD nestas áreas ocorreu em 1994 no Paquistão [3].

Os vários sorotipos de dengue se disseminaram nas regiões tropicais do planeta devido aos transportes modernos, à urbanização e ao crescimento populacional desordenado. A Figura 2.2 mostra as áreas de risco de dengue no planeta em 2006. Nos dias atuais, a dengue/FHD é considerada a mais importante doença tropical em humanos. Em 2002, mais de 100 países tropicais possuíam o vírus da dengue circulando de forma endêmica e a FHD foi relatada em mais de 60 países [26]. Atualmente, mais de 2,5 bilhões de pessoas correm o risco de contrair dengue [53]. O gráfico da Figura 2.3 mostra o número médio anual de casos de dengue e FHD notificados à Organização Mundial de Saúde de 1955 até 2005.

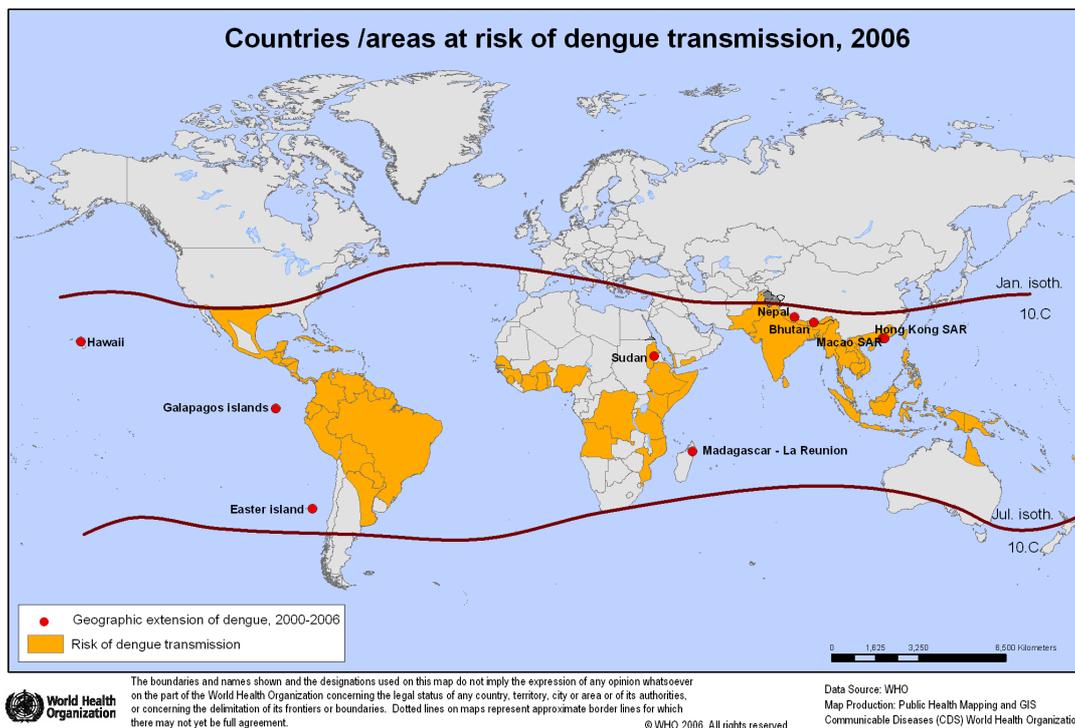


Figura 2.2: Áreas de risco da transmissão da dengue no mundo em 2006.

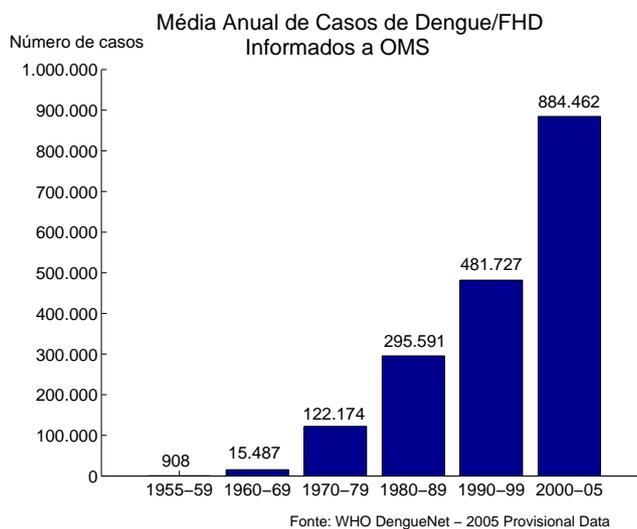


Figura 2.3: Número médio anual de casos de dengue e FHD notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1955 até 2005.

2.1 Dengue e FHD no Brasil

No Brasil, há relatos de surtos de dengue no Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador e outras cidades em 1846, em São Paulo em 1916 e na cidade de Niterói em 1923, sem diagnóstico laboratorial [22, 80]. De novembro de 1981 a março de 1982, ocorreu um surto de dengue em Boa Vista, no Estado de Roraima, onde foram isolados os sorotipos DENV1 e DENV4 [127, 22, 111]. No entanto, a transmissão de dengue ficou circunscrita a Roraima e esses sorotipos não se disseminaram pelo país. Depois dessa epidemia, não houve mais registros do sorotipo DENV4 circulando no Brasil. As disseminações dos sorotipos DENV1, DENV2 e DENV3 ocorreram inicialmente no Rio de Janeiro em 1986, 1990 e 2001, respectivamente [53, 127]. Durante a década de 1990, os sorotipos DENV1 e DENV2 se disseminaram em 20 estados brasileiros e em 2004, os sorotipos DENV1, DENV2 e DENV3 já circulavam em 23 estados [22]. Atualmente todos os estados brasileiros possuem pelo menos um sorotipo circulando [127].

As evoluções dos casos notificados de dengue e da taxa de incidência de dengue no Brasil e nas grandes regiões de 1990 a 2007 podem ser vistas nas Figuras 2.4 e 2.5, obtidas do site do Ministério da Saúde. O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) do Ministério da Saúde do Brasil caracteriza as áreas do país de acordo com a taxa de incidência [23] da seguinte forma:

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

Na Figura 2.5, pode-se ver que em 2007, todas as regiões do Brasil apresentaram média taxa de incidência, exceto a região Centro-Oeste, que apresentou uma alta taxa de incidência com quase 800 casos por 100.000 habitantes.

Com relação à febre hemorrágica por dengue, até antes de 2000, foram notificados relativamente poucos casos, e um importante aumento da incidência de FHD acompanhou a introdução do DENV3. Falhas no diagnóstico precoce e tratamento adequado contribuíram para um alto número de casos fatais por FHD no Brasil [89]. A Figura 2.6 mostra a frequência de óbitos por FHD por região no Brasil de 1985 a 2005. Atualmente, há um alto risco do surgimento de uma nova epidemia de dengue/FHD no país com a entrada do sorotipo DENV4, uma vez que este sorotipo já circula pela Venezuela, Peru e Colômbia [4, 12].

Segundo o Informe Epidemiológico da Dengue publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) no site do Ministério da Saúde (MS) [23], a dengue no Brasil ocorre principalmente

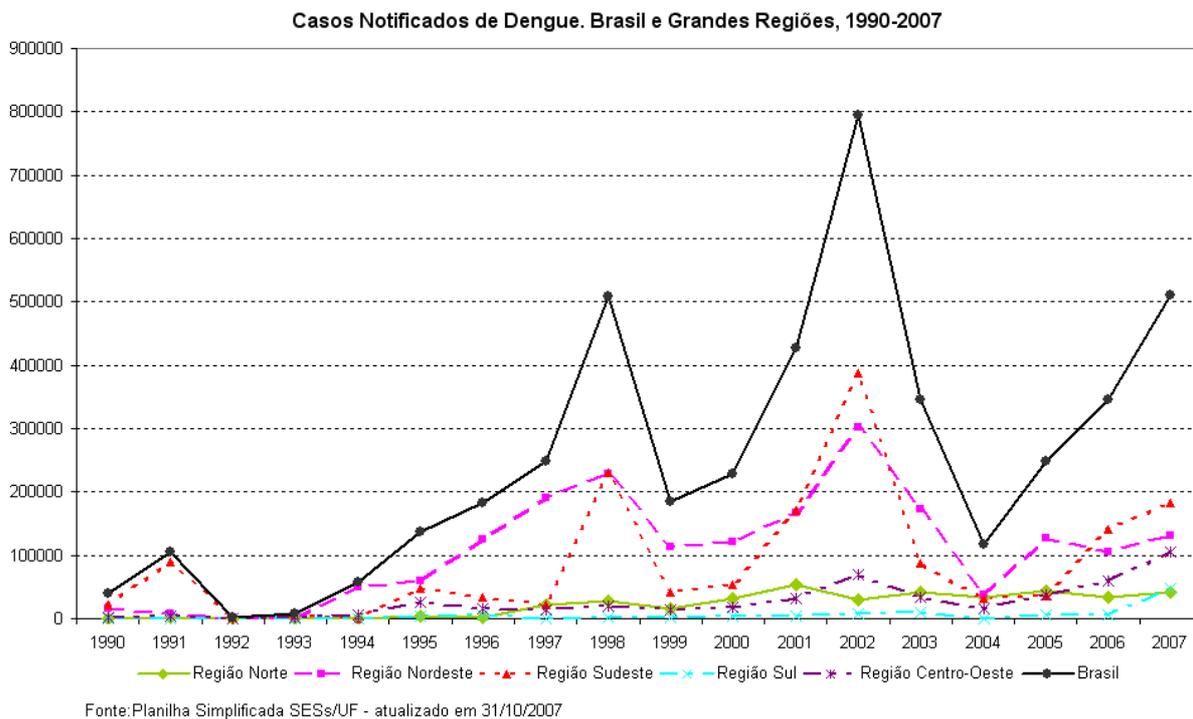


Figura 2.4: Evolução dos casos notificados de dengue no Brasil e nas grandes regiões, de 1990 a 2007.

nos meses de janeiro a maio. Em 2007, 82% dos casos suspeitos de dengue foram notificados nos cinco primeiros meses do ano. Foi registrado que no período de janeiro a novembro de 2007, houve 536.519 casos notificados de dengue, sendo que 1.275 desses casos foram confirmados como febre hemorrágica por dengue; ver tabela da Figura 2.7. Além disso, houve a ocorrência de 136 óbitos por FHD, resultando em uma taxa de letalidade de 10,67%. Esta taxa aumentou, pois em 2002, quando houve o maior pico epidêmico de dengue no Brasil, foi registrada uma taxa de letalidade por FHD de 5,5%. Hipoteticamente, tal fato se deve à circulação dos vários sorotipos de dengue, o que aumenta o risco de adquirir febre hemorrágica por dengue [23, 62].

2.1.1 Ações de Controle contra o *Aedes aegypti*

Em 1955, devido ao Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* no Hemisfério Oeste, o vetor foi eliminado do país [53]. Como alguns dos países da América não erradicaram o vetor da dengue, na década de 1960, ele foi reintroduzido no Brasil pelos países vizinhos, sendo novamente erradicado do nosso território em 1973 sob a coordenação da Sucam¹. A partir de 1976, falhas na vigilância epidemiológica e o crescimento desordenado das cidades possibilitaram

¹Superintendência de Campanhas de Saúde Pública.

Taxa de incidência de dengue. Brasil e Grandes Regiões, 1990-2007

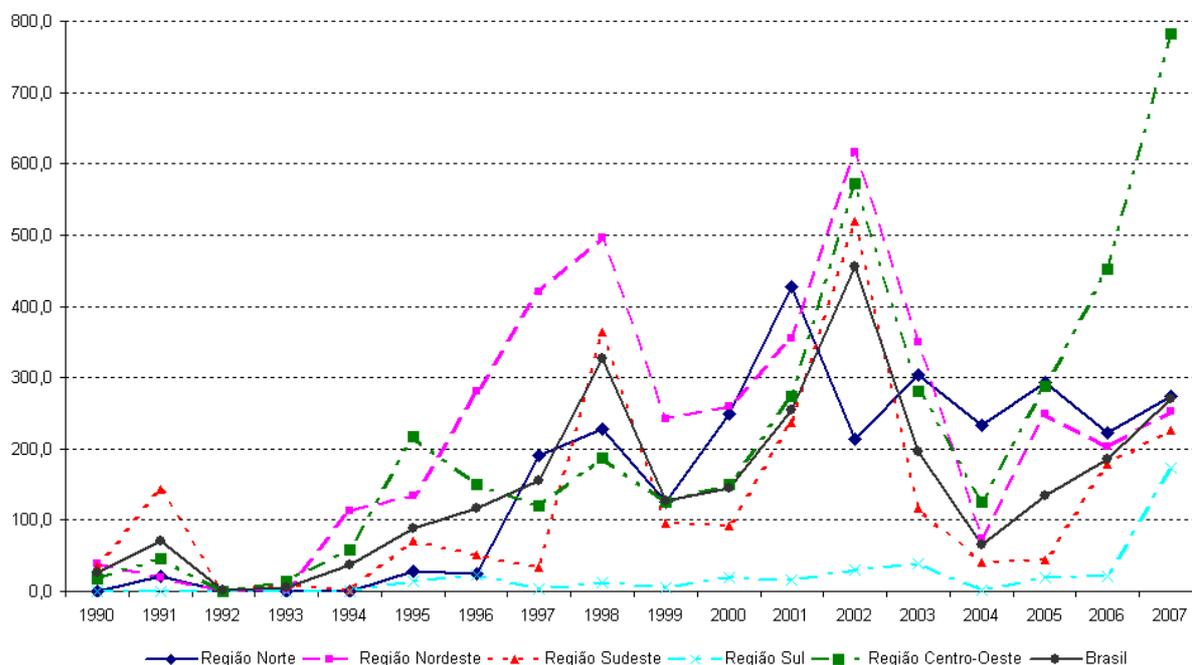


Figura 2.5: Evolução das taxas de incidência de dengue no Brasil e nas grandes regiões, de 1990 a 2007.

o reaparecimento do mosquito [53, 11].

Em 1990, a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) foi criada e passou a coordenar as ações de controle da dengue [53]. Em 1996, o Ministério da Saúde decidiu rever a estratégia empregada contra o *Aedes aegypti* e lançou o Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa) [11, 20], cuja principal preocupação residia nos casos de FHD, chegando a investir mais de um bilhão de reais em 3.701 Municípios [53]. Ao longo do processo de implantação deste programa, observou-se a inviabilidade técnica de erradicação do mosquito a curto e médio prazos [11]. As ações de prevenção do programa foram centradas quase que exclusivamente com o uso de químicos contra o vetor da dengue, estratégia comum aos programas de controle de doenças transmitidas por vetor em todo o mundo [11]. No entanto, ao contrário do esperado e devido à complexidade epidemiológica da dengue, houve um avanço na infestação vetorial levando ao aumento do número de casos da doença. A introdução do DENV3 e sua rápida disseminação para oito estados, em apenas três meses, evidenciou a facilidade de circulação de novos sorotipos ou cepas virais com as multidões que se deslocavam diariamente [11]. Apesar do fracasso do PEAa, a implantação do programa resultou em um fortalecimento das ações de combate ao vetor, com um significativo aumento dos recursos utilizados para essas atividades.

Em julho de 2001, a Funasa abandonou oficialmente o objetivo de erradicar o *Aedes aegypti*

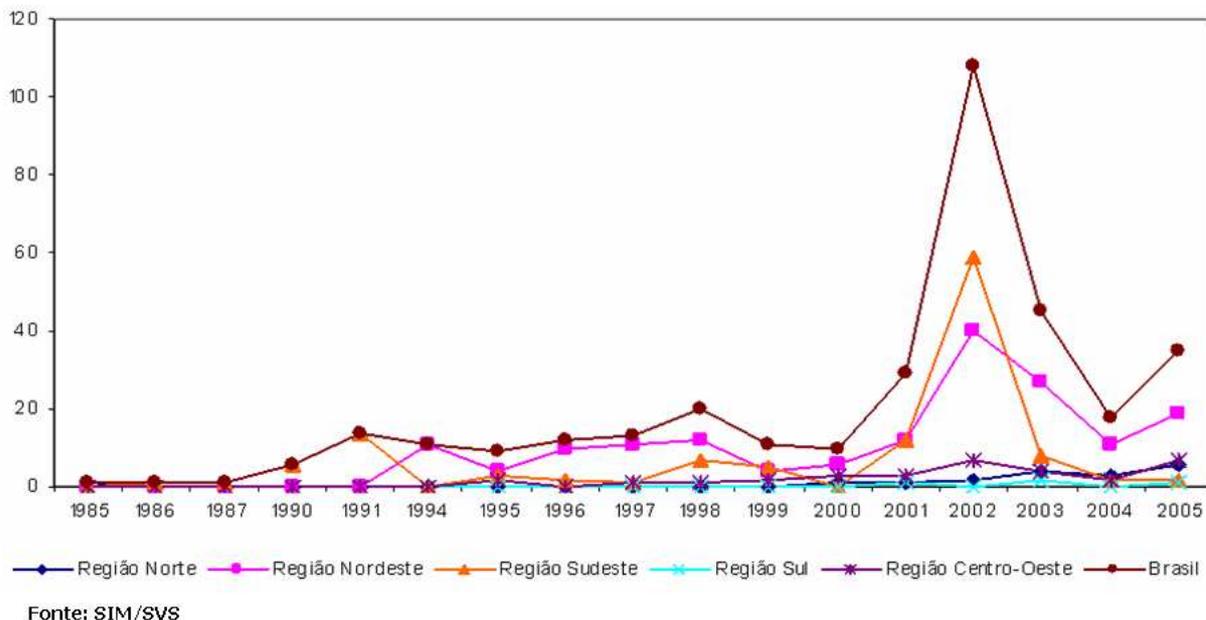


Figura 2.6: Frequência de óbitos por FHD em cada região do Brasil, de 1985 a 2005.

do Brasil e passou a trabalhar com a meta de controlar o vetor. Foi implantado então o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue (PIACD), que focalizou as ações em Municípios com maior transmissão de dengue [53]. Em 2002, para intensificar as ações de combate à dengue, o Ministério da Saúde, juntamente com as secretarias estaduais e municipais de saúde, implementou o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) [53, 20]. Este Programa dá continuidade a algumas propostas do PIACD e enfatiza sobretudo a mobilização da sociedade e participação comunitária [53].

2.2 O Vetor *Aedes aegypti*

O *Aedes aegypti* é provavelmente originário da África tropical, podendo ter sido introduzido na América na época da colonização por meio da navegação marítima [2, 111]. Ele distribui-se nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, principalmente entre os paralelos de 45° de latitude norte e 35° de latitude sul, não se adaptando bem a grandes altitudes [111], embora adultos da espécie tenham sido encontrados em altitudes elevadas [2, 105].

É um mosquito urbano que vive no intradomicílio e peridomicílio das casas, com mais frequência no intradomicílio [126, 37], e raramente encontrados a mais de 100 metros das residências [2]. Ele alimenta-se da seiva das plantas e quando as fêmeas precisam maturar os seus ovos, fazem repasto sanguíneo, preferencialmente em humanos, com atividade hematofágica diurna.

REG/UF	JAN	FEV	MAR	ABR	MAIO	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	TOTAL	FHD ⁽¹⁾	
													CASOS	ÓBITOS
BRASIL	53.358	82.013	114.706	108.966	83.855	32.018	20.093	15.724	8.658	11.043	6.085	536.519	1.275	136
NORTE	5.334	7.565	8.866	7.379	5.454	2.690	1.651	1.850	1.344	2.162	1.717	46.012	140	14
RO	234	368	311	130	152	94	78	104	105	423	698	2.697		
AC	204	263	263	251	233	71	44	24	30	45	109	1.537		
AM	88	198	456	340	286	264	267	226	176	183	34	2.518	81	1
RR	436	197	120	161	242	201	187	263	169	153	71	2.200		
PA	1.211	1.667	2.295	2.764	1.674	731	539	721	531	664	499	13.296	51	11
AP	639	801	1.246	1.022	867	353	150	143	115	119	49	5.504	1	
TO	2.522	4.071	4.175	2.711	2.000	976	386	369	218	575	257	18.260	7	2
NORD.	8.693	11.481	17.115	22.267	29.647	17.452	12.455	9.895	4.696	4.662	1.712	140.075	711	44
MA	1.620	2.532	2.950	2.033	1.539	560	423	366	166	112	57	12.378	82	13
PI	1.161	961	1.176	1.558	3.681	2.909	829	390	137	102	42	12.946	89	11
CE	2.346	3.279	3.372	6.077	9.464	5.492	3.451	2.384	1.296	1.203	125	38.479	284	10
RN	651	774	1.506	1.610	1.673	1.582	1.693	1.834	897	1.024	372	13.616	54	1
PB	338	690	1.362	1.707	1.776	757	793	650	318	362	415	9.168	11	
PE	1.242	2.091	3.840	6.540	7.871	3.860	2.709	1.747	802	731	445	31.878	133	4
AL	479	301	954	944	1.923	1.621	1.922	1.897	753	655	68	11.517	38	5
SE	70	84	124	354	219	102	191	173	63	23	0	1.403	4	
BA	786	769	1.831	1.444	1.501	549	444	454	274	450	188	8.690	16	0
SUD.	11.910	26.368	49.051	50.549	34.445	8.034	3.942	2.287	1.370	1.652	528	190.136	225	39
MG	2.552	4.872	11.088	11.919	6524	1887	821	402	421	802	223	41.511	13	4
ES	794	1.066	1.437	2.020	2200	892	823	490	293	355	250	10.620	6	1
RJ	3870	6455	13063	14179	11983	3620	1907	1.103	518	403	11	57.112	144	18
SP(4)	4.694	13.975	23.463	22.431	13738	1.635	391	292	138	92	44	80.893	62	16
SUL	2.004	5.072	13.510	15.943	7.837	1.548	793	767	677	1.296	1.209	50.656	9	5
PR	1.891	4.960	13.334	15.311	7.506	1.463	746	722	621	1.156	1.107	48.817	9	5
SC (3)	68	71	76	95	68	27	16	21	28	79	72	621		
RS	45	41	100	537	263	58	31	24	28	61	30	1.218		
C. OEST.	25.417	31.527	26.164	12.828	6.472	2.294	1.252	925	571	1.271	919	109.640	190	34
MS	19.731	24.480	18.083	7.660	2.768	369	159	146	69	357	335	74.337	93	19
MT	3.279	3.969	4.674	2.694	1.694	930	483	318	206	236	221	18.694	14	7
GO	2.150	2.771	3.106	2.006	1.761	844	460	356	226	530	302	14.512	76	6
DF	257	307	321	268	259	151	150	105	70	148	61	2.097	7	2

Fonte: SVS e SES.

(1) Dados parciais até s.e 48, sujeitos à alteração

(2) Mês ignorado

(3) Casos importados

(4) Casos confirmados

Figura 2.7: Casos notificados de dengue clássico e confirmados para febre hemorrágica por dengue e óbitos, por Unidade Federada de residência, Brasil, 2007.

Se perturbadas durante a hematofagia, as fêmeas interrompem o processo para recomeçarem novamente no mesmo ou em outro ser humano [37, 25, 2]. Esse comportamento faz com que a transmissão do vírus da dengue seja mais eficiente. Estudos mostram que a frequência de picadas dos vetores varia muito [31], podendo chegar a mais de 2 picadas no mesmo dia [128].

A fêmea deposita um lote de ovos após cada repasto. Caso não existam recipientes nas proximidades para ovipositar, ela pode voar até três quilômetros em busca de um local adequado [2]. No entanto, se o local em que ela vive tiver alimento para o repasto, a fêmea continuará nas proximidades deste local. O intervalo entre a ingestão de sangue e a postura de ovos é de cerca de três dias em condições ótimas de temperatura e disponibilidade de hospedeiros [8], entretanto

as fêmeas podem voltar a alimentar-se no mesmo dia da postura [2]. Seus ovos são depositados em recipientes naturais ou artificiais de ambientes domésticos e redondezas, contendo água limpa, embora larvas da espécie já tenham sido encontradas em águas poluídas [105]. Os ovos têm uma alta capacidade de resistir à dessecação, mantendo-se viáveis na ausência de água por até 450 dias [105, 2]. Entretanto, em condições de laboratório, já foram observados períodos de interrupção no desenvolvimento dos ovos por baixa umidade de até 720 dias [50]. Esta capacidade de resistência à dessecação foi um dos maiores obstáculos na erradicação do *Aedes aegypti*, já que os ovos podem ser transportados por longas distâncias em recipientes que não contêm líquido [2]. Quando os ovos voltam a se molhar, podem eclodir rapidamente. O tempo entre a eclosão do ovo e a forma adulta, em condições favoráveis, dura em torno de 10 dias [111]. Cerca de 1 ou 2 dias após o aparecimento dos mosquitos, eles se emparelham e as fêmeas fazem o repasto em sangue humano [2]. O período de vida do *Aedes aegypti* adulto dura em média 6 a 8 semanas [22].

O porcentual de residências infestadas com *Aedes aegypti* pode ser alto: em pesquisa realizada em alguns bairros de Recife [78], cidade endêmica para a dengue, observou-se um índice de 98% de positividade nas ovitrampas instaladas.

A quantidade de vetores por residência varia muito. Por exemplo, em um estudo realizado na cidade São José do Rio Preto, no estado de São Paulo, observou-se que o número de fêmeas por casa foi de 0,46 [37], enquanto que em Porto Rico, uma coleta intradomiciliar de mosquitos com aspiradores detectou uma média de 5 a 10 fêmeas de *Aedes aegypti* por residência [36], e na Tailândia foi estimado um número médio de 20 fêmeas por cômodo nas residências [42]. Na mesma pesquisa de São José do Rio Preto [37], também encontrou-se que a proporção de machos e fêmeas nas casas era praticamente a mesma e que quase 90% das fêmeas coletadas já haviam praticado a hematofagia.

2.2.1 O Ciclo de Transmissão da Dengue via o *Aedes aegypti*

O vírus da dengue é mantido pelo ciclo mosquito-humano-mosquito. Um mosquito *Aedes aegypti* infectado com um sorotipo do vírus da dengue pica um humano suscetível. Este se infecta (com certa probabilidade) e passa por um período de incubação intrínseca, período o qual o indivíduo não infecta nenhum outro mosquito. Este período pode ser de 3 a 14 dias, com média entre 4 e 7 dias [25, 120, 42]. Passado o período de incubação, o indivíduo é capaz de infectar um novo mosquito suscetível, se por ele for picado. O tempo em que o humano permanece infectante é chamado período de viremia e dura em média 4 a 5 dias, mas podendo durar mais do que 12 dias [120]. Após o período de viremia, o humano torna-se imunizado ao sorotipo ao qual foi infectado. Os estágios pelos quais um humano passa quando infectado por um sorotipo de dengue estão ilustrados na Figura 2.8.

Com relação ao vetor, quando este pica um humano infectado com um sorotipo de dengue ao qual o mosquito é suscetível, então este torna-se infectado (com certa probabilidade) e passa

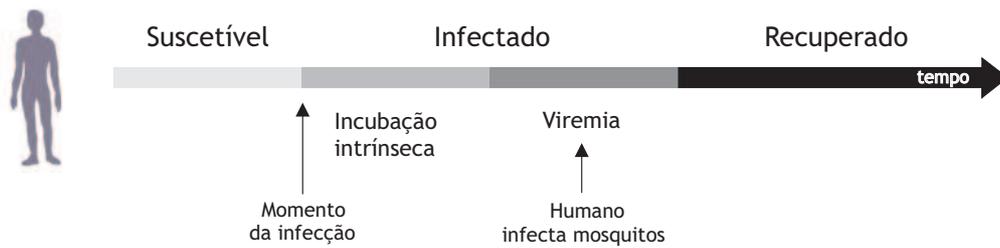


Figura 2.8: Estágios da infecção por um sorotipo em humanos.

por um período de incubação extrínseca, com duração de 8 a 12 dias [25], durante o qual o vírus se replica no interior do vetor e este não consegue infectar nenhum humano. O período de incubação extrínseca depende da temperatura e pressão atmosférica [19, 123] e da carga viral, podendo chegar a 25 dias, se a dose de carga viral recebida pelo mosquito for baixa [120]. Após o período de incubação, o vetor torna-se infectante com aquele sorotipo para o resto de sua vida. Os estágios pelos quais um mosquito passa quando infectado por um sorotipo de dengue estão ilustrados na Figura 2.9.

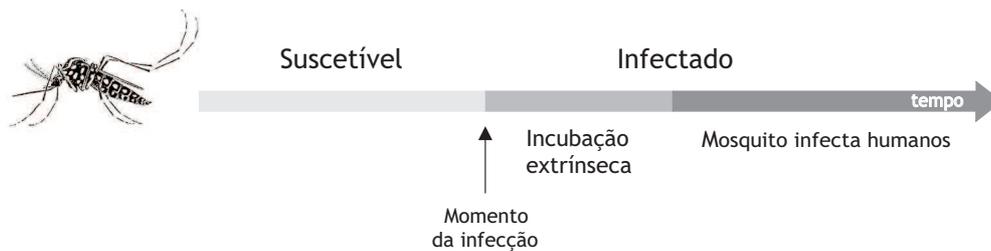


Figura 2.9: Estágios da infecção por um sorotipo em mosquitos *Aedes aegypti*.

2.2.2 O Vírus da Dengue

Existem quatro sorotipos antígenicamente distintos do vírus da dengue e a prevalência dos quatro tem aumentado dramaticamente nos últimos anos, acompanhados por um aumento na diversidade genética dentro de cada sorotipo [132]. A infecção por um dos sorotipos produz imunidade permanente contra a reinfecção pelo mesmo sorotipo e, de acordo com a teoria da imunidade cruzada, proteção parcial e temporária para os outros sorotipos [3, 104, 22]. No entanto, tal teoria não é amplamente aceita [25].

Sorotipos possuem virulências distintas. Num estudo realizado no município do Rio de Janeiro com pacientes com dengue com isolamento viral confirmado em laboratório, para os sorotipos DENV1, DENV2 e DENV3, verificou-se que indivíduos que contraíram o sorotipo DENV3

apresentaram dengue com sintomatologia mais grave, sugerindo maior virulência desse sorotipo [94].

Com relação ao risco de contrair febre hemorrágica por dengue e/ou evoluir para a síndrome de choque por dengue, existem três hipóteses, descritas a seguir.

Teoria de Halstead. Conhecida como **hipótese da infecção secundária** ou **hipótese do aumento da resposta imunológica**² [25], essa teoria diz que a resposta imunológica ao vírus da dengue é mais intensa em infecções secundárias, associando o risco de contrair FHD/SCD à reinfeção por um sorotipo distinto [120, 62, 25, 22].

Teoria de Rosen. Esta hipótese afirma que os vírus da dengue variam e mudam geneticamente como um resultado da seleção que ocorre durante a replicação viral em humanos e/ou mosquitos, o que permite que as novas cepas virais sejam mais virulentas, levando a formas mais severas da doença e também aumentando o potencial epidêmico da doença [25, 22].

Teoria da multicausalidade. Esta teoria foi proposta por autores cubanos [87]. Ela alia o risco a fatores individuais como idade, sexo, raça, estado nutricional etc; fatores virais como sorotipos circulantes e virulência das cepas; e fatores epidemiológicos, como população suscetível, densidade de vetores, sequência de infecções etc [86, 22, 92].

Mosquitos *Aedes aegypti* e humanos podem hospedar mais de um sorotipo simultaneamente [29, 84, 134, 121, 56, 129] e a transmissão vertical do vírus é possível tanto em humanos [72, 42] quanto em mosquitos [129, 77, 131, 130]. No caso dos vetores, no entanto, foi mostrado que para uma cepa do *Aedes aegypti* procedente de Houston nos Estados Unidos com o sorotipo DENV1, a transmissão transovariana foi muito baixa, em torno de 0,1% [17], e para cepas de Cingapura com os quatro sorotipos, foi detectado que 1,33% dos 600 machos capturados possuíam um dos quatro sorotipos [18].

²Immune enhancement hypothesis.

Um Modelo de Difusão da Infecção pelo Vírus da Dengue

Neste trabalho desenvolvemos um modelo estocástico de autômatos celulares para simular a dinâmica da difusão da infecção por dengue numa comunidade.

O conceito de autômatos celulares (CA)¹ foi criado na década de 1950 por John Von Neumann e Stan Ulam [67, 100, 63]. A idéia originou-se por tentar modelar fenômenos biológicos como sistemas auto-reprodutivos. Os autômatos celulares são sistemas dinâmicos auto-reprodutivos, onde o tempo e o espaço são discretos. Consistem de um reticulado formado por células que podem assumir, um estado dentre um conjunto pré-determinado e finito de estados. A mudança de estado em cada passo de tempo depende de um conjunto de regras de transição, que são construídas com base nos possíveis estados da própria célula e das células vizinhas. As regras de transição podem ser determinísticas ou estocásticas. Nas determinísticas, o estado seguinte de uma célula é uma função de seu estado atual e dos estados atuais das células vizinhas. Nas regras estocásticas, o estado seguinte de uma célula pode mudar de acordo com uma probabilidade que envolve o seu estado atual e os estados atuais das células vizinhas. As configurações de vizinhança podem ser definidas de acordo com o sistema que o CA está modelando.

Os autômatos celulares convencionais consistem de: um espaço celular, as definições das vizinhas de cada célula, um conjunto discreto de estados para as células, um conjunto de regras de transição, passos de tempo discretos e condições de contorno. A última é necessária para garantir uma dinâmica bem-definida do CA. Uma vez definidas as regras de transição e

¹Cellular Automata.

atribuindo um estado inicial a todas as células do reticulado, a dinâmica do sistema pode ser desenvolvida.

O primeiro autômato celular era relativamente simples e existiam apenas dois estados para cada célula: ON e OFF [69]. Desde os primeiros modelos, muitos cientistas interessaram-se pelo assunto, porém os autômatos celulares tornaram-se populares apenas nos anos 70, com o autômato *Jogo da Vida* de John Conway [69]. Atualmente, existem várias áreas utilizando modelagem por autômatos celulares; ver por exemplo [47, 110, 21, 70, 116, 85, 136].

Uma descrição detalhada de autômatos celulares pode ser vista em [69]. Algumas aplicações desta classe de modelos em ecologia, epidemiologia e imunologia podem ser encontradas em [119, 13, 69, 6, 59, 109, 48, 32, 46, 83, 33, 45].

O modelo desenvolvido neste trabalho é um modelo espacial que acopla a dinâmica de humanos e mosquitos. Aqui, indivíduos e mosquitos são monitorados individualmente. Mosquitos vivem em residências específicas e fazem repasto sanguíneo de acordo com uma certa distribuição espacial. A população humana não é estruturada por idade. A mobilidade humana é levada em consideração e determina a duração da epidemia. Os principais parâmetros do modelo são: percentual de estabelecimentos ocupados por humanos, índice de infestação predial, densidade vetorial, taxa de renovação de humanos, taxas de mobilidade humana, períodos de incubação e viremia, tempo de imunidade cruzada, frequência de picadas dos mosquitos, distribuição espacial de escolha dos alvos dos mosquitos, probabilidades de contaminação e probabilidade de sobrevivência dos vetores. Os valores utilizados nos parâmetros do modelo foram obtidos a partir de dados de campo² (quando disponíveis) e da literatura [120, 25, 42, 107, 82, 19, 125]. Os programas para geração do modelo foram implementados em MatLab, versão 6.5.

3.1 MTEE: O Modelo de Transmissão Espacialmente Explícita

A dinâmica da doença vetorial em uma comunidade é modelada por dois autômatos celulares bidimensionais acoplados entre si, H e M , ambos de tamanho $n \times n$, representando os espaços dos humanos e mosquitos respectivamente. Cada célula $H(i, j)$ está acoplada à célula correspondente $M(i, j)$; ver Figura 3.1. A célula $H(i, j)$ é uma matriz que simboliza uma residência ou um estabelecimento comunitário (com probabilidade ρ_h de ser ocupada por humanos) ou um lote vazio. Cada linha da matriz $H(i, j)$ corresponde a um humano e contém as informações relevantes para este humano: período de incubação intrínseca, período de infectividade, estado do indivíduo com relação ao sorotipo específico e tempo de infecção. A Figura 3.2 ilustra as informações armazenadas em uma célula ocupada do autômato H , para o caso de um sorotipo circulando. Nesta figura, τ_i e τ_{vir} significam os períodos de incubação intrínseca e de viremia, respectivamente.

²Informações obtidas a partir de interações com pesquisadores do projeto SAUDAVEL e entomólogos do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

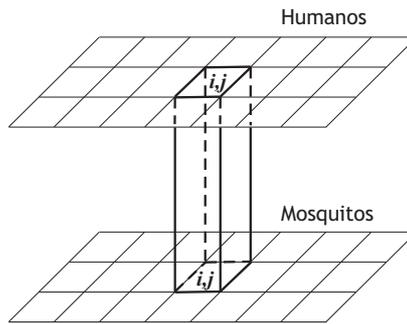


Figura 3.1: Cada célula $H(i, j)$ do autômato H está acoplada à célula $M(i, j)$ do autômato M .

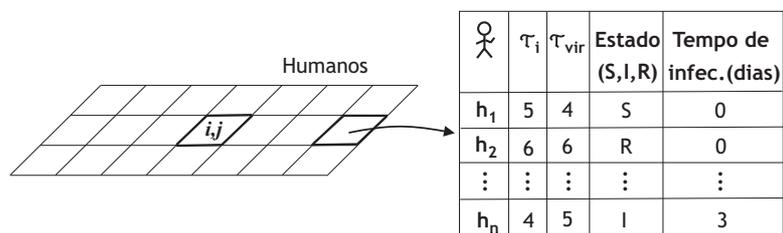


Figura 3.2: Ilustração das informações armazenadas em um célula ocupada do autômato H .

Entre as células ocupadas no autômato H , um percentual de ρ_v das células correspondentes em M é ocupado por mosquitos, sendo considerado apenas as fêmeas do *Aedes aegypti* no modelo. Chamamos este percentual de **índice de infestação predial (IIP)**. Em cada uma das unidades infestadas por mosquitos, a quantidade destes é proporcional ao número de humanos do mesmo domicílio. Tal constante de proporcionalidade varia de residência para residência. Cada linha da matriz $M(i, j)$ corresponde a um mosquito e contém as informações relevantes para este vetor: o período de incubação extrínseca, a idade do vetor, o estado do mosquito com relação ao sorotipo específico e o tempo de infecção. A Figura 3.3 ilustra as informações armazenadas em uma célula infestada no autômato M , para o caso de um sorotipo circulando. Nesta figura, τ_e significa período de incubação extrínseca.

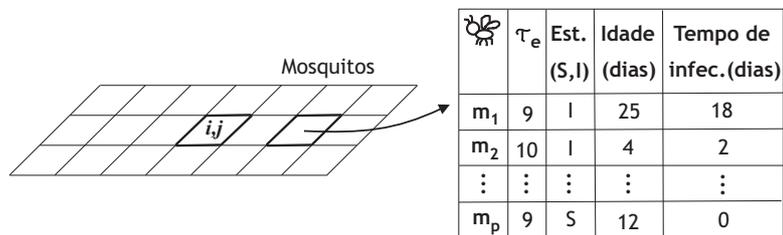


Figura 3.3: Ilustração das informações armazenadas em um célula ocupada do autômato M .

Uma vez caracterizadas as matrizes H e M , infectamos aleatoriamente um humano e realizamos a dinâmica humano/mosquito: *diariamente cada mosquito seleciona aleatoriamente um ou alguns humanos para picar, de acordo com uma frequência diária de picadas b_{fv}* . Apesar das fêmeas do *Aedes aegypti* não picarem os humanos diariamente e sim de acordo com seus ciclos de oviposição, no modelo, por simplificação, optamos por utilizar uma frequência diária de picadas como o número médio diário de picadas de uma fêmea em toda a sua vida.

Os humanos selecionados pelos mosquitos podem estar em seu próprio domicílio ou em uma das residências da vizinhança adjacente, caracterizando um nível local de contatos. Durante este processo de interação entre humanos e mosquitos, cada humano pode assumir três estados com relação a cada sorotipo: suscetível (S), infectado (I) ou recuperado³ (R); e cada vetor pode assumir dois estados com relação a cada sorotipo: suscetível (S) e infectado (I). O estado infectado para ambos, hospedeiro e vetor, é dividido em dois sub-estados: *infectado-incubado* (aquele que possui os vírus, mas ainda não os transmite) e *infectante*. Se o humano selecionado for suscetível e o vetor for infectante, então o humano pode se infectar com probabilidade β_{vh} . Por outro lado, se o humano escolhido for infectante e o mosquito for suscetível, então este último pode se infectar com probabilidade β_{hv} .

A população humana é ajustada segundo uma única taxa de renovação, considerando a combinação de nascimentos, mortes, imigração e emigração. Assumimos que todos os recém-nascidos e recém-chegados são suscetíveis a todos os sorotipos de dengue. A movimentação de humanos também é considerada, sendo modelada de maneira probabilística: todos os dias, um percentual da população humana deixa suas residências e seleciona aleatoriamente outros domicílios para visitar, aumentando as chances de contatos entre indivíduos suscetíveis e infectados e caracterizando, assim, um nível global de contatos.

A transmissão vertical e variações climáticas não são consideradas no modelo, assim como a população humana não é estruturada por idade.

As quantidades de humanos e mosquitos são mantidas constantes durante as simulações e inicialmente toda a população de humanos e vetores é suscetível, exceto por um único humano infectado. Cada passo de tempo corresponde a um dia; a vizinhança de cada célula segue a configuração de Moore [69, 96] e as condições de contorno são periódicas⁴ [38].

3.2 Parâmetros-Base do Modelo

Os parâmetros do modelo MTEE foram divididos em dois grupos: parâmetros de entrada e parâmetros internos. A Tabela 3.1 descreve a classificação dos principais parâmetros e as

³Imunizado

⁴Significa que as fronteiras do reticulado são interligadas de maneira a formar um toro.

notações utilizadas⁵.

Tabela 3.1: Principais parâmetros de entrada e internos do modelo MTEE.

Parâmetros de Entrada	
Número de humanos	N_h
Porcentual de ocupação humana	ρ_h
Porcentual de infestação predial	ρ_v
Densidade máxima de vetores por humano	max_v
Vetor de probabilidades de escolha do raio dos mosquitos	\mathbf{r}
Frequência de picadas diárias dos vetores	b_{fv}
Taxa de mobilidade geral humana	ρ_{mob}
Taxa de mobilidade a ambientes comunitários	ρ_{mobCom}
Porcentual de ambientes comunitários	ρ_{Com}
Taxa anual de renovação humana	ρ_{nh}
Tempo de imunidade cruzada	TIC
Parâmetros Internos	
Número de humanos no domicílio (i, j)	$N_h(i, j)$
Período de incubação intrínseca	τ_i
Período de infectividade em humanos	τ_{vir}
Período de incubação extrínseca	τ_e
Probabilidade de sobrevivência diária dos vetores	p_s
Idade dos vetores	t_{vida}
Probabilidade de humano infectar vetor	β_{hv}
Probabilidade de vetor infectar humano	β_{vh}
Porcentual de assintomáticos	ρ_{ass}

A seguir, descreveremos as características de cada parâmetro da Tabela 3.1, assim como os parâmetros que dependem destes.

3.2.1 O Porcentual de Ocupação Humana: ρ_h

Consideramos que a ocupação humana é uniformemente distribuída no espaço celular. O porcentual de domicílios ocupados por humanos pode variar a cada simulação e é definido previamente por ρ_h .

⁵O parâmetro de entrada \mathbf{r} será definido na Seção 3.2.12 e corresponde às probabilidades de escolha da distância do vôo dos mosquitos aos seus alvos.

3.2.2 O Número de Humanos em um Domicílio: $N_h(i, j)$

Assumindo que cerca de 68% das células ocupadas possuem entre 2 e 6 pessoas, calculamos o número de indivíduos no domicílio ocupado (i, j) via uma discretização de uma variável pseudo-aleatória com distribuição normal de média 4 e desvio padrão 2. Assumimos a restrição de que esta quantidade seja positiva. Desta maneira,

$$N_h(i, j) \sim \mathcal{N}(\mu; \sigma^2), \text{ restrito a } N_h(i, j) \geq 1,$$

sendo $\mu = 4$ e $\sigma = 2$.

3.2.3 O Período de Incubação Intrínseca: τ_i

Assumindo que aproximadamente 68% dos casos estarão entre 4 e 7 dias, calculamos o período de incubação intrínseca como ocorrências de uma discretização de uma variável pseudo-aleatória com distribuição normal de média 5,5 e desvio padrão 1,5. Assumimos a restrição de que este período não pode ser menor do que 2 dias. Assim,

$$\tau_i \sim \mathcal{N}(\mu; \sigma^2), \text{ restrito a } \tau_i \geq 2, \quad (3.1)$$

sendo $\mu = 5,5$ e $\sigma = 1,5$.

Para cada humano do modelo, será calculado um período de incubação intrínseca de acordo com a expressão (3.1). Uma vez calculado, este período será o mesmo para todos os sorotipos em contato com aquele humano.

3.2.4 O Período de Infectividade em Humanos: τ_{vir}

Para que 68% dos casos estejam entre 3 e 6 dias, calculamos o período de infectividade em humanos como ocorrências de uma discretização de uma variável pseudo-aleatória com distribuição normal de média 4,5 e desvio padrão 1,5. Assumimos a restrição de que este período não pode ser menor do que 2 dias. Desta forma,

$$\tau_{vir} \sim \mathcal{N}(\mu; \sigma^2), \text{ restrito a } \tau_{vir} \geq 2, \quad (3.2)$$

sendo $\mu = 4,5$ e $\sigma = 1,5$.

Para cada humano do espaço celular, será calculado um período de infectividade de acordo com a expressão (3.2). Uma vez determinado este período, ele se manterá fixo para todos os sorotipos.

3.2.5 O Tempo de Imunidade Cruzada: TIC

Para o caso de mais de um sorotipo nas simulações, consideramos o tempo de imunidade cruzada como sendo a imunidade temporária adquirida aos outros sorotipos quando do contato do humano com um dos sorotipos. No modelo, a média μ_{TIC} e o desvio padrão σ_{TIC} deste período serão pré-definidos como parâmetros de entrada. No entanto, para cada humano do espaço celular será calculado um tempo de imunidade individual, ou seja, para o humano $H(i, j, k)$, será calculado

$$TIC(i, j, k) \sim \mathcal{N}(\mu_{TIC}; \sigma_{TIC}^2), \text{ restrito a } TIC(i, j, k) > 0,$$

se $\mu_{TIC} > 0$. Caso $\mu_{TIC} = 0$, não será considerada a imunidade temporária nas simulações.

3.2.6 O Índice de Infestação Predial: ρ_v

Consideramos que a infestação dos mosquitos no espaço celular é uniformemente distribuída, segundo o percentual ρ_v .

3.2.7 A Densidade de Vetores por Humano: $N_{vh}(i, j)$

Varia de domicílio para domicílio, de acordo com uma distribuição uniforme (pseudo-aleatória) no intervalo $[0, max_v]$, sendo max_v o número máximo de vetores por humanos no autômato M . Ou seja, na célula $M(i, j)$, a densidade de vetores por humano será

$$N_{vh}(i, j) \sim \mathcal{U}[0, max_v].$$

3.2.8 O Número de Vetores por Célula Infestada: $N_v(i, j)$

O número de mosquitos na célula infestada $M(i, j)$ é o produto da densidade de vetores por humano nesta célula pelo número de indivíduos desta mesma célula:

$$N_{vh}(i, j) \cdot N_h(i, j). \quad (3.3)$$

Como esta quantia pode não ser um número inteiro, consideramos então que a quantidade de vetores na célula $M(i, j)$ é a parte inteira da expressão (3.3):

$$\lfloor N_{vh}(i, j) \cdot N_h(i, j) \rfloor,$$

com probabilidade de ainda ser adicionado a este número uma unidade. Esta probabilidade tem como valor a parte decimal da expressão (3.3), ou seja,

$$N_{vh}(i, j) \cdot N_h(i, j) - \lfloor N_{vh}(i, j) \cdot N_h(i, j) \rfloor.$$

Assim, o número de vetores na célula $M(i, j)$ é dado por

$$N_v(i, j) = \lfloor N_{vh}(i, j) \cdot N_h(i, j) \rfloor + u,$$

sendo

$$u = \begin{cases} 1, & \text{com probabilidade } (N_{vh}(i, j) \cdot N_h(i, j) - \lfloor N_{vh}(i, j) \cdot N_h(i, j) \rfloor); \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

3.2.9 O Período de Incubação Extrínseca: τ_e

Uma vez definida a temperatura e pressão atmosférica do local, o período de incubação extrínseca permanece praticamente o mesmo para os mosquitos [19, 123]. Considerando que a temperatura e pressão atmosférica são tais que o período de incubação extrínseca dure em média 9 dias, e assumindo que cerca de 95% dos períodos de incubação extrínseca estejam entre 8,5 dias e 9,5 dias, definimos τ_e como sendo uma discretização da variável pseudo-aleatória com distribuição normal de média 9 e desvio padrão 0,25 e consideramos a restrição dos valores entre 8 e 10 dias, ou seja,

$$\tau_e \sim \mathcal{N}(\mu; \sigma^2), \text{ restrito a } 8 \leq \tau_e \leq 10, \quad (3.4)$$

sendo $\mu = 9$ e $\sigma = 0,25$.

Para cada vetor do autômato M , será calculado um período de incubação extrínseca de acordo com a expressão (3.4). Após calculado, este valor será mantido constante, independente do sorotipo a ser considerado.

3.2.10 As Idades dos Mosquitos

Calculamos as idades dos mosquitos baseadas em seus períodos médios de vida. Sendo a taxa de sobrevivência diária de uma fêmea de *Aedes aegypti* independente de sua idade [19], e sendo p_s a probabilidade de sobrevivência dos vetores por um dia, então

$$f(t) = p_s^t, \text{ para } t > 0,$$

será a curva que representa a probabilidade de sobrevivência dos mosquitos no tempo t . Por exemplo, tomando $p_s = 0,983$, temos a curva de sobrevivência dos mosquitos ilustrada na Figura 3.4.

Para que sejam geradas idades de mosquitos satisfazendo essa função, devemos gerar ocorrências de uma variável pseudo-aleatória com distribuição determinada pela curva desejada. No entanto, f não é uma densidade de probabilidade. Se criarmos uma densidade de probabilidade que tenha as mesmas características de f , podemos utilizar o Teorema da Inversão [5] para construir as ocorrências desejadas.

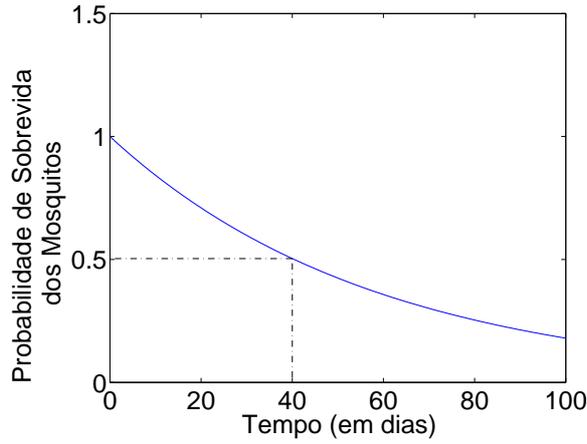


Figura 3.4: Curva de sobrevivência dos mosquitos para a probabilidade $p = 0,983$.

Teorema 3.1. (Teorema da Inversão). Sejam $G : \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ a função de distribuição de uma variável aleatória contínua e $G^- : [0, 1] \rightarrow \mathcal{A} \subseteq \mathbb{R}$ a sua inversa generalizada, dada por $G^-(t) = \inf\{x \in \mathbb{R} : t \leq G(x)\}$. Se U é uma variável aleatória que segue uma lei uniforme no intervalo $(0, 1)$, então G é a função de distribuição acumulada da variável aleatória resultante da transformação $V = G^-(U)$.

Agora considere a seguinte alteração na função:

$$f(t) = \begin{cases} p_s^t, & \text{se } t \in (0, t_{sup}], \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad (3.5)$$

onde t_{sup} é um limite superior considerado para o tempo de vida dos mosquitos e seja

$$g(t) = K \cdot f(t), \quad (3.6)$$

onde $K = \frac{-\ln p_s}{1 - p_s^{t_{sup}}}$. A função g é uma densidade de probabilidade com distribuição acumulada dada por

$$G(t) = \begin{cases} 0, & \text{se } t \leq 0, \\ \frac{1 - p_s^t}{1 - p_s^{t_{sup}}}, & \text{se } 0 < t < t_{sup}, \\ 1, & \text{se } t \geq t_{sup}. \end{cases} \quad (3.7)$$

A sua inversa generalizada G^- é idêntica à inversa de G restrita ao intervalo $[0, t_{sup}]$ e é dada por

$$G^-(t) = \frac{\ln[(p_s^{t_{sup}} - 1)t + 1]}{\ln p_s}. \quad (3.8)$$

Utilizando o Teorema da Inversão com a distribuição acumulada G da equação (3.7), calculamos o tempo de vida do mosquito $M(i, j, k)$ de acordo com a densidade de probabilidade g , que

difere de f da equação (3.5) apenas por uma constante:

$$t_{vida}(i, j, k) = G^-(u), \quad (3.9)$$

sendo u uma ocorrência de uma variável aleatória com distribuição uniforme $\mathcal{U}(0, 1)$.

Na Figura 3.5 pode-se comparar a frequência de 100.000 tempos de vida gerados segundo o processo descrito acima com o gráfico da densidade de probabilidade g definida pelas equações (3.6) e (3.5), considerando $p_s = 0,983$ e $t_{sup} = 90$ dias. Na Figura 3.6, a mesma comparação é feita, multiplicando-se os gráficos da Figura 3.5 por K^{-1} .

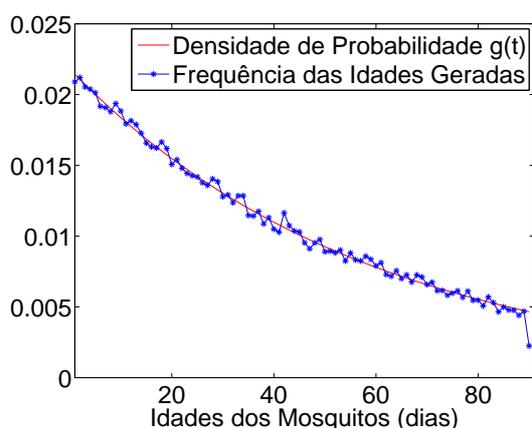


Figura 3.5: Comparação entre a densidade de probabilidade $g(t)$ e a frequência da geração de 100.000 tempos de vida de mosquitos.

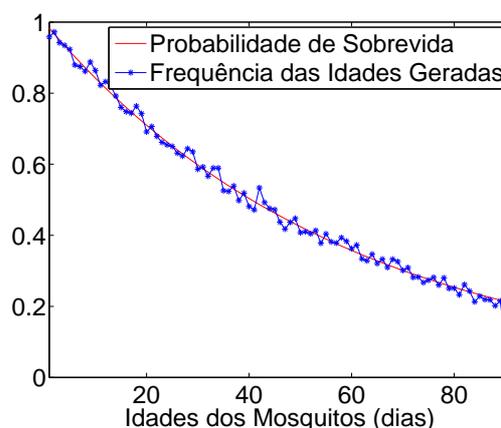


Figura 3.6: Comparação entre a probabilidade de sobrevivência $f(t)$ e o gráfico da frequência da Figura 3.5 multiplicado por K^{-1} .

No modelo, consideramos $p_s = 0,983$ (exceto no Capítulo 4) e $t_{sup} = 90$ dias, significando que: se no tempo inicial existirem N mosquitos na comunidade, com 40 dias provavelmente $\frac{N}{2}$ desses mosquitos sobreviverão; ver Figura 3.6. Este período médio de vida está de acordo com [22] e com um experimento realizado em laboratório no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, para avaliar a taxa de mortalidade das fêmeas de *Aedes aegypti* ⁶.

3.2.11 O Número de Picadas por Mosquito por Dia

Sendo b_{fv} o número médio de picadas diárias de um vetor qualquer, e assumindo que esse valor pode não ser um número inteiro, então, assim como na Seção 3.2.8, consideramos que o número de picadas do mosquito $M(i, j, k)$ no dia t será a parte inteira de b_{fv} e podendo ainda

⁶Dados informais.

ser adicionada uma unidade, com probabilidade sendo igual a parte decimal de b_{fv} . Ou seja, o número de picadas do mosquito $M(i, j, k)$ no dia t será

$$b_v(i, j, k, t) = \lfloor b_{fv} \rfloor + u,$$

sendo

$$u = \begin{cases} 1, & \text{com probabilidade } (b_{fv} - \lfloor b_{fv} \rfloor); \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

3.2.12 A Escolha do Alvo dos Mosquitos

Como foi visto no Capítulo 2, os mosquitos *Aedes aegypti* possuem hábitos domésticos e preferem viver em locais onde encontram alimento, repasto sanguíneo e onde possam ovipositar. Para o modelo, assumimos que todos os domicílios possuem os mesmos “atrativos” para os vetores e que estes picam com maior probabilidade nos locais onde vivem e com menor probabilidade nas vizinhanças adjacentes, diminuindo as chances de escolha de alvo à medida que a distância ao ponto de origem aumenta.

O sorteio da célula-alvo depende do alcance R do mosquito, definido a priori. A vizinhança utilizada é a vizinhança de Moore [69, 96], sendo que chamaremos **0-ésimo raio de vizinhança** da célula (i, j) ao domicílio onde o mosquito habita; **primeiro raio de vizinhança** da célula (i, j) ao conjunto das células vizinhas que são adjacentes à célula (i, j) ; **segundo raio de vizinhança** ao conjunto das células que são as vizinhas externas adjacentes ao primeiro raio de vizinhança e assim sucessivamente, até chegar ao R -ésimo raio de vizinhança, correspondente ao alcance dos mosquitos. Assim, neste modelo, o alcance dos mosquitos indica quantos raios de vizinhança o mosquito pode se deslocar à procura de um alvo humano. Alguns raios de vizinhança de uma célula genérica podem ser vistos na Figura 3.7.

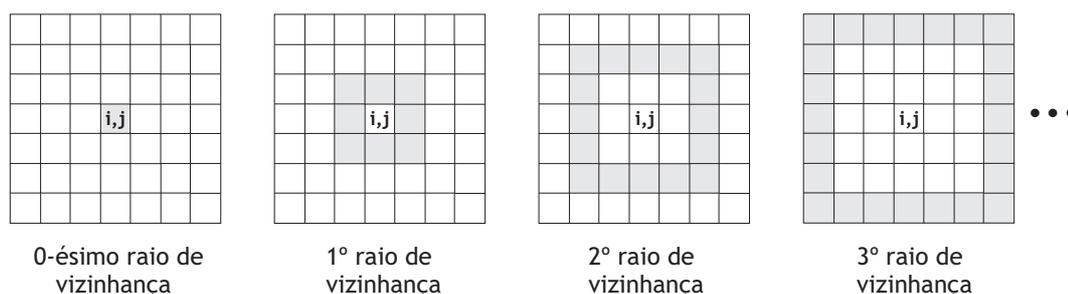


Figura 3.7: Alguns raios de vizinhança da célula (i, j) .

Seja r_k a probabilidade do mosquito escolher o k -ésimo raio de vizinhança, com $k \in \{0, 1, 2, \dots, R\}$. Tais probabilidades satisfazem as relações $r_0 > r_1 > r_2 > \dots > r_R$ e $\sum_{k=0}^R r_k = 1$. O sorteio do humano-alvo para cada mosquito será composto em três etapas:

1^a etapa: Sortear um raio de vizinhança, de acordo com o vetor pré-determinado de probabilidades $\mathbf{r} = (r_0, r_1, \dots, r_R)$;

2^a etapa: Sortear uniformemente uma célula ocupada dentro do raio de vizinhança escolhido;

3^a etapa: Sortear uniformemente um humano na célula sorteada da 2^a etapa.

No modelo utilizaremos o seguinte vetor de probabilidades: $\mathbf{r} = (0, 7; 0, 3)$, significando que o mosquito pode picar dentro da própria residência com 70% das chances e na vizinhança imediata com 30% das chances.

3.2.13 As Probabilidades de Transmissão

Baseados em [107, 19, 125], no modelo consideramos que a probabilidade de um humano infectar um mosquito β_{hv} e a probabilidade de um vetor infectar um humano β_{vh} são ambas iguais a 0,9.

3.3 Fatores Dinâmicos da Disseminação da Doença

Alguns fatores específicos, determinantes na dinâmica de disseminação da dengue serão considerados no modelo.

Como primeiro fator, consideramos a mobilidade humana, que permite um nível global de contatos entre humanos e mosquitos de domicílios diferentes e distantes. Como uma alta mobilidade aumenta as chances de contato entre humanos e mosquitos, suscetíveis e/ou infectados, a movimentação humana influencia na velocidade de disseminação da infecção por dengue. Logo, a intensidade deste fator determina a largura da curva epidêmica.

A segunda característica analisada é o efeito da renovação de humanos, considerada como uma combinação dos efeitos das taxas de natalidade, mortalidade, imigração e emigração. Este fator representa a taxa de pessoas vulneráveis que ingressam na comunidade. Sendo esta taxa nula, a epidemia termina após exaurir os indivíduos suscetíveis. No entanto, se a taxa de renovação for positiva, a transmissão viral pode manter-se ativa. No MTEE, taxas de renovação são positivas quando a quantidade de nascimentos juntamente com imigrações se iguala ao número de óbitos adicionados à quantidade de emigrações (lembrando que a população humana é mantida constante). Tal fator será determinante na manutenção ou não da transmissão viral, bem como na existência de surtos epidêmicos sucessivos.

A terceira característica considerada é a infestação predial. Aumentando a quantidade de estabelecimentos infestados por vetores, as chances de contato entre humanos e mosquitos

crecem. Assim, como a mobilidade humana, este fator influencia na velocidade de disseminação da doença.

O quarto fator a ser levado em consideração é a densidade vetorial nos domicílios. Este fator se comporta como o anterior: quanto maior for o número de mosquitos por pessoa em uma residência, maior serão os contatos entre eles, influenciando, desta maneira, a velocidade da propagação da doença.

E finalmente, o último fator considerado é a maneira como os mosquitos escolhem a célula-alvo, ou seja, o alcance dos mosquitos. O vetor de probabilidades $\mathbf{r} = (r_0, r_1, \dots, r_R)$, definido na Seção 3.2.12, determina a maneira de escolha do alvo dos vetores. Se este fator for considerado isoladamente, pode-se ver que, quanto maior for a probabilidade r_0 de selecionar um humano dentro da própria célula, mais local será o nível de contatos entre humanos e mosquitos e conseqüentemente menor será a velocidade da epidemia.

A seguir, iremos descrever e analisar os efeitos de cada um destes fatores no modelo.

3.3.1 A Movimentação de Humanos

Como já foi discutido anteriormente, uma alta taxa de mobilidade humana faz com que a disseminação da doença se acelere, enquanto que baixos percentuais de indivíduos se movimentando fazem com que a propagação da enfermidade se retarde. No modelo MTEE, consideramos uma mobilidade aleatória: diariamente um percentual da população humana deixa suas residências e escolhe aleatoriamente outros estabelecimentos para visitarem, podendo encontrar mosquitos ou não. Esta aleatoriedade pode ser homogênea (considerando que todos os domicílios possuem as mesmas características) ou concentrada em um ambiente comunitário. No caso da mobilidade homogênea, qualquer indivíduo selecionado para deslocar-se pode escolher aleatoriamente qualquer domicílio para visitar. Já no outro tipo de movimentação, um percentual das pessoas que saem de suas casas se dirige a estabelecimentos comunitários e outro percentual escolhe residências para visitar. Neste último caso, são definidos de antemão: o percentual de células que representam ambientes comunitários; o percentual diário de indivíduos que irão deixar seus domicílios; e dentre estes, o percentual que irá se dirigir aos ambientes comunitários e o percentual que irá se deslocar para ambientes domésticos.

O número de encontros com “sucesso infectivo” entre humanos e vetores dependerá (1) das quantidades de pessoas infectantes, do número de mosquitos suscetíveis e do número de encontros de indivíduos infectantes com mosquitos suscetíveis; e (2) das quantidades de mosquitos infectantes, do número de humanos suscetíveis e da quantidade de encontros de mosquitos infectantes com pessoas vulneráveis.

No modelo, inserimos os efeitos da mobilidade humana considerando a probabilidade de se ter “visitas” no local em que o vetor escolheu para fazer o repasto. Se ρ_{mob} é a taxa de mobilidade

diária dos humanos e ρ_v é o índice de infestação predial, então diariamente, uma fração ρ_{mob} das pessoas irá se deslocar de seus domicílios para visitar outros lugares. No entanto, alguns desses indivíduos podem ser simultaneamente infectantes e sintomáticos, o que significa que eles deveriam estar de cama em casa ou no hospital. Logo, os humanos que podem visitar outros locais são majoritariamente aqueles que não são simultaneamente infectantes e sintomáticos. Se $I_{h_i}(t)$ é o número de humanos infectantes no tempo t e N_h é a quantidade de humanos na rede, então o percentual dos indivíduos que são infectantes no tempo t é $\frac{I_{h_i}(t)}{N_h}$. Se ρ_{ass} é o percentual dos infectantes que são assintomáticos, então o percentual de humanos que são simultaneamente infectantes e sintomáticos no tempo t é

$$(1 - \rho_{ass}) \cdot \frac{I_{h_i}(t)}{N_h}.$$

Desta maneira, assumiremos que no tempo t , uma fração

$$\rho_{mob} \cdot \left[1 - (1 - \rho_{ass}) \cdot \frac{I_{h_i}(t)}{N_h} \right]$$

das pessoas irá se deslocar para visitar outros locais, correspondendo ao percentual dos indivíduos que não são simultaneamente infectantes e sintomáticos. Destes indivíduos, um percentual ρ_{mobCom} irá a estabelecimentos comunitários, que compõem uma proporção de ρ_{Com} dos lotes da comunidade. Por outro lado, a fração $(1 - \rho_{mobCom})$ irá visitar alguma residência. Os locais visitados podem ter mosquitos com probabilidade ρ_v . Os insetos do local visitado podem picar o visitante com probabilidade

$$\frac{1}{1 + N_h(i_{alvo}, j_{alvo})},$$

onde (i_{alvo}, j_{alvo}) é a posição do local onde o mosquito irá fazer o repasto e $N_h(i_{alvo}, j_{alvo})$ é o número de humanos da célula (i_{alvo}, j_{alvo}) . Assim, a probabilidade de um vetor picar um possível "visitante" no tempo t é

$$\rho_{vis} = \rho_{mob} \cdot \rho_v \cdot \left[1 - (1 - \rho_{ass}) \cdot \frac{I_{h_i}(t)}{N_h} \right] \cdot \left[\frac{1}{1 + N_h(i_{alvo}, j_{alvo})} \right] \cdot \rho_{mdir}(i_{alvo}, j_{alvo}),$$

onde

$$\rho_{mdir}(i_{alvo}, j_{alvo}) = \begin{cases} \rho_{mobCom}, & \text{se } (i_{alvo}, j_{alvo}) \text{ for do tipo comunitário,} \\ 1 - \rho_{mobCom}, & \text{se } (i_{alvo}, j_{alvo}) \text{ for do tipo doméstico.} \end{cases}$$

No caso em que não sejam considerados estabelecimentos comunitários no modelo, a probabilidade de um vetor picar um possível "visitante" na célula (i_{alvo}, j_{alvo}) no tempo t simplesmente será

$$\rho_{vis} = \rho_{mob} \cdot \rho_v \cdot \left[1 - (1 - \rho_{ass}) \cdot \frac{I_{h_i}(t)}{N_h} \right] \cdot \left[\frac{1}{1 + N_h(i_{alvo}, j_{alvo})} \right],$$

uma vez que $\rho_{mobCom} = 0$.

Com a mobilidade humana levada em consideração, a terceira etapa da escolha do alvo dos mosquitos da Seção 3.2.12 muda para:

3ª etapa: Com probabilidade ρ_{vis} , sortear um “visitante” de uma célula qualquer da rede; caso isso não seja possível, sortear uniformemente um humano na célula (i_{alvo}, j_{alvo}) .

O efeito da movimentação de humanos para diferentes configurações de mobilidade e para vários passos de tempo está ilustrado nas Figuras 3.8, 3.10 e 3.12, que enfocam o efeito da disseminação da dengue nos humanos, e nas Figuras 3.9, 3.11 e 3.13, que enfocam o efeito da propagação da infecção nos mosquitos. Nestas figuras, as matrizes de cores representam reticulados em que cada célula corresponde a um domicílio, que contém humanos e mosquitos. No entanto, para melhor entender o processo, as visualizações da disseminação da dengue em humanos e mosquitos foram separadas. Os valores dos parâmetros que foram utilizados nas simulações estão descritos na Seção 3.2 e na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Parâmetros utilizados nas simulações para diferentes configurações de mobilidade.

Parâmetro	Valor Utilizado
População humana	≈ 10.000 habitantes
Porcentual de domicílios ocupados por humanos	90%
Índice de infestação predial	70%
Densidade de vetores por humano	de 0 a 2
Número médio de picadas do vetor por dia	1
Vetor de probabilidades de escolha do raio do alvo dos mosquitos	$\mathbf{r} = (0, 7; 0, 3)$

Para a visualização do autômato dos humanos, as células **azuis escuras** representam os lotes vazios; as **azuis** representam residências ocupadas, onde todos os humanos são suscetíveis; as tonalidades de **laranja** até **vermelho** representam células com humanos infectados: quanto mais escura for a tonalidade, mais humanos infectados existem neste domicílio; e finalmente as células **verdes** representam os domicílios em que *todos* os humanos já estão imunizados. Para a visualização do autômato dos mosquitos, as células **azuis escuras** representam os domicílios livres de vetores; as **azuis** representam os estabelecimentos infestados, considerando que todos os mosquitos são suscetíveis, e as tonalidades de **laranja** até **vermelho** representam células com mosquitos infectados: quanto mais escura for a tonalidade, mais vetores infectados existem neste local.

A velocidade de propagação da doença para humanos e mosquitos pode ser observada nestas simulações. Nas Figuras 3.8 e 3.9, a simulação foi realizada sem considerar a mobilidade humana. Na simulação ilustrada nas Figuras 3.10 e 3.11, considerou-se que existe uma mobilidade concentrada, isto é, diariamente, das pessoas que saem de suas moradas, um porcentual maior se dirige à estabelecimentos comunitários, enquanto que um porcentual menor se dirige a ambientes domésticos da região. Já nas simulações das Figuras 3.12 e 3.13, foi assumido que

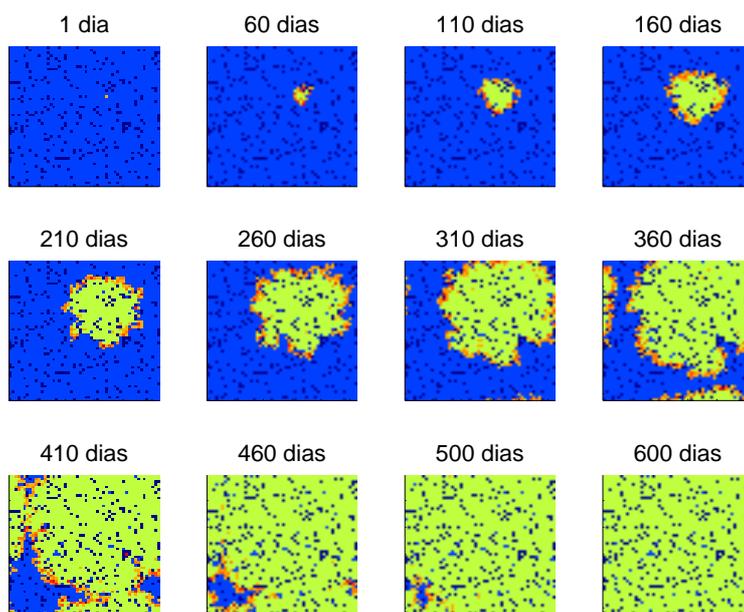


Figura 3.8: Propagação da dengue com um sorotipo para humanos, sem considerar a mobilidade humana.

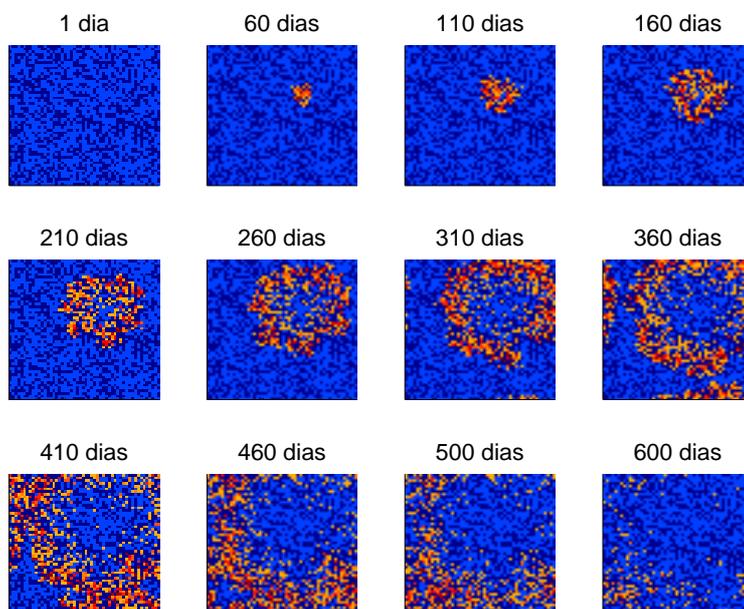


Figura 3.9: Propagação da dengue com um sorotipo para mosquitos, correspondente à região descrita na Figura 3.8.

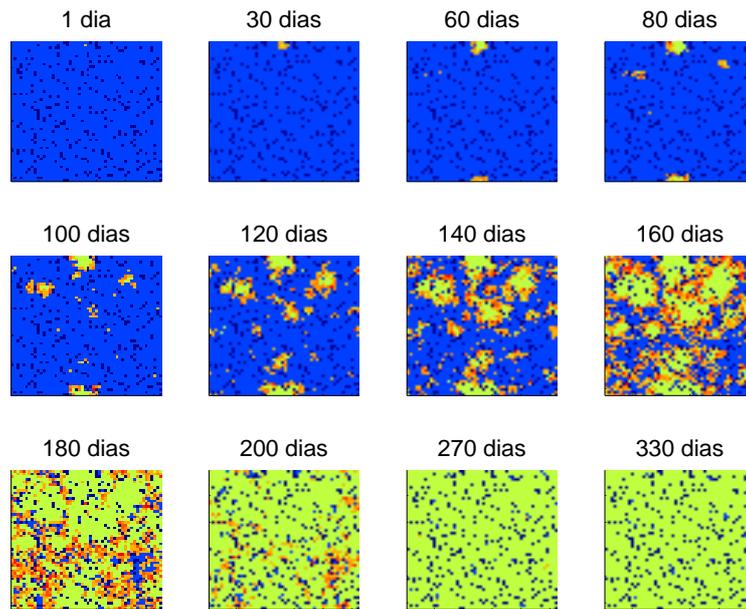


Figura 3.10: Propagação da dengue com um sorotipo para os humanos, considerando que 50% das pessoas saem de casa todos os dias, e que dentre estas, 90% se dirigem a ambientes comunitários, enquanto que o restante se dirige a outras residências.

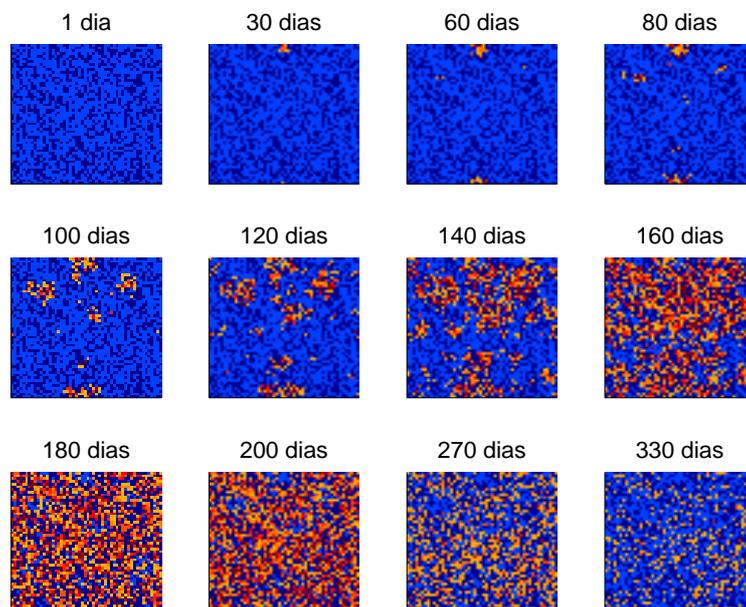


Figura 3.11: Propagação da dengue com um sorotipo para mosquitos, correspondente à região descrita na Figura 3.10.

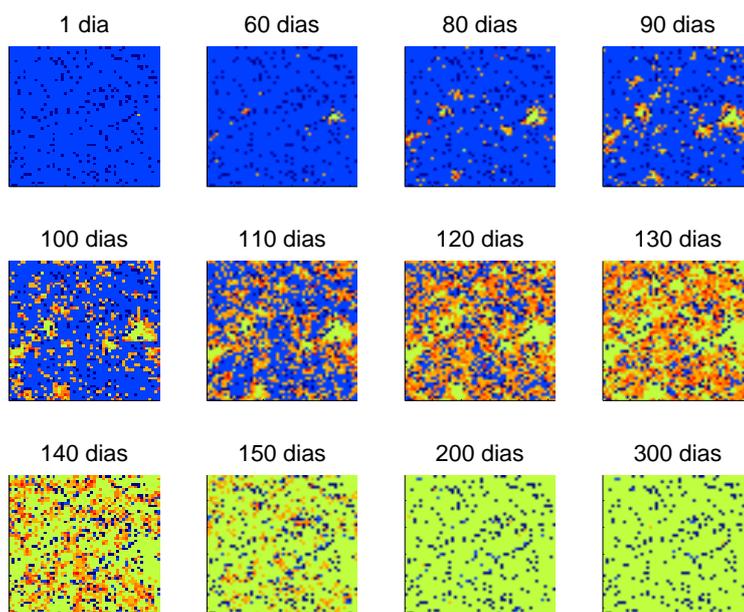


Figura 3.12: Propagação da dengue com um sorotipo para os humanos, considerando que 50% das pessoas saem de casa todos os dias e se dirigem a outras residências.

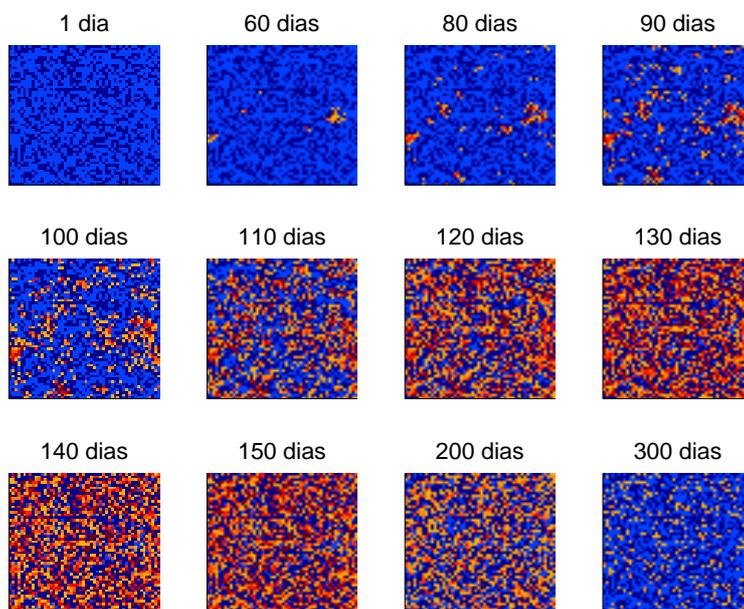


Figura 3.13: Propagação da dengue com um sorotipo para mosquitos, correspondente à região descrita na Figura 3.12.

a mobilidade é homogênea, significando que um porcentual da população deixa seus lares e se dirige a outros estabelecimentos quaisquer.

Na simulação sem movimentação de humanos, observamos que a infecção por dengue levou longo tempo para se propagar: em torno de 600 dias (ver Figuras 3.8 e 3.9). Pode-se observar nitidamente a frente de onda tanto para a disseminação nos humanos quanto nos mosquitos. Além disso, aos 600 dias, quase todos os humanos estavam imunizados e no entanto, ainda existiam mosquitos infectados.

Na simulação ilustrada pelas Figuras 3.10 e 3.11, onde assumimos uma mobilidade concentrada, com taxa de mobilidade geral $\rho_{mob} = 0,5$, taxa de mobilidade a ambientes comunitários $\rho_{mobCom} = 0,9$ e porcentual de estabelecimentos comunitários $\rho_{Com} = 0,03$, pode-se notar uma velocidade maior na propagação da epidemia e pequenos e nítidos focos da doença surgindo ao longo do tempo.

Com relação ao caso que considerou a mobilidade homogênea, tomando $\rho_{mob} = 0,5$, $\rho_{mobCom} = 0$ e $\rho_{Com} = 0$, aos 150 dias a epidemia já estava finalizando e os focos de dengue não foram muito nítidos; ver Figuras 3.12 e 3.13.

Os gráficos das Figuras 3.14 e 3.15 representam as frações das populações humanas infectadas no tempo t e dos vetores infectados no tempo t , correspondentes às simulações dos pares de Figuras 3.8 e 3.9, 3.10 e 3.11 e 3.12 e 3.13. Pode-se observar as diferentes velocidades de propagação da doença, significando que as taxas de movimentação humana influenciam a largura das curvas epidêmicas: quanto maior e mais homogênea for a mobilidade, menor será a largura da curva epidêmica.

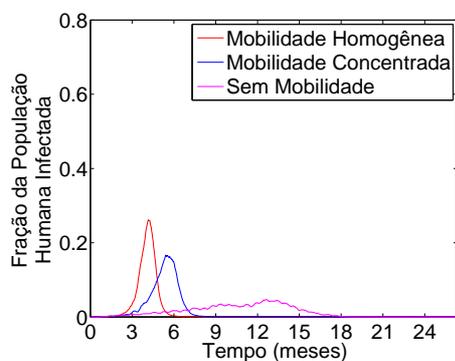


Figura 3.14: Comportamento das curvas epidêmicas para humanos considerando diferentes configurações de mobilidade humana.

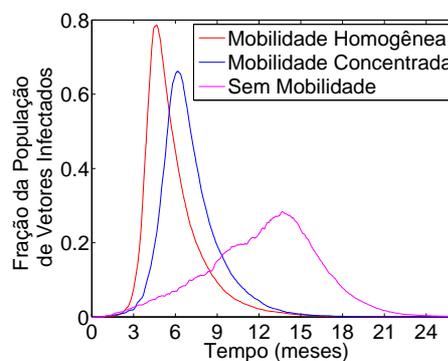


Figura 3.15: Comportamento das curvas epidêmicas para vetores considerando diferentes configurações de mobilidade humana.

Os gráficos da Figura 3.16 mostram os efeitos da mobilidade (relativos às simulações das Figuras 3.8, 3.10 e 3.12) na força da infecção: a inclinação inicial do gráfico da fração dos novos

casos notificados⁷ pela fração dos casos prevalentes⁸ expressa a força da infecção [15]. Pode-se ver que quanto maior for o grau de mistura dos humanos, maior será a força da infecção.

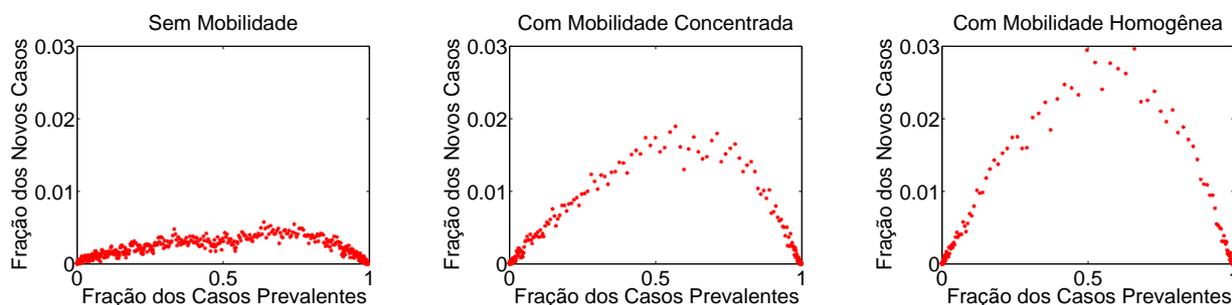


Figura 3.16: Comportamento dos gráficos da fração de novos casos pela fração de casos prevalentes numa população, para as três configurações de mobilidade.

Os gráficos da Figura 3.17 representam as curvas epidêmicas para diferentes configurações de mobilidade, considerando que $\rho_{mobCom} = 0,9$ e $\rho_{Com} = 0,03$, e a situação sem considerar a mobilidade. As simulações foram realizadas com o mesmo conjunto de parâmetros da Tabela 3.2. Pode-se ver que um percentual de 10% de mobilidade humana é suficiente para alterar significativamente a velocidade de disseminação da doença, reduzindo o tempo da epidemia para quase a metade.

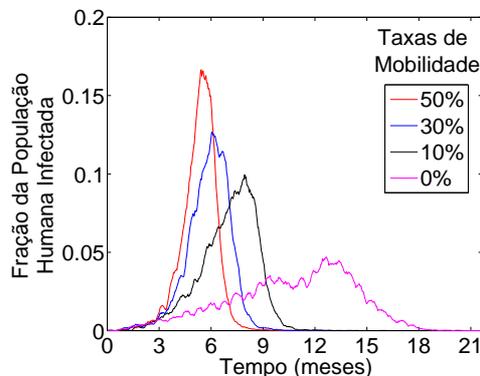


Figura 3.17: Comportamento da curva epidêmica para várias taxas diárias de mobilidade concentrada de humanos.

Para as simulações dos próximos capítulos, iremos assumir que o percentual de assintomáticos ρ_{ass} é de 0,65. Esta escolha é baseada nos dados de uma pesquisa ainda não publicada

⁷Número de novos casos notificados pelo número total de humanos. No MTEE consideramos os novos infectados como sendo os novos casos notificados.

⁸Número de casos prevalentes pelo número total de humanos.

que foi realizada pelo Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães, onde se realizou um inquérito soro-epidemiológico em alguns bairros da cidade de Recife em 2004 e verificou-se que cerca de 90% das pessoas examinadas já haviam contraído dengue em alguma época. No entanto, dentre essas pessoas, 65% desconheciam que já adquiriram dengue.

3.3.2 A Renovação de Humanos

Consideremos uma população hipotética fechada, imunologicamente suscetível ao vírus da dengue, exceto por um único humano infectado que circula na área. Se as densidades das populações humana e vetorial forem altas, é razoável assumir que um surto epidêmico ocorra [42]. Durante a disseminação da epidemia, o acréscimo no número de indivíduos infectados é acompanhado por um conseqüente decréscimo na quantidade de suscetíveis. Uma vez que os indivíduos suscetíveis se esgotam, a epidemia termina acompanhada de um alto percentual de indivíduos imunizados, ou seja, com uma alta imunidade de grupo. Agora assumindo que a população humana inicial é aberta, no sentido de que a renovação humana de novos suscetíveis é levada em consideração, após um surto epidêmico, devido aos nascimentos e imigrações, uma pequena quantidade de novos suscetíveis é adicionada com frequência, tornando possível a manutenção da transmissão viral.

Seja ρ_{nh} a taxa anual de renovação de humanos. No modelo assumiremos apenas taxas positivas ou nulas de renovação humana. Teoricamente, o número diário de humanos a serem substituídos por novos suscetíveis seria

$$\text{NHR} = \frac{\rho_{nh} \cdot N_h}{365}.$$

No entanto, como este número não é um inteiro, aproximamos o número de humanos renovados no tempo t para

$$N_{hr}(t) = \lfloor \text{NHR} \rfloor + u,$$

onde

$$u = \begin{cases} 1, & \text{com probabilidade } (\text{NHR} - \lfloor \text{NHR} \rfloor); \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

A Figura 3.18 ilustra o comportamento da população humana infectada no tempo para várias taxas anuais de renovação de humanos e considerando fixos os outros parâmetros. Os gráficos foram ampliados para que se tornassem mais nítidas as duas fases em que eles se dividem: a da curva epidêmica e a fase após a curva epidêmica. Pode-se observar nas segundas fases dos gráficos desta figura que quanto maior for a taxa de renovação de humanos, maior é a chance da transmissão viral permanecer ativa por longo período após a curva epidêmica.

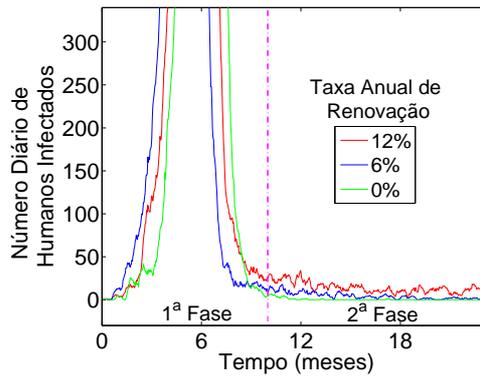


Figura 3.18: Comportamento da população humana infectada, influenciado pelas diferentes taxas anuais de renovação de humanos. A influência é nítida na segunda fase dos gráficos.

O Padrão Periódico das Epidemias

Sem a renovação humana, a transmissão viral está condenada a se manter por pouco tempo, uma vez que o ciclo de transmissão viral também depende dos humanos. Com a renovação humana, após um surto epidêmico, o número de humanos suscetíveis cresce com o passar do tempo até que seja suficiente para se iniciar um novo surto epidêmico. Este é um quadro clássico que ajuda a entender periodicidade das epidemias. Uma hipótese pode ser formulada a partir deste raciocínio: o vírus continua circulando na população entre dois ciclos epidêmicos. Apenas sob esta circunstância uma segunda epidemia é possível.

A Figura 3.19 ilustra o comportamento periódico das epidemias para uma comunidade de aproximadamente 10.000 pessoas, considerando a taxa anual de renovação de humanos $\rho_{nh} = 3,2\%$. Pode-se observar no modelo que após a primeira e grande epidemia, em intervalos

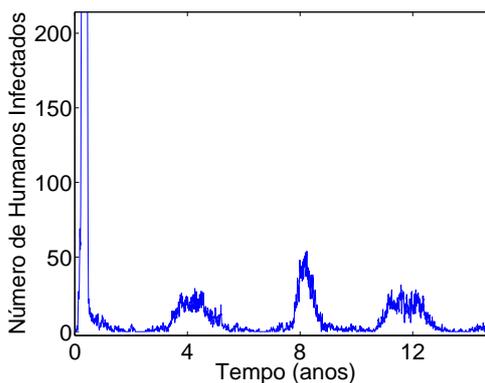


Figura 3.19: Reincidência de dengue para um sorotipo.

de aproximadamente 4 anos, surtos epidêmicos menores ocorrem. Este padrão de periodicidade

está de acordo com padrão observado em países da região Sudeste da Ásia [28].

3.3.3 Fatores Vetoriais

A Figura 3.20 ilustra os gráficos das curvas epidêmicas para os humanos infectados no tempo com um sorotipo para diferentes infestações prediais, diferentes densidades vetoriais e diferentes maneiras do mosquito escolher o alvo. Pode-se observar que o acréscimo da infestação predial ou da densidade vetorial implicam no aumento na velocidade da epidemia, diminuindo assim a largura da curva epidêmica.

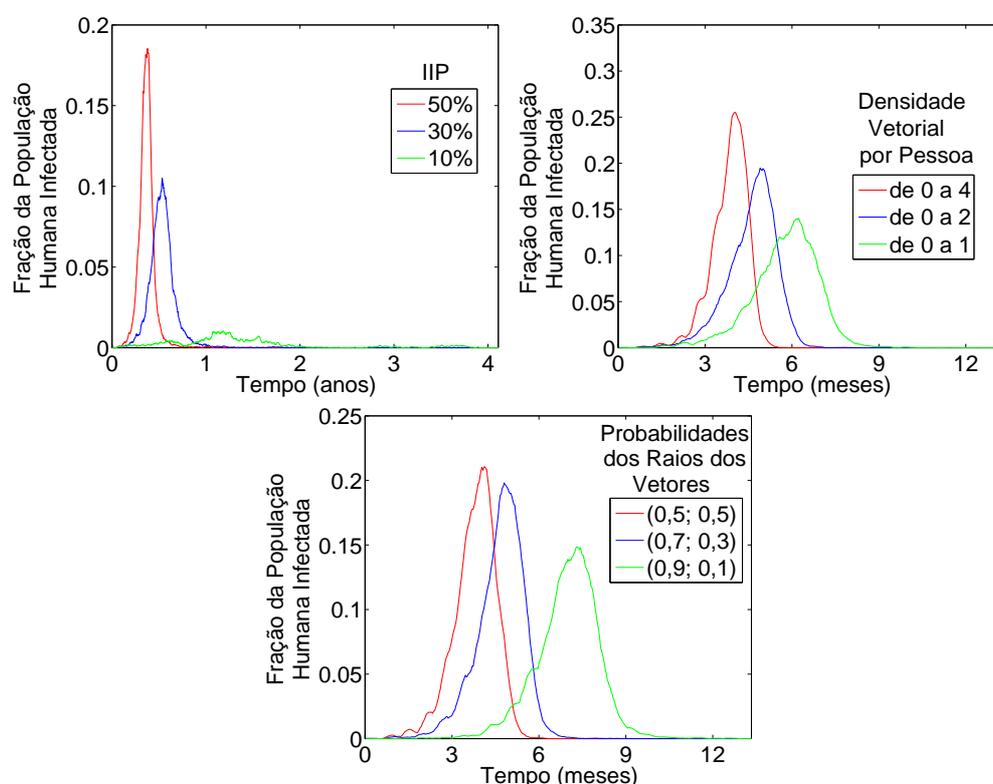


Figura 3.20: Diferenças entre os comportamentos das curvas epidêmicas variando o IIP, a densidade de vetores por pessoa e a probabilidade de escolha do raio de vizinhança.

Para a variação do IIP, as curvas epidêmicas relativas aos percentuais pequenos se iniciam depois. Isto se deve ao fato de que, para índices de infestação pequenos, agrupamentos de regiões com mosquitos e regiões sem mosquitos são formados naturalmente no espaço celular e, dependendo de onde o primeiro humano infectado se encontra, pode haver um retardo na disseminação do surto epidêmico; o que provavelmente ocorreu na curva relativa a 10% de IIP.

Para as variações nas probabilidades de escolha do raio de vizinhança aos quais o mosquito irá selecionar um domicílio, quanto menor a probabilidade de escolher a própria célula, mais rápida será a disseminação da doença. Isto pode ser observado no caso em que o vetor de probabilidades é $r = (0,5; 0,5)$, que significa que em 50% das vezes o vetor irá picar um humano fora do seu domicílio. Já para o vetor de probabilidades $r = (0,9; 0,1)$, em 10% das vezes o mosquito irá picar em um dos estabelecimentos vizinhos, o que faz a curva epidêmica ficar mais lenta. Apesar da escolha do raio de vizinhança para os vetores influenciar na velocidade de propagação da epidemia, esse fator pode ser camuflado quando se utiliza uma maior taxa de mobilidade humana.

3.4 Os Comportamentos SIR e SI

Nesta seção iremos ilustrar os comportamentos dos humanos suscetíveis, infectados e imunizados e mosquitos suscetíveis e infectados para uma simulação do modelo MTEE considerando a circulação de um sorotipo.

A Figura 3.21 mostra os comportamentos da doença em seus vários estágios nos humanos e vetores respectivamente, numa população humana com aproximadamente 10.000 habitantes e com índice de infestação predial de 40%. O número de mosquitos suscetíveis torna a aumentar porque no modelo estamos considerando que a quantidade de mosquitos é constante, logo há a renovação de vetores. Como a maioria dos humanos ficam imunizados, então o ciclo de transmissão da doença se interrompe ou se mantém em níveis muito baixos.

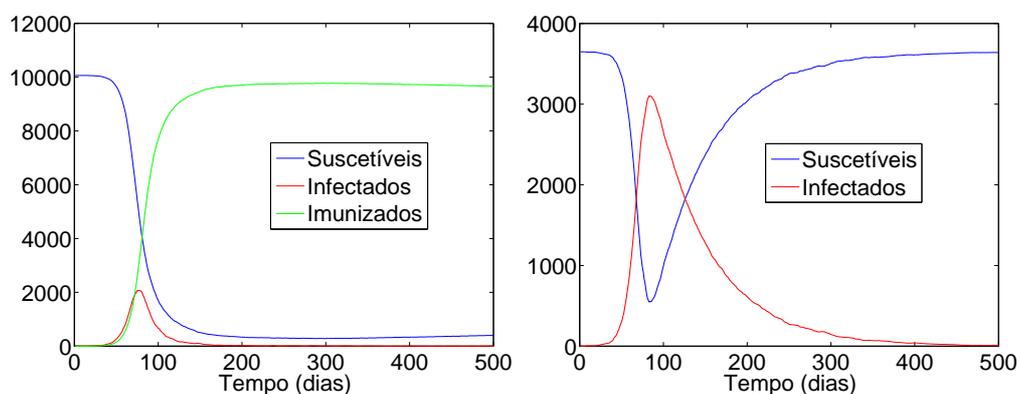


Figura 3.21: Comportamento SIR para humanos e SI para mosquitos.

A Reprodutibilidade Basal

Uma maneira de se estimar se uma dada doença causará um surto epidêmico ou não é usando o **número reprodutivo básico**, ou **reprodutibilidade basal**, denotada por R_0 [112] e definida como sendo o número esperado de casos secundários gerados a partir de um caso primário numa população suscetível. Em modelos determinísticos, tem-se que

$$\boxed{R_0 > 1} \implies \boxed{\text{a doença se propaga,}}$$

$$\boxed{R_0 < 1} \implies \boxed{\text{a doença se extingue.}}$$

Entretanto, para modelos estocásticos, $R_0 > 1$ não significa necessariamente que vai haver uma epidemia, pois existe uma probabilidade de extinção do agente infeccioso devido a uma combinação de eventos no início da difusão da doença [99]. $R_0 > 1$ simplesmente significa que pode haver uma epidemia.

O R_0 pode ser usado para calcular a proporção mínima necessária da população para se aplicar a vacinação de forma que a doença seja eliminada [120]. Por exemplo, para doenças de transmissão direta em populações com mistura homogênea, a proporção mínima da população a qual se deve aplicar a vacinação para eliminar a doença [112] é estimada por

$$p = 1 - \frac{1}{R_0}.$$

No caso de doenças transmitidas por vetores, o número reprodutivo básico é definido como o número esperado de pessoas que podem se infectar a partir de um único humano infectado, via

a transmissão vetorial, considerando que as populações humana e vetorial são ambas suscetíveis, exceto por este único humano infectado.

Existem várias maneiras de se estimar o R_0 de uma dada doença e uma visão geral sobre os métodos utilizados para calcular este número pode ser encontrada em [64]. Especificamente para o caso da dengue, alguns modelos para R_0 são apresentados em [68, 66, 36, 16, 75, 76, 98, 34, 35, 107, 15, 52]. Os números reprodutivos básicos estimados para a dengue variaram de 1,33 a 11,6 [120].

O objetivo deste capítulo é utilizar o modelo MTEE para comparar cinco diferentes métodos de estimativas de R_0 para a dengue, baseados nas propostas de Diekmann e Heesterbeek [99], Marques et al. [16], Esteva e Vargas [75], Massad et al. [34] e Favier et al. [15], e analisar a sensibilidade dessas estimativas com relação a diferentes conjuntos de parâmetros.

Os parâmetros utilizados nas simulações foram baseados nos dados utilizados por Favier et al. [15] relativos à epidemia da cidade de Belém em 1996. Os parâmetros que serão avaliados para a análise de sensibilidade são: o índice de infestação predial, a densidade vetorial, a frequência de picadas dos mosquitos e o nível de não-homogeneidade na mobilidade humana, com relação ao porcentual de indivíduos que se dirigem à parte comunitária da região.

4.1 Diferentes Formulações para R_0

Nesta seção encontram-se as diferentes formulações para a reprodutibilidade da infecção por dengue, baseadas em [99, 75, 16, 34, 15]. A primeira delas é uma definição estocástica, a segunda pode ser obtida via um modelo determinístico (sistema de equações diferenciais ordinárias) para a dinâmica da disseminação da dengue e as três últimas são estimativas obtidas a partir de dados epidemiológicos, baseadas na taxa de crescimento intrínseco; um parâmetro obtido da exponencial que aproxima o crescimento inicial da curva epidêmica.

4.1.1 Definição para R_0

Pode-se definir o número reprodutivo básico [99] por

$$R_0 = \sum_{k=1}^{\infty} k q_k, \quad (4.1)$$

onde q_k é a probabilidade de um humano infectado produzir k casos secundários de infecção. No caso de doenças vetoriais, q_k será probabilidade de um humano infectado produzir k casos secundários de infecção em humanos, via a transmissão vetorial.

Para estimar o R_0 dado por (4.1), estimamos as probabilidades q_k 's a partir de uma quantidade fixa de simulações do modelo MTEE para a difusão da infecção por dengue. Uma vez definidos e fixados os parâmetros de entrada do modelo e sendo N_{Rep} o número de réplicas realizadas e N_k o número de réplicas que produziram apenas k casos secundários a partir de um caso primário, então cada q_k será estimado por

$$\hat{q}_k = \frac{N_k}{N_{Rep}}.$$

O fato de N_{Rep} ser finito, faz com que exista um valor máximo para k para o qual $\hat{q}_k \neq 0$. Assim, o R_0 estocástico será estimado por

$$\hat{R}_0 = \sum_{k=1}^{k_{max}} k \hat{q}_k.$$

Pode-se esperar que quanto maior for o número de réplicas, melhores serão as estimativas para os q_k 's e para R_0 .

Uma maneira de averiguar a validade da aproximação para R_0 é criando uma sequência de aproximações \hat{R}_0^i para R_0 e observar o comportamento assintótico dessas aproximações, pois

$$R_0 = \lim_{i \rightarrow \infty} \hat{R}_0^i.$$

Para isto, basta criar uma sequência crescente $\{N_{Rep}^i\}_i$, gerando deste modo uma sequência $\{k_{max}^i\}_i$ e consequentemente determinando a sequência de aproximações $\{\hat{R}_0^i\}_i$. Se esta sequência for convergente, então o valor aceitável de i será aquele para o qual

$$\frac{|\hat{R}_0^i - \hat{R}_0^{i-1}|}{|\hat{R}_0^{i-1}|} < tol, \quad (4.2)$$

onde tol é um valor de tolerância.

Nos experimentos que iremos descrever na Seção 4.2, utilizamos a sequência finita de valores para o número de réplicas

$$N_{Rep}^i = i, \quad \text{com } i \in \{1, 2, \dots, 300\}. \quad (4.3)$$

Para cada i , calcularemos as probabilidades parciais

$$\hat{q}_k^i = \frac{N_k^i}{N_{Rep}^i},$$

onde N_k^i é o número de réplicas que produziram apenas k casos secundários a partir de um caso primário durante as N_{Rep}^i , e baseados em (4.2), verificaremos o comportamento assintótico dos valores dos \hat{R}_0^i 's, até que tenhamos um valor de i considerado aceitável.

4.1.2 O R_0 Determinístico

Com base em [75], o que chamamos de R_0 determinístico pode ser escrito por

$$R_{0det} = \sqrt{\frac{b_{fv}^2 \beta_{vh} \beta_{hv} N_h N_v}{(N_h + m)^2 \lambda (\gamma + \rho_{dnh})}}, \quad (4.4)$$

onde γ é a taxa de recuperação de humanos, $\lambda = (1 - p_s)$ é a taxa de mortalidade dos vetores, N_v é o número total de vetores, m é o número de hospedeiros alternativos como fonte de sangue para os vetores e ρ_{dnh} é a taxa diária de renovação humana. Os outros parâmetros, definidos no Capítulo 3, são o número médio de picadas diárias dos vetores b_{fv} , a probabilidade β_{vh} do vetor infectar o humano, a probabilidade β_{hv} do humano infectar o vetor e o número N_h de humanos.

A expressão (4.4) pode ser obtida por uma estimativa do número médio de humanos que podem ser infectados por um único humano, via a transmissão vetorial, numa população inteiramente suscetível. Para isto, primeiro estima-se quantos mosquitos podem se infectar a partir de um único humano infectado; em seguida estima-se quantos humanos podem ser infectados por estes mosquitos.

Supondo que as chances de contato entre qualquer humano com qualquer mosquito são as mesmas, então a probabilidade de um vetor picar um humano é $\frac{1}{(N_h + m)}$. Também, o tempo durante o qual o humano infectado poderá infectar um mosquito é

$$\frac{1}{(\gamma + \rho_{dnh})}.$$

Sendo b_{fv} a frequência de picadas dos vetores por unidade de tempo, a quantidade de mosquitos que podem picar o humano infectado é

$$b_{fv} N_v \cdot \frac{1}{(N_h + m)} \cdot \frac{1}{(\gamma + \rho_{dnh})}.$$

Mas destes,

$$\beta_{hv} b_{fv} N_v \cdot \frac{1}{(N_h + m)} \cdot \frac{1}{(\gamma + \rho_{dnh})}$$

se tornarão infectados. Da mesma forma, em um dia, um mosquito infectado pode picar

$$b_{fv} \cdot \frac{N_h}{(N_h + m)}$$

humanos. Sendo λ a taxa de mortalidade dos vetores, então a vida-média de um mosquito é $\frac{1}{\lambda}$ dias, e portanto, um mosquito infectado pode picar

$$b_{fv} \cdot \frac{N_h}{(N_h + m)} \cdot \frac{1}{\lambda}$$

peessoas. Destas, apenas

$$\beta_{vh} b_{fv} \cdot \frac{N_h}{(N_h + m)} \cdot \frac{1}{\lambda}$$

se tornarão infectadas. Assim, a quantidade média de casos secundários que um humano pode gerar é a média geométrica

$$R_{0det} = \sqrt{\beta_{hv} b_{fv} N_v \cdot \frac{1}{(N_h + m)} \cdot \frac{1}{(\gamma + \rho_{dnh})} \beta_{vh} b_{fv} \cdot \frac{N_h}{(N_h + m)} \cdot \frac{1}{\lambda}}.$$

Reorganizando a última expressão, chegamos na expressão (4.4).

No modelo MTEE, assumimos que os únicos hospedeiros para os vírus, utilizados como fonte de sangue para os vetores, são os humanos, ou seja, assumimos que $m = 0$. Também, definimos como parâmetros iniciais deste modelo, o índice de infestação predial ρ_v e a densidade máxima max_v de vetores por humano nas células. Lembrando que esta densidade máxima determina a densidade vetorial por humano $N_{vh}(i, j)$ para cada célula como sendo um valor uniformemente distribuído no intervalo $[0, max_v]$, então podemos utilizar a densidade média de vetores por humano $\frac{max_v}{2}$ e o índice de infestação predial ρ_v para estimar o número total de vetores:

$$N_v = \rho_v \frac{max_v}{2} N_h.$$

Assim, podemos reescrever R_{0det} como

$$R_{0det} = \sqrt{\frac{b_{fv}^2 \beta_{vh} \beta_{hv} N_h N_v}{N_h^2 \lambda (\gamma + \rho_{dnh})}} = \sqrt{\frac{b_{fv}^2 \beta_{vh} \beta_{hv}}{N_h \lambda (\gamma + \rho_{dnh})} \cdot \frac{\rho_v max_v N_h}{2}},$$

isto é,

$$R_{0det} = \sqrt{\frac{b_{fv}^2 \beta_{vh} \beta_{hv}}{\lambda (\gamma + \rho_{dnh})} \cdot \rho_v \cdot \frac{max_v}{2}}. \quad (4.5)$$

Logo, o R_{0det} depende do índice de infestação predial e da densidade média de mosquitos por pessoa, não dependendo, no entanto, da distribuição espacial de humanos na rede.

Uma aplicação para o R_0 determinístico pode ser encontrada em [75].

4.1.3 R_0 's Baseados na Taxa de Crescimento Intrínseco

No início de uma epidemia qualquer, onde a população inicial é inteiramente suscetível, a taxa segundo a qual o número I_a de casos acumulados varia no tempo pode ser assumida como dada por

$$\frac{dI_a}{dt} = \Lambda I_a,$$

onde Λ é uma constante, denominada **taxa de crescimento intrínseco** ou **força da infecção** [64, 15]. Sendo assim,

$$I_a \propto e^{\Lambda t}. \quad (4.6)$$

O número diário de infectados varia de maneira similar:

$$I(t) \approx I_0 e^{\Lambda t}, \quad (4.7)$$

onde I_0 é uma constante. Esta situação está ilustrada na Figura 4.1, para uma simulação do modelo MTEE para uma população humana de aproximadamente 10.200 pessoas. A curva $I_a(t)$ dos casos acumulados e a aproximação $y = I_0 e^{\Lambda t}$ foram transladadas para se sobreponham à curva $I(t)$ do número diário de humanos infectados. Pode-se observar que no início da epidemia, há uma explosão inicial de casos e tanto a curva dos casos acumulados quanto a do número diário de infectados se comportam de maneira similar à curva $y = I_0 e^{\Lambda t}$. Aplicando o logaritmo natural na expressão (4.7) correspondente ao gráfico da Figura 4.1 e estimando por quadrados mínimos os coeficientes da reta resultante que aproxima o comportamento linear inicial, encontramos as constantes $I_0 = 5,9865$ e $\Lambda = 0,0526$.

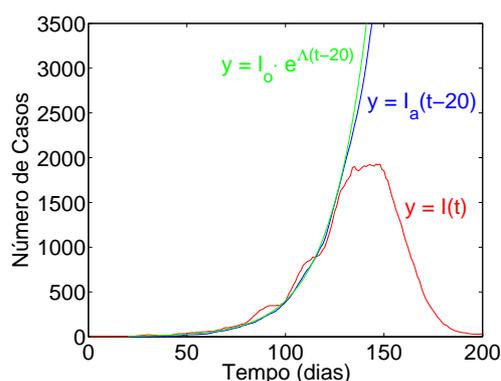


Figura 4.1: Comparação das taxas de crescimento intrínseco para as curvas de casos acumulados e do número diário de infectados.

Pela definição da força da infecção, pode-se deduzir que $\Lambda > 0$ implica em $R_0 > 1$ e $\Lambda < 0$ implica em $R_0 < 1$. Assim, da mesma forma como a reprodutibilidade da infecção, a taxa de crescimento intrínseco também se comporta como um limiar entre duas situações epidemiológicas.

Usando dados epidemiológicos, Λ pode ser medido aproximadamente pela taxa de crescimento dos casos notificados e R_0 pode ser estimado a partir do valor de Λ . Heffernan et al. [64] levantam alguns possíveis problemas com esta aproximação: (1) flutuações estocásticas nos primeiros estágios da epidemia podem camuflar a medida de Λ ; (2) falhas nas notificações dos casos podem alterar o valor de Λ ; (3) mesmo que Λ seja medido com alguma confiança, a relação entre R_0 e Λ é altamente dependente do modelo.

Uma maneira de contornar a primeira questão levantada por Heffernan é, ao invés de utilizarmos a curva dos casos notificados ou acumulados para a estimação de Λ , calcularmos a inclinação inicial do gráfico dos novos casos notificados pelos casos prevalentes [15], pois a fase do crescimento exponencial do número acumulado de casos é evidenciada por um crescimento linear deste novo gráfico. Uma estimativa $\hat{\Lambda}$ da força de infecção pode ser obtida via um ajuste por quadrados mínimos lineares desta fase linear.

A Figura 4.2 mostra o gráfico dos novos casos pelos casos prevalentes, correspondente à simulação da Figura 4.1 e a reta $y = \Lambda x$, com $\Lambda = 0,0526$, ou seja, o mesmo Λ calculado para o número de casos acumulados da Figura 4.1. Pode-se observar o comportamento linear na fase inicial.

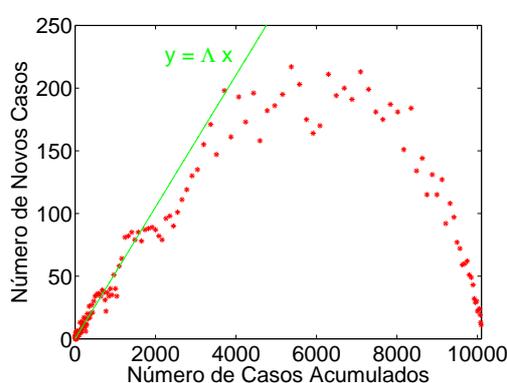


Figura 4.2: Comportamento linear do gráfico dos novos casos versus o número de casos acumulados no início da epidemia.

No modelo mais simples, quando a taxa de infectividade é constante no período infeccioso, R_0 pode ser estimado por

$$R_0 = 1 + \Lambda\gamma^{-1}, \quad (4.8)$$

onde γ^{-1} é a duração do período infeccioso [64]. Para modelos mais complexos, a relação entre Λ e R_0 pode ser obtida expressando ambos em termos dos parâmetros do modelo, em geral um modelo de equações diferenciais ordinárias.

A seguir, iremos descrever os modelos de estimativas de R_0 para doenças transmitidas por vetores, baseados na fase exponencial inicial do número de casos, propostos por Marques et al. [16], Massad et al. [34] e Favier et al. [15]. Também será descrito o método de obtenção da taxa de crescimento intrínseco a partir dos dados gerados nas simulações do modelo MTEE.

Modelo de Marques

O modelo de Marques et al. [16] segue o padrão da expressão (4.8), ou seja,

$$R_{0Mq} = 1 + \frac{\Lambda}{\gamma}, \quad (4.9)$$

onde γ^{-1} é o tempo em que o humano permanece infeccioso.

A expressão (4.9) é obtida a partir dos parâmetros da equação diferencial para doenças de transmissão direta [112]

$$\frac{dH_i(t)}{dt} = \beta \frac{H_s(t) H_i(t)}{N_h(t)} - (\rho + \gamma) H_i(t), \quad (4.10)$$

onde H_s e H_i são os números de humanos suscetíveis e infectados, N_h é a população total de humanos (considerando que $N_h(t) = H_s(t) + H_i(t)$), ρ é a taxa diária de mortalidade natural dos humanos, β é a taxa de contato entre humanos e γ é o inverso do período infeccioso.

Assumindo que no início da epidemia $N_h \approx H_s$ e resolvendo a equação (4.10) para o primeiro tempo de duplicação de infectados, t_d , quando

$$H_i(t_d) = 2H_i(0), \quad (4.11)$$

obtem-se

$$R_{0Mq} = 1 + \frac{\ln(2)}{(\rho + \gamma)t_d}. \quad (4.12)$$

Assumindo também a hipótese (4.7) no início da epidemia, ou seja, assumindo que

$$H_i(t) \approx H_0 e^{\Lambda t},$$

e substituindo esta aproximação na expressão (4.11), encontramos que a força da infecção é dada por

$$\Lambda = \frac{\ln(2)}{t_d}.$$

Assim, a expressão (4.12) pode ser reescrita em termos da taxa de crescimento intrínseco, isto é,

$$R_{0Mq} = 1 + \frac{\Lambda}{\rho + \gamma}.$$

Como a taxa diária de mortalidade natural humana ρ é de ordem de grandeza muito menor com relação ao inverso do período infeccioso γ (no caso da dengue), então pode-se aproximar

$$R_{0Mq} \approx 1 + \frac{\Lambda}{\gamma}.$$

Modelo de Massad

Massad et al. [34] expressam a relação entre R_0 e Λ em termos dos parâmetros de um modelo de equações diferenciais ordinárias que será descrito a seguir.

Sejam H_s e H_i os números de humanos suscetíveis e infectados numa população humana e sejam V_s e V_i os números de vetores suscetíveis e infectados de uma população de mosquitos. Assumindo que o período médio de vida dos mosquitos é exponencialmente distribuído, as taxas de variação dos humanos infectados e vetores infectados satisfazem

$$\begin{aligned}\frac{dH_i(t)}{dt} &= k_v b_{fv} \beta_{vh} \frac{H_s(t) V_i(t)}{N_v} - \gamma H_i(t), \\ \frac{dV_i(t)}{dt} &= e^{-\lambda\tau_e} b_{fv} \beta_{hv} \frac{V_s(t - \tau_e) H_i(t)}{N_h} - \lambda V_i(t),\end{aligned}\tag{4.13}$$

onde k_v é a proporção de mosquitos para humanos, λ é a taxa de mortalidade dos vetores e γ é a taxa de recuperação de humanos infecciosos.

No início da epidemia pode-se assumir a hipótese (4.7) para humanos e vetores, ou seja, pode-se assumir que

$$H_i(t) \approx H_0 e^{\Lambda t} \quad \text{e} \quad V_i(t) \approx V_0 e^{\Lambda t},\tag{4.14}$$

onde H_0 e V_0 são constantes. Também pode-se considerar que

$$H_s(t) \approx N_h \quad \text{e} \quad V_s(t) \approx N_v.\tag{4.15}$$

Substituindo as aproximações (4.14) e (4.15) no sistema (4.13), obtemos a equação

$$\Lambda^2 + (\lambda + \gamma)\Lambda + (\lambda\gamma - k_v (b_{fv})^2 \beta_{vh} \beta_{hv} e^{-\lambda\tau_e}) = 0,$$

cujas soluções positivas são a taxa de crescimento intrínseco

$$\Lambda = \frac{1}{2} \left(-(\lambda + \gamma) + \sqrt{(\lambda + \gamma)^2 - 4\lambda\gamma + 4k_v (b_{fv})^2 \beta_{vh} \beta_{hv} e^{-\lambda\tau_e}} \right).\tag{4.16}$$

Por outro lado, se um humano está infectado numa população inteiramente suscetível, este pode ser picado por $k_v = \frac{N_v}{N_h}$ vetores numa frequência de b_{fv} picadas diárias. Assim, o número de vetores que picam este humano é $k_v b_{fv}$. No entanto, uma proporção β_{hv} destes vetores ficarão infectados. Sendo γ^{-1} o tempo em que o humano se conserva infeccioso, então a quantidade de mosquitos infectados que este humano irá produzir é

$$\frac{k_v b_{fv} \beta_{hv}}{\gamma}.$$

Sendo λ^{-1} a vida-média esperada dos mosquitos, após τ_e dias sobreviverão uma fração $e^{-\lambda\tau_e}$ dos vetores infectados. Cada um destes mosquitos que sobreviver, por sua vez, irá picar diariamente

b_{fv} humanos. Contudo, apenas uma proporção β_{vh} irá infectar os humanos. Assim, o número de humanos infectados produzidos por um único humano infectado via a transmissão vetorial [44] é

$$R_0^* = \frac{e^{-\lambda\tau_e} b_{fv} \beta_{vh}}{\lambda} \cdot \frac{k_v b_{fv} \beta_{hv}}{\gamma},$$

ou seja,

$$R_0^* = \frac{k_v (b_{fv})^2 \beta_{vh} \beta_{hv}}{\lambda \gamma} e^{-\lambda\tau_e}. \quad (4.17)$$

Juntando (4.17) com (4.16) e chamando $R_{0_{Ms}} = R_0^*$, obtemos

$$R_{0_{Ms}} = \left(1 + \frac{\Lambda}{\gamma}\right) \left(1 + \frac{\Lambda}{\lambda}\right). \quad (4.18)$$

Modelo de Favier

Assim como no caso anterior, Favier et al. [15] expressam a relação entre o número reprodutivo básico e a força da infecção em termos dos parâmetros de um modelo de EDO's [112], cujas taxas de variação dos humanos infectados e vetores infectados satisfazem:

$$\frac{dH_i(t)}{dt} = k_v b_{fv} \beta_{vh} \frac{H_s(t - \tau_i) V_i(t - \tau_i)}{N_v} - \gamma H_i(t), \quad (4.19)$$

$$\frac{dV_i(t)}{dt} = e^{-\lambda\tau_e} b_{fv} \beta_{hv} \frac{V_s(t - \tau_e) H_i(t - \tau_e)}{N_h} - \lambda V_i(t),$$

sendo as variáveis e os parâmetros os mesmos da seção anterior.

Assumindo as hipóteses (4.14) e (4.15) no início da epidemia, e substituindo essas aproximações nas equações (4.19), chegamos em

$$\Lambda^2 + (\lambda + \gamma)\Lambda + (\lambda \gamma - k_v (b_{fv})^2 \beta_{vh} \beta_{hv} e^{-\lambda\tau_e} e^{-\Lambda(\tau_e + \tau_i)}) = 0,$$

cuja solução positiva é

$$\Lambda = \frac{1}{2} \left(-(\lambda + \gamma) + \sqrt{(\lambda + \gamma)^2 - 4 \lambda \gamma + 4 k_v (b_{fv})^2 \beta_{vh} \beta_{hv} e^{-\lambda\tau_e} e^{-\Lambda(\tau_e + \tau_i)}} \right). \quad (4.20)$$

Juntando (4.17) e (4.20), e chamando $R_{0_{Fv}} = R_0^*$, chegamos à relação

$$R_{0_{Fv}} = \left(1 + \frac{\Lambda}{\gamma}\right) \left(1 + \frac{\Lambda}{\lambda}\right) e^{\Lambda(\tau_e + \tau_i)}. \quad (4.21)$$

Pode-se observar que $R_{0_{Fv}} = R_{0_{Ms}} e^{\Lambda(\tau_e + \tau_i)}$ e que $R_{0_{Ms}} = R_{0_{Mq}} \left(1 + \frac{\Lambda}{\lambda}\right)$.

Estimando a Força da Infecção

O método que utilizamos para estimação da força da infecção a partir dos dados epidemiológicos é baseado em [15] e consiste em calcular a inclinação inicial do gráfico dos novos casos notificados pelos casos prevalentes (ver Figura 4.2), ou do gráfico das proporções dos novos casos pelas proporções dos casos acumulados numa população, via um ajuste por quadrados mínimos lineares. No entanto, um problema relacionado a esse ajuste é que dependendo do ponto-de-corte escolhido no eixo das abcissas, ou seja, dependendo do valor x_c escolhido como limite superior para realizar a regressão linear, a inclinação encontrada pode não ser adequada para representar a força da epidemia para o conjunto de dados disponíveis.

Por exemplo, a Figura 4.3(a) representa as proporções dos novos casos pelas proporções dos casos prevalentes na população, correspondente à epidemia do gráfico da Figura 4.2. Para esta figura, foram calculadas os coeficientes angulares das retas que se ajustam aos dados para cada ponto-de-corte x_c no sentido crescente do eixo das abcissas. O comportamento das inclinações calculadas está ilustrado no gráfico da Figura 4.3(b). Pode-se observar três fases neste gráfico, separadas aproximadamente pelos pontilhados verticais. Na primeira, para valores de x_c próximos a zero, existe uma grande flutuação dos valores dos declives. Na fase intermediária, os valores oscilam em torno de um valor estacionário. E na terceira fase, as inclinações decrescem lentamente. Este é um comportamento geral para as epidemias [15]. De acordo com Favier et al. [15], as inclinações pertencentes à segunda fase são as mais adequadas para representar a força da infecção, e o ponto-de-corte x_c deve pertencer a esta fase intermediária.

Um método para escolher um ponto-de-corte conveniente no eixo das abcissas é sugerido em [15]:

1. Para cada valor observado x_c no sentido crescente do eixo das abcissas, realizar uma regressão linear dos pontos do gráfico correspondentes ao intervalo $[0, x_c]$;
2. Para cada regressão linear realizada, calcular a qualidade do ajuste [93];
3. As inclinações das retas ajustadas que satisfizerem uma certa condição com relação à qualidade do ajuste (que será descrita adiante), serão utilizadas como aproximações adequadas para a taxa de crescimento intrínseco.

A qualidade do ajuste da regressão linear mede quão longe se encontram os valores estimados dos valores observados. Se x_c é um ponto-de-corte, para $i \in \{1, 2, \dots, c\}$, sejam:

- y_i 's os valores observados da proporção dos novos casos na população, correspondentes aos valores observados $x_i \in [0, x_c]$;
- \hat{y}_i 's os valores estimados pela regressão linear;

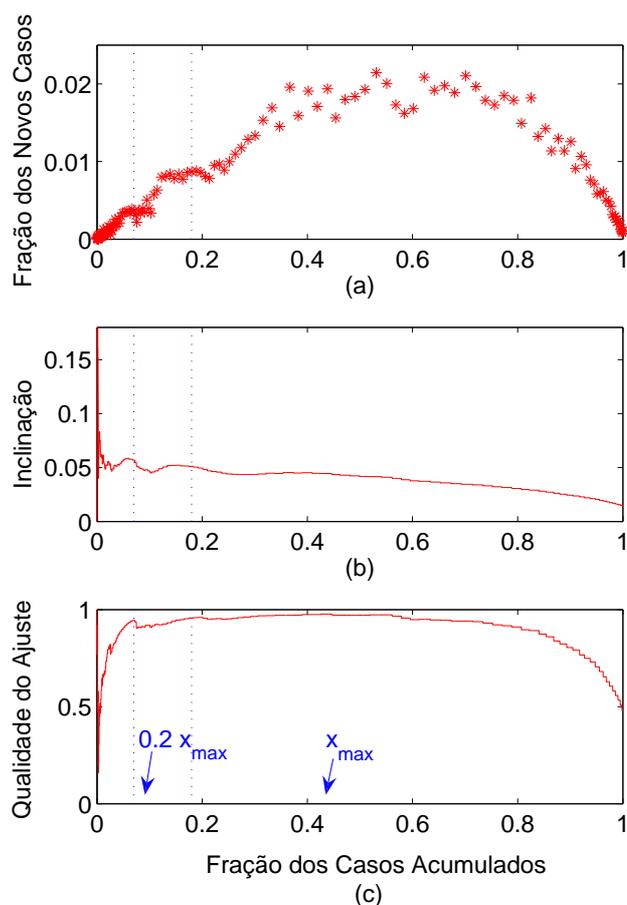


Figura 4.3: (a) Proporção dos novos casos na população pela proporção dos casos acumulados na população. (b) Evolução das inclinações calculadas pelas regressões lineares; (c) Evolução das qualidades dos ajustes das regressões lineares.

- $\bar{y}_c = \frac{\sum_{i=1}^c y_i}{c}$ a média dos valores observados de novos casos no intervalo $[0, x_c]$.

A qualidade do ajuste da regressão linear para o ponto-de-corte x_c pode ser medida pelo coeficiente de determinação [95, 93]:

$$R^2(x_c) = 1 - \frac{\text{SQR}(x_c)}{\text{SQDM}(x_c)} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^c (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^c (y_i - \bar{y})^2}.$$

O numerador SQR é a soma dos quadrados dos resíduos da regressão e o denominador SQDM é a soma dos quadrados dos desvios da média. A quantidade R^2 varia entre 0 e 1. Se $R^2 \approx 0$, o modelo não ajusta bem os dados, já que a sua SQR está próxima da SQR de um modelo com declive nulo. Se $R^2 \approx 1$, o modelo de regressão linear ajusta bem aos dados.

A Figura 4.3(c) mostra a qualidade do ajuste para cada ponto-de-corte x_c relativo à Figura 4.3(a).

A condição para a escolha do ponto-de-corte x_c na segunda fase da evolução das inclinações é que, se x_{max} é a abscissa do valor máximo da curva que representa a qualidade do ajuste, então o ponto-de-corte será:

$$x_c = \begin{cases} 20\% \cdot x_{max}, & \text{se } R^2(x_{max}) > 0,5; \\ 20\% \cdot 2x_{max}, & \text{se } R^2(x_{max}) \leq 0,5. \end{cases}$$

Pode-se observar nas Figuras 4.3(b) e 4.3(c) que $0,2 \cdot x_{max}$ encontra-se na segunda fase das inclinações e x_{max} encontra-se na terceira fase da evolução dos declives.

4.2 Descrição e Resultados dos Experimentos

Para examinar a sensibilidade das estimativas para os R_0 's, realizamos quatro etapas de simulações, cada qual variando um parâmetro mantendo os demais constantes. Os parâmetros avaliados foram o índice de infestação predial, a frequência de picadas dos vetores, a densidade de vetores por pessoa e a taxa de mobilidade a ambientes comunitários. As notações R_0 , $R_{0_{det}}$, $R_{0_{Fv}}$, $R_{0_{Ms}}$ e $R_{0_{Mq}}$ serão usadas para os valores estimados dos R_0 's. Aqui, no modelo MTEE, o R_0 representa o número reprodutivo básico "real", enquanto que as aproximações dadas por $R_{0_{det}}$, $R_{0_{Fv}}$, $R_{0_{Ms}}$ e $R_{0_{Mq}}$ são "as estimativas para o R_0 real".

Com base nos dados de [15] para a epidemia de Belém em 1996, neste capítulo fixamos alguns dos parâmetros internos do modelo: o período de incubação intrínseca, o período de infectividade nos humanos, o período de incubação extrínseca e a taxa de mortalidade dos vetores. Os parâmetros fixos de todas as simulações deste capítulo e os parâmetros internos modificados estão apresentados na Tabela 4.1. Para os parâmetros internos que não estão mencionados nesta tabela, são utilizados os valores definidos no Capítulo 3. Os parâmetros variáveis serão descritos nas próximas seções.

Para cada conjunto fixo de parâmetros variáveis, foram realizadas 300 simulações. Para cada bloco de 300 simulações, a estimativa da taxa de crescimento intrínseco foi calculada unindo, em um único conjunto de pontos, os pontos de todos os 300 gráficos das proporções de novos casos pelas proporções dos casos acumulados na população humana. Em cima destes conjuntos únicos de pontos foram realizadas as regressões lineares. A quantidade de 300 réplicas para cada bloco de simulações foi escolhida de maneira que a tolerância para os erros relativos (4.2) dos quatro números reprodutivos básicos que dependem dos dados numéricos (R_0 , $R_{0_{Fv}}$, $R_{0_{Ms}}$ e $R_{0_{Mq}}$) fosse $tol = 10^{-2}$.

A Figura 4.4 ilustra o comportamento típico da evolução das estimativas dos R_0 's para as simulações do MTEE. Nesta figura, foram calculadas 300 estimativas para cada um dos quatro métodos que dependem dos dados numéricos. A i -ésima estimativa para cada método foi calculada com base nos dados gerados pelas primeiras i simulações, onde $i \in \{1, 2, \dots, 300\}$. A Figura 4.4 (a) elucida os comportamentos assintóticos dos quatro R_0 's estimados e as Figuras

Tabela 4.1: Parâmetros de entrada e parâmetros internos que são fixos em todas as simulações para a análise de sensibilidade do R_0 .

Parâmetros de Entrada	
Tamanho da população humana (N_h)	≈ 6000 habitantes
Ocupação humana (ρ_h)	90%
Taxa anual de renovação humana (ρ_{nh})	2%
Mobilidade geral humana (ρ_{mob})	50%
Porcentual de ambientes comunitários (ρ_{Com})	5%
Probabilidades de escolha do raio dos vetores (\mathbf{r})	(0, 7; 0, 3)
Tempo total de cada simulação	1 ano
Parâmetros Internos	
Período de incubação intrínseca (τ_i)	5 dias
Período de infectividade em humanos (τ_{vir})	6 dias
Taxa de recuperação de humanos infecciosos (γ)	$1/\tau_{vir}$
Período de incubação extrínseca (τ_e)	10,3 dias
Taxa de mortalidade dos vetores (λ)	0,0943 por dia

4.4 (b) e (c) mostram os comportamentos dos erros relativos

$$\frac{|R_0^i - R_0^{i-1}|}{|R_0^i|},$$

para uma simulação com os parâmetros da Tabela 4.1 e considerando 70% de IIP, 1 picada diária dos vetores e com o máximo de 2,6 vetores por humano. Pode-se ver que as estimativas de R_{0Fv} , R_{0Ms} e R_{0Mq} convergem mais rápido do que a estimativa R_0 .

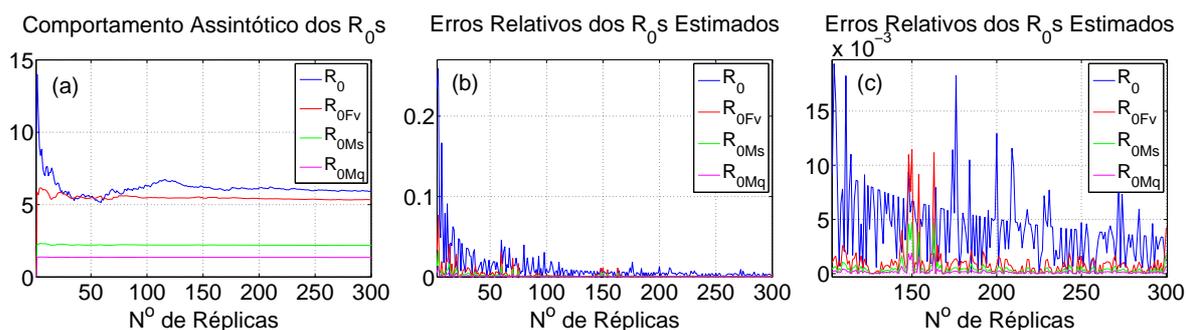


Figura 4.4: (a) Comportamento assintótico das estimativas de R_0 para 300 réplicas da simulação; (b) Erros relativos para os quatro R_0 's estimados; (c) Ampliação dos erros relativos apresentados em (b).

A seguir, iremos descrever e apresentar os resultados de cada etapa das simulações.

4.2.1 Variando o Índice de Infestação Predial (IIP)

Na Tabela 4.2 estão descritos os parâmetros fixos e os valores utilizados para o índice de infestação predial.

Tabela 4.2: Parâmetros fixos e variação do índice de infestação predial para análise de sensibilidade dos R_0 's.

Parâmetros Fixos e Variáveis	
Frequência de picadas dos vetores (b_{fv})	1 picada/dia
Densidade máxima de vetores por pessoa (max_v)	2
Mobilidade a ambientes comunitários (ρ_{mobCom})	0%
Infestação predial (ρ_v)	{20, 25, ..., 100}%

A Figura 4.5 mostra a sensibilidade dos números reprodutivos básicos descritos na Seção 4.1 com relação à variação do IIP. Pode-se observar que R_0 , $R_{0_{det}}$ e $R_{0_{Fv}}$ são mais sensíveis à variação da infestação predial, uma vez que crescem à medida que o IIP aumenta, enquanto que $R_{0_{Mq}}$ e $R_{0_{Ms}}$ permanecem praticamente constantes. No entanto, apesar dos valores de $R_{0_{det}}$ e $R_{0_{Fv}}$ apresentarem esta sensibilidade, ambos não demonstram sensibilidade a um valor crítico de infestação predial, entre 85% e 90%, que faz R_0 aumentar sensivelmente. Isto significa que, acima deste valor crítico, um caso primário da doença pode gerar pelo menos 15 casos secundários, podendo indicar, assim, uma situação crítica e que não é detectada pelas outras estimativas para o R_0 .

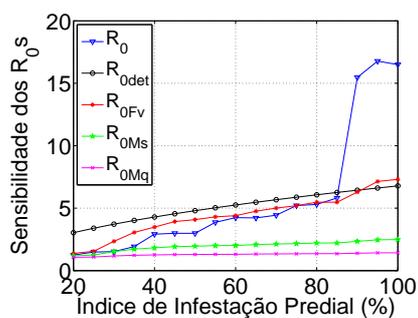


Figura 4.5: Sensibilidade dos R_0 's com relação ao índice de infestação predial.

4.2.2 Variando a Frequência de Picadas dos Vetores

Na Tabela 4.3 estão descritos os parâmetros fixos e os valores utilizados para a frequência diária de picadas dos vetores.

Tabela 4.3: Parâmetros fixos e variáveis da segunda etapa de simulações para análise de sensibilidade dos R_0 's.

Parâmetros Fixos e Variáveis	
Densidade máxima de vetores por pessoa (max_v)	2
Mobilidade a ambientes comunitários (ρ_{mobCom})	0%
Frequência de picadas dos vetores (b_{fv})	$\{5, 10, \dots, 40\} \times 10^{-1}$ picadas/dia
Infestação predial (ρ_v)	$\{30, 50, 70\}$ %

A Figura 4.6 mostra a sensibilidade das cinco estimativas de R_0 com relação à variação da frequência de picadas dos vetores e para os três valores de IIP descritos na Tabela 4.3. Pode-se observar que, para o intervalo de taxas de picadas consideradas, existem valores críticos dos números de picadas diárias para os quais R_0 e $R_{0_{Fv}}$ aumentam abruptamente. Contudo, o valor crítico para o qual $R_{0_{Fv}}$ é sensível, é defasado com relação ao valor crítico do R_0 . Por exemplo, para a taxa de 2 picadas diárias e com 70% dos domicílios infestados, R_0 já havia transposto o valor crítico e no entanto, $R_{0_{Fv}}$ ainda não tinha apresentado a sensibilidade ao valor crítico. Neste mesmo ponto, enquanto $R_{0_{Fv}}$ e $R_{0_{det}}$ indicavam que um caso primário da doença geravam menos do que 10 casos secundários, o R_0 indicava que um caso primário produzia cerca de 20 casos secundários.

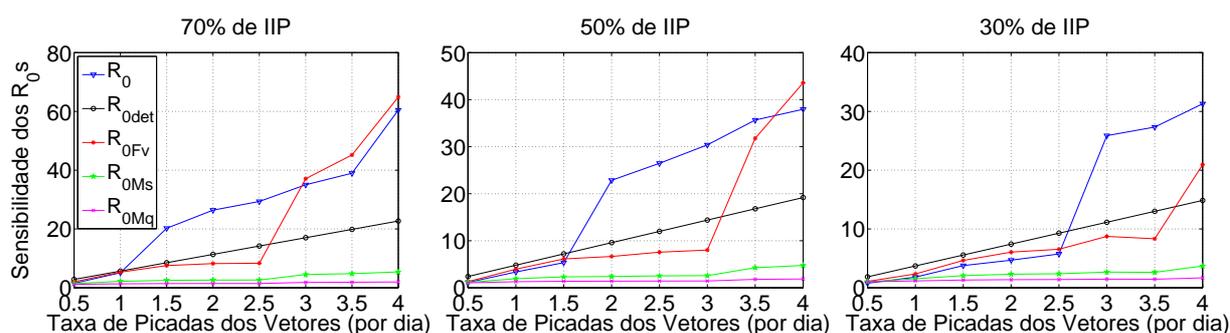


Figura 4.6: Sensibilidade dos R_0 's com relação à frequência de picadas dos vetores.

Quanto aos $R_{0_{Ms}}$ e $R_{0_{Mq}}$, estes também mostraram-se sensíveis ao mesmo valor crítico de $R_{0_{Fv}}$, porém de maneira bastante suave.

4.2.3 Variando a Densidade Vetorial por Pessoa

Na Tabela 4.4 estão descritos os parâmetros fixos e os valores utilizados para a densidade máxima de vetores por pessoa.

Tabela 4.4: Parâmetros fixos e variáveis da terceira etapa de simulações para análise de sensibilidade dos R_0 's.

Parâmetros Fixos e Variáveis	
Frequência de picadas dos vetores (b_{fv})	1 picada/dia
Mobilidade a ambientes comunitários (ρ_{mobCom})	0%
Densidade máxima de vetores por pessoa (max_v)	$\{2, 6, \dots, 54, 58, 60\} \times 10^{-1}$
Infestação predial (ρ_v)	$\{30, 50, 70\}\%$

A Figura 4.7 mostra a sensibilidade das cinco estimativas de R_0 com relação à variação da densidade vetorial por pessoa e para os três valores de infestação predial descritos na Tabela 4.4. Pode-se ver que para os casos de 70% e 50% de IIP, os R_0 e R_{0det} possuem valores próximos, enquanto que para a simulação considerando 30% de infestação predial, R_{0det} se comportou como um limite superior para as outras estimativas.

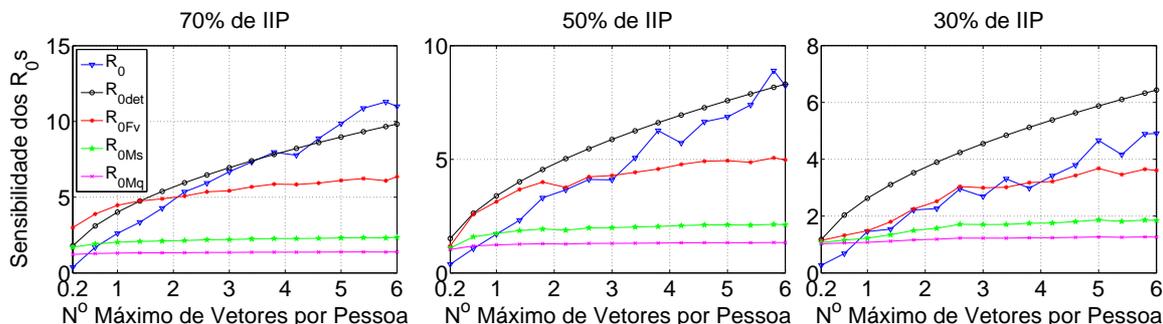


Figura 4.7: Sensibilidade dos R_0 's com relação à densidade de vetores por pessoa.

Também, nos dois primeiros gráficos, para pequenas densidades de vetores, os R_{0Fv} e R_{0det} superestimaram o valor de R_0 . As taxas de variação de R_0 e R_{0det} foram maiores do que a taxa de variação de R_{0Fv} , e essa foi maior do que as taxas de R_{0Ms} e R_{0Mq} , que foram quase nulas.

4.2.4 Variando a Taxa de Mobilidade a Ambientes Comunitários

A Tabela 4.5 descreve os parâmetros fixos e os valores utilizados para a taxa de mobilidade a ambientes comunitários.

Tabela 4.5: Parâmetros fixos e variáveis da quarta etapa de simulações para análise de sensibilidade dos R_0 's.

Parâmetros Fixos e Variáveis	
Frequência de picadas dos vetores (b_{fv})	1 picada/dia
Densidade máxima de vetores por pessoa (max_v)	2
Mobilidade a ambientes comunitários (ρ_{mobCom})	{0, 5, 10, ..., 100}%
Infestação predial (ρ_v)	{30, 50, 70}%

A Figura 4.8 mostra a sensibilidade das cinco estimativas de R_0 com relação à variação da taxa de mobilidade a ambientes comunitários e para os três valores de infestação predial descritos na Tabela 4.5. Em todas as situações ilustradas, o R_{0det} comportou-se como limite superior para todas as outras estimativas para R_0 . Os R_{0Fv} , R_{0Ms} e R_{0Mq} mostraram-se sensíveis com relação a mobilidade a ambientes comunitários, de forma que quanto maior o percentual de indivíduos que se dirigem a ambientes comunitários, menor o percentual de pessoas que se dirigem a ambientes domésticos (nas simulações são em maior quantidade) e por isso, menor os valores destas três estimativas. Já o R_0 , ao contrário destas três estimativas mencionadas, não se mostrou sensível à variação deste parâmetro. Isto significa que o número de casos secundários produzidos por um caso primário não se alterou muito, mantendo-se dentro de uma faixa de valores.

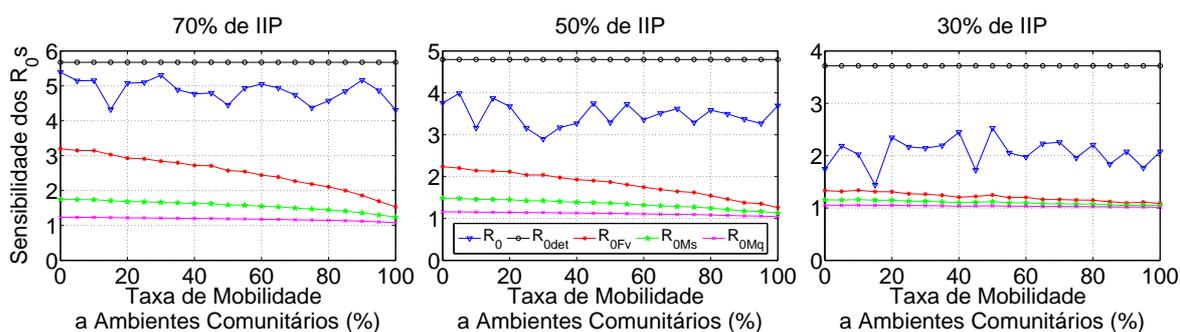


Figura 4.8: Sensibilidade dos R_0 's com relação à taxa de mobilidade a ambientes comunitários.

4.3 Discussão

O modelo MTEE mostrou as diferenças entre os diferentes métodos de estimativas para o número reprodutivo básico com relação às variações do índice de infestação predial, da frequência diária de picadas dos vetores, da densidade de vetores por pessoa e da taxa de não homogeneidade da mobilidade, dentro de intervalos específicos.

Os R_{0Ms} e R_{0Mq} praticamente não apresentaram sensibilidade às variações dos parâmetros utilizados para a análise, mantendo-se bastante distantes dos valores do verdadeiro R_0 .

O R_{0Fv} apresentou sensibilidade com relação a todos os parâmetros avaliados. No entanto, mostrou-se notavelmente sensível com relação à frequência de picadas diárias dos mosquitos, mostrando grande variação com relação a um valor crítico de taxa de picadas, embora que defasado se comparado com o R_0 real. Esta estimativa também mostrou-se sensível à taxa de mobilidade a ambientes comunitários, diferentemente do R_0 real, que não apresentou sensibilidade a este parâmetro.

O R_{0det} , por ser uma estimativa que não depende de dados epidemiológicos, não apresentou variações bruscas com relação a valores críticos. Esta estimativa determinística, exceto para as variações na frequência de picadas, comportou-se praticamente como uma cota superior para as outras estimativas de número reprodutivo básico.

Vimos nas simulações que existiram valores críticos para o IIP e para taxa de picadas dos vetores, os quais o verdadeiro R_0 aumentou abruptamente, enquanto que as outras estimativas não se mostraram sensíveis a estes valores críticos, ou, quando mostraram (o caso do R_{0Fv} com relação à taxa de picadas), foi defasado com relação ao R_0 real. Isto significa que as estimativas que dependem da taxa de crescimento intrínseco podem subestimar o verdadeiro valor de R_0 em muitos casos. Lembrando que aqui é uma situação hipotética, onde se conhecem todos os casos da doença, no mundo real, a situação pode ser mais crítica devido às subnotificações [103, 51, 10] e aos casos inaparentes da doença [102, 101, 114]. Como na prática o verdadeiro R_0 não pode ser calculado e nem estimado diretamente pela expressão (4.1), o trabalho presente sugere que mais estudos sejam desenvolvidos sobre a reprodutibilidade basal da dengue, com o objetivo de se conseguir uma metodologia de estimação do R_0 mais próxima do seu verdadeiro valor e que possa ser usada na prática com grande confiabilidade.

Parâmetros Mínimos para a Manutenção da Transmissão Viral

Como foi visto na Seção 2.1.1, desde a década de 1930 o Brasil tem participado de programas com o objetivo de eliminar e, posteriormente, controlar o *Aedes aegypti*. No entanto, a rápida reinfestação do vetor no país na década de 1970, a sua eficiência na reprodução e sobrevivência dos ovos após longos períodos, aliados ao crescimento desordenado das cidades, à falta de saneamento básico, ao deficiente abastecimento de água, às mudanças climáticas, ao aumento da produção de veículos automotores (provocando o aumento do número de pneus usados dispostos inadequadamente no meio ambiente), ao aumento do uso das embalagens descartáveis, à falta da coleta de lixo em muitos lugares, ao aumento dos meios de transporte, ao imenso e diário deslocamento de pessoas e à falta de educação da população sobre a necessidade e as formas de reduzir os fatores domiciliares que favorecem a multiplicação dos mosquitos, impediram o sucesso dos programas de controle do vetor [105]. Atualmente, o *Aedes aegypti* circula em todos os estados brasileiros [54] e a dengue é endêmica no país [65], apesar de todos os esforços da vigilância epidemiológica.

Sendo a transmissão viral mantida mesmo a baixos níveis e sendo a renovação dos humanos via nascimentos, mortes, emigração e imigração, responsável pelo aumento de novos suscetíveis, é razoável esperar a ocorrência de periodicidade dos surtos epidêmicos, como tem acontecido no Estado do Rio de Janeiro. Neste Estado, epidemias têm ocorrido, mesmo após a entrada do terceiro sorotipo [1]. Na última delas, que aconteceu no primeiro semestre deste ano, até o mês de abril, 49% das internações por dengue ocorreram na faixa etária de menores de 15 anos [24], indicando que a população suscetível é a população renovada.

Segundo Tauil [105], com eficientes programas de controle, é possível reduzir as dimensões das epidemias. Contudo, o ideal seria além de controlar as epidemias, eliminar o processo endêmico, que tem sido negligenciado pelo sistema de vigilância em saúde [91]. Mas, antes de tudo, é necessário compreender quais fatores são responsáveis pela manutenção da transmissão viral. Alguns pontos podem ser individualmente ou conjuntamente responsáveis por tal processo, como por exemplo, a renovação dos humanos, o tamanho da população humana, o índice de infestação predial, a densidade vetorial por domicílio, a maneira da população armazenar a água, a transmissão vertical nos mosquitos, o alto poder de resistência à dessecação dos ovos do *Aedes aegypti*, dentre outros possíveis fatores. A grande dificuldade na prática, é que com relação aos fatores que dependem dos mosquitos, pouco se sabe. Por exemplo, a relação entre o número de adultos de *Aedes aegypti* e a transmissão viral ainda é desconhecida [55].

A proposta deste capítulo é utilizar o modelo MTEE para analisar a influência de alguns destes fatores na continuidade da transmissão viral. Como os ovos de *Aedes* e a transmissão vertical não foram considerados na modelagem, assim como o comportamento da população humana, analisaremos apenas a influência da renovação humana, do tamanho da população humana, do índice de infestação predial e da densidade vetorial por pessoa na evolução epidemiológica da doença por um longo período após um surto epidêmico. Os experimentos realizados estão descritos nas seções seguintes.

5.1 Descrição e Resultados dos Experimentos

Para investigar os valores dos parâmetros mínimos necessários à manutenção da transmissão viral, dois conjuntos de simulações foram realizados. No primeiro, simulamos a disseminação da infecção por dengue em diferentes populações e para diferentes taxas de renovação dos indivíduos. No segundo, fixamos o tamanho da população humana e a taxa de renovação e variamos o índice de infestação predial e a densidade vetorial. Em ambos os conjuntos de simulações, foram consideradas dois valores para frequência de picadas.

As simulações foram baseadas em regiões urbanas com alta densidade populacional humana. O número de iterações utilizados para cada conjunto de parâmetros foi equivalente ao tempo de 7 anos. No modelo, em 7 anos, o número de vetores infectados já está no estado de equilíbrio, conforme mostra a Figura 5.1.

5.1.1 Variando Parâmetros Humanos

As primeiras simulações foram baseadas especificamente nos dados observados do bairro Brasília Teimosa, situado na cidade de Recife, onde foi registrada uma alta densidade de ovos de *Aedes aegypti* [78], com positividade em 99% das armadilhas homogeneamente espalhadas,

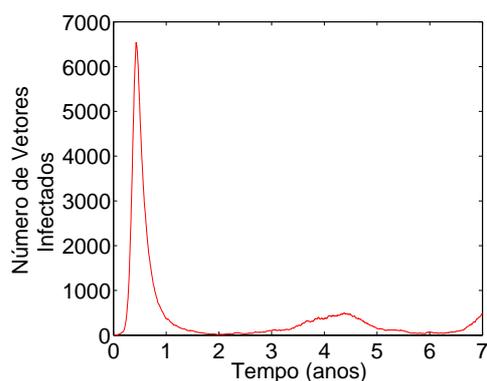


Figura 5.1: Número de vetores infectados no tempo.

indicando assim uma alta densidade deste mosquito no bairro. Por hipótese, assumimos uma alta infestação vetorial nas simulações. Os parâmetros usados neste primeiro experimento são apresentados na Tabela 5.1. Os parâmetros-base do modelo foram descritos na Seção 3.2.

Tabela 5.1: Parâmetros fixos e variáveis utilizados no primeiro conjunto de simulações para estudo dos parâmetros mínimos responsáveis pela permanência da transmissão viral.

Parâmetros Constantes	
Ocupação humana (ρ_h)	90%
Infestação predial (ρ_v)	90%
Densidade máxima de vetores por pessoa (max_v)	2
Probabilidades de escolha do raio dos vetores (\mathbf{r})	(0, 7; 0, 3)
Mobilidade geral humana (ρ_{mob})	50%
Mobilidade a ambientes comunitários (ρ_{mobCom})	90%
Porcentual de ambientes comunitários (ρ_{Com})	5%
Tempo total de simulação	7 anos
Parâmetros Variáveis	
Tamanho da população humana (N_h)	$\approx \{2000, 4000, \dots, 12000\}$
Taxa anual de renovação humana (ρ_{nh})	$\{1, 2, \dots, 6\}\%$
Frequência de picadas dos vetores (b_{fv})	$\{1; 1, 5\}$ picadas/dia

Para cada conjunto distinto de parâmetros variáveis da Tabela 5.1, realizamos simulações com 50 réplicas. Para cada conjunto de 50 réplicas, foi contabilizado o porcentual de casos em que houve a transmissão viral nos primeiros 6 meses. Dentre estas em que houve transmissão viral inicial, foi contabilizado o porcentual de réplicas as quais a transmissão viral manteve-se ativa ano após ano, até o sétimo ano.

Resultados

A Figura 5.2 representa os percentuais dos casos que apresentaram transmissão viral em 6 meses, para cada conjunto de 50 réplicas e para ambas as frequências de picadas dos mosquitos. Pode-se observar que para todos os tamanhos de população esse percentual foi acima de 70%.

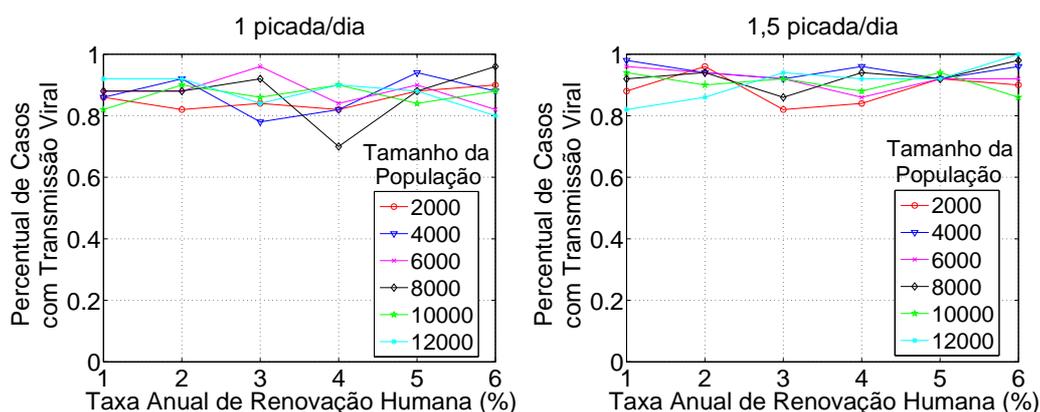


Figura 5.2: Percentuais das simulações, para cada conjunto de parâmetros variáveis da Tabela 5.1, que apresentaram transmissão viral em 6 meses.

Dentre os casos em que houve a transmissão viral, um percentual menor manteve o quadro da transmissão por alguns anos após a entrada do primeiro humano infectado. As Figuras 5.3 e 5.4 ilustram os percentuais de casos, dentre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, que mantiveram a transmissão até o sétimo ano após a entrada do sorotipo. A Figura 5.3 representa as simulações referentes à frequência de $b_{fv} = 1$ picada ao dia, enquanto que a Figura 5.4 representa os casos referentes à taxa de $b_{fv} = 1,5$ picadas ao dia.

Pode-se observar que, para ambas as frequências de picadas e para todos os tamanhos de população, a taxa de renovação de 1% não foi capaz de manter a transmissão viral por longo tempo. Para a taxa de renovação de 2%, em pouquíssimos casos, a circulação viral manteve-se por muitos anos.

Para a frequência de 1 picada diária dos vetores e para todas as taxas de renovação, a população de 2.000 habitantes não foi capaz de manter a transmissão viral após 3 anos em mais de 50% dos casos. Já para populações a partir de 4.000 habitantes, taxas de renovação a partir de 5% foram capazes de manter a transmissão viral por longo tempo em pelo menos 50% das vezes, e para populações acima de 10.000 habitantes as chances de continuidade da transmissão viral por 7 anos aumentaram para pelo menos 80% com essa mesma taxa de renovação.

Para a frequência de 1,5 picadas diárias das fêmeas de *Aedes*, a população de 2.000 habi-

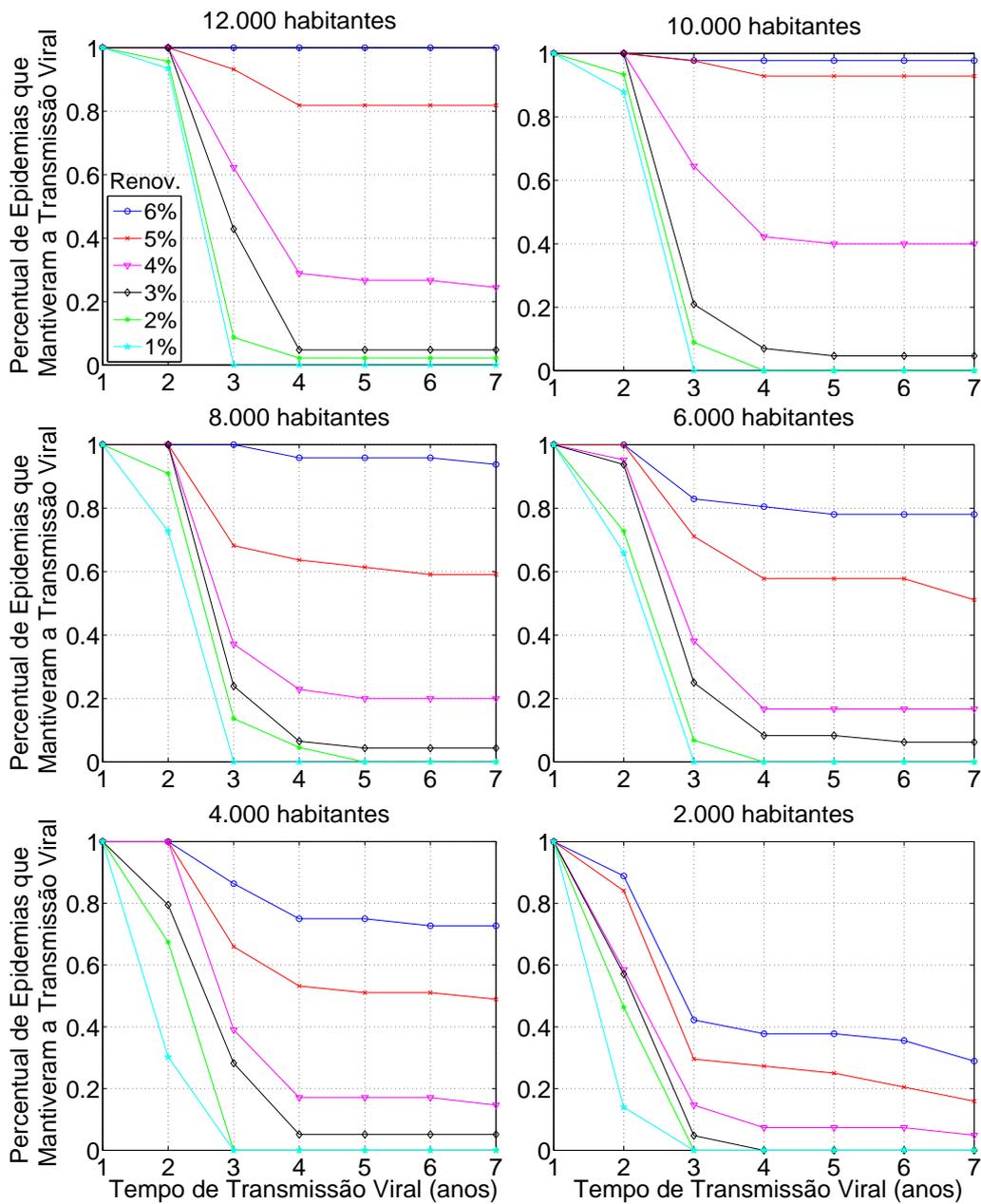


Figura 5.3: Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1$.

tantes foi capaz de manter a transmissão viral até 7 anos em pelo menos 50% das vezes para taxas de renovação acima de 4%. Para populações a partir de 4.000 pessoas, a taxa de renovação de 4% foi capaz de manter a circulação viral por longo tempo em pelo menos 50% das vezes, e taxas de renovação acima de 4% foram capazes de manter a transmissão viral por 7

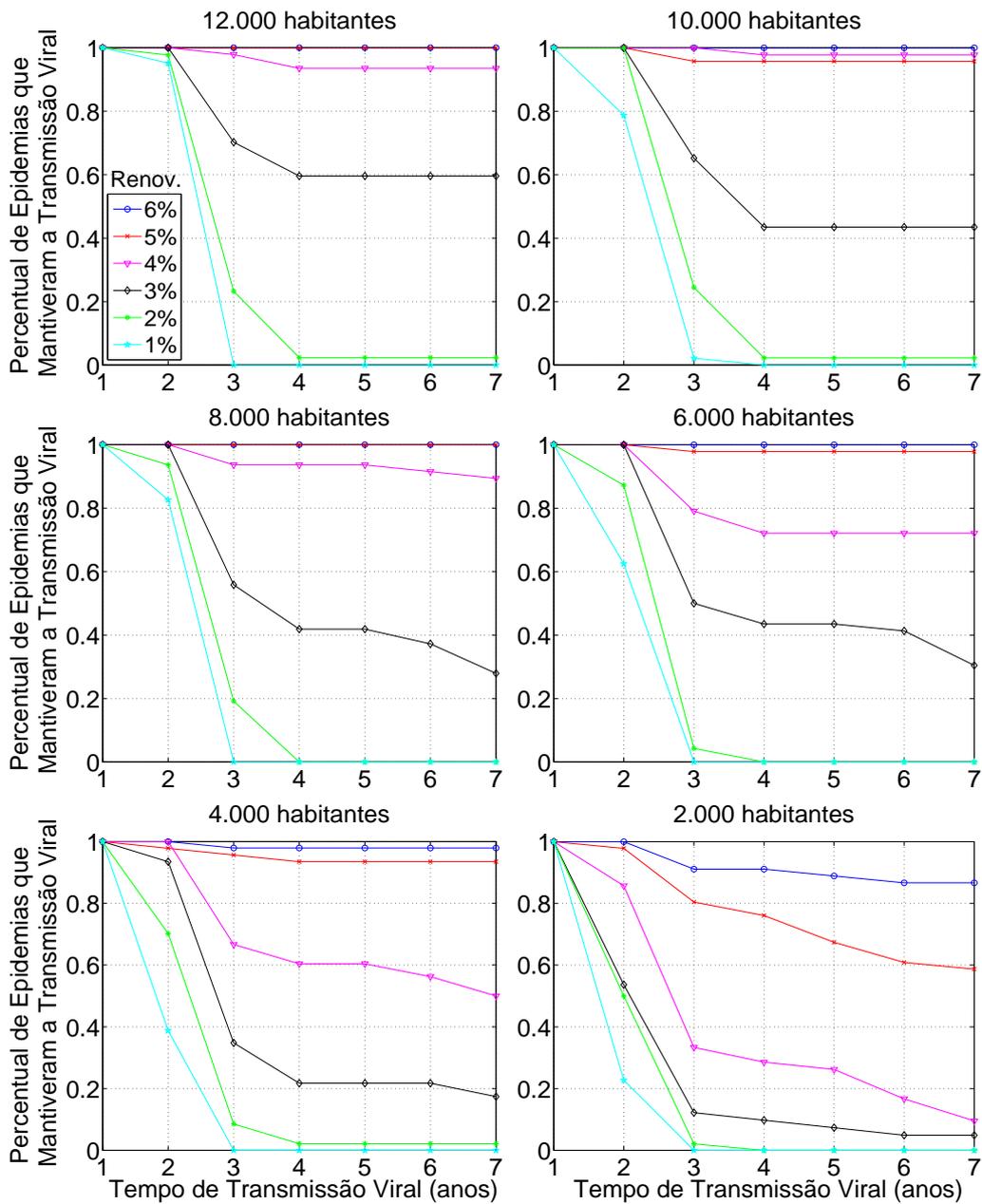


Figura 5.4: Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1, 5$.

anos em mais de 90% das vezes. Para a população de 12.000 habitantes, a taxa de 3% de renovação foi suficiente para manter o vírus circulando por 7 anos em 60% das vezes.

Em ambas as frequências de picadas, taxas de 4% de renovação humana foram suficientes

para que fosse possível a continuidade da transmissão viral por 7 anos em todas as populações, embora que em algumas, a probabilidade disto ocorrer foi muito baixa. No entanto, para essa taxa de renovação, a população mínima para manter alta probabilidade de transmissão viral em 7 anos foi de 6.000 habitantes para a frequência de 1,5 picadas ao dia; o mesmo ocorre com a frequência de 1 picada ao dia e taxa de 5% de renovação.

Também, para as duas frequências de picadas, para populações a partir de 6.000 indivíduos e para taxas de renovação a partir de 4%, na maioria das vezes, 5 anos foi o tempo necessário para a circulação viral entrar em equilíbrio.

5.1.2 Variando Parâmetros Vetoriais

Uma outra maneira de estudar o que leva à manutenção da transmissão viral é variando a infestação e a densidade vetorial no espaço celular. A infestação predial foi um dos grandes pontos críticos na luta contra o *Aedes aegypti*, pois não se sabe qual o índice de infestação abaixo do qual a transmissão da dengue se interrompe [7] e a manutenção de baixos índices de infestação exige uma vigilância entomológica permanente, exigindo intensa de mão-de-obra [40].

Para avaliar o impacto da infestação predial e da densidade vetorial na transmissão viral, um novo conjunto de simulações foi realizado. Com base nos resultados da seção anterior, fixamos o tamanho de população e o percentual de renovação de humanos de maneira a garantir uma alta probabilidade de transmissão viral por 7 anos após a entrada do sorotipo, pelo menos para casos de alta infestação predial. O objetivo desta nova etapa de simulações é diminuir a infestação de mosquitos e a densidade vetorial por pessoa, para poder analisar em que valores a transmissão viral é eliminada. Os parâmetros utilizados neste novo bloco de simulações estão apresentados na Tabela 5.2.

Para cada conjunto distinto de parâmetros variáveis da Tabela 5.2, foram realizadas 200 réplicas. Para cada conjunto de 200 réplicas, foi contabilizado o percentual de casos em que houve a transmissão viral nos primeiros 6 meses. Dentre estas em que houve transmissão viral inicial, foi contabilizado o percentual de réplicas as quais a transmissão viral manteve-se ativa ano após ano, até o sétimo ano.

Resultados

A Figura 5.5 representa os percentuais dos casos que apresentaram transmissão viral em 6 meses para cada conjunto de 200 réplicas e para ambas as frequências de picadas dos mosquitos. Pode-se observar que o percentual de casos com transmissão viral inicial decresce à medida que a infestação predial diminui.

Tabela 5.2: Parâmetros fixos e variáveis utilizados no segundo conjunto de simulações para o estudo dos parâmetros mínimos responsáveis pela manutenção da transmissão viral.

Parâmetros Constantes	
Tamanho da população humana (N_h)	≈ 8000 habitantes
Ocupação humana (ρ_h)	90%
Taxa anual de renovação humana (ρ_{nh})	5%
Probabilidades de escolha do raio dos vetores (\mathbf{r})	(0, 7; 0, 3)
Mobilidade geral humana (ρ_{mob})	50%
Mobilidade a ambientes comunitários (ρ_{mobCom})	90%
Porcentual de ambientes comunitários (ρ_{Com})	5%
Tempo total de simulação	7 anos
Parâmetros Variáveis	
Infestação predial (ρ_v)	{1/2, 2, 5, 10, 20, 30, 50, 70, 90}%
Densidade máxima de vetores por pessoa (max_v)	{1, 2}
Frequência de picadas dos vetores (b_{fv})	{1; 1,5} picadas/dia

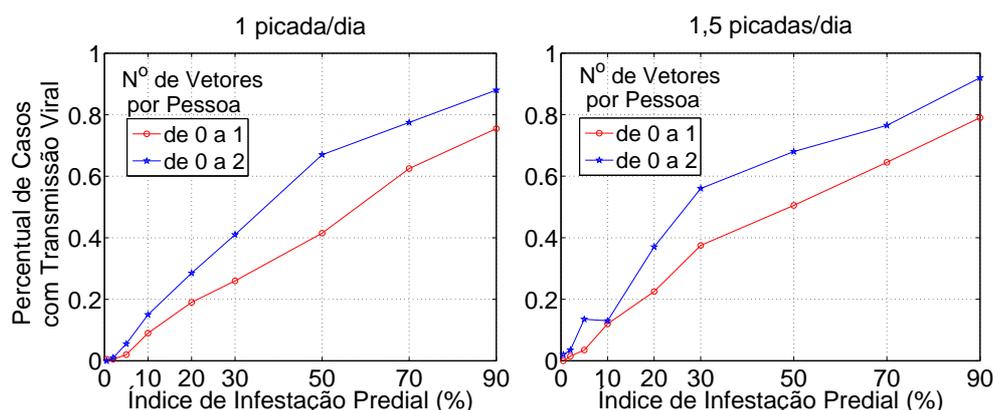


Figura 5.5: Percentuais das simulações, para cada conjunto de parâmetros variáveis da Tabela 5.2, que apresentaram transmissão viral em 6 meses.

As Figuras 5.6 e 5.7, mostram os percentuais de casos, dentre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, que mantiveram a transmissão até o sétimo ano, para o caso de 1 picada diária e para as densidades máximas de 2 e 1 vetores por pessoa, respectivamente. Para a densidade máxima de 2 vetores por pessoa, o IIP de 0,5% não foi capaz de manter a transmissão viral, enquanto que os índices de 2%, 5% e 10%, só conseguiram manter a circulação do vírus por até um ano. Para a densidade máxima de 1 vetor por pessoa, índices de infestação predial menores ou iguais a 5% não foram capazes de manter a circulação viral e o índice de 10% não foi capaz de manter a transmissão do vírus por mais de um ano. Em ambas as densidades vetorais, o IIP de 20% foi capaz de manter a circulação viral por pelo menos 3 anos, embora

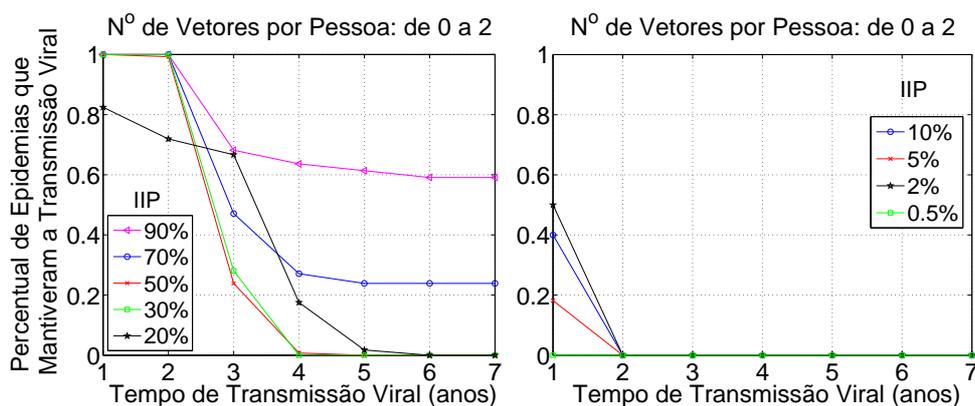


Figura 5.6: Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 2$.

a uma probabilidade baixa. Também, para ambas as densidades vetoriais, IIPs de pelo menos 30% foram capazes de manter o vírus circulando com altíssima probabilidade por 2 anos, e com menor probabilidade por 3 anos. A manutenção da transmissão viral por 7 anos só foi possível para 30% e 90% de IIP no caso de 1 vetor por pessoa, porém com probabilidade muito pequena; e no caso de 2 vetores por pessoa, isso foi possível para IIPs a partir de 70%, com uma probabilidade maior.

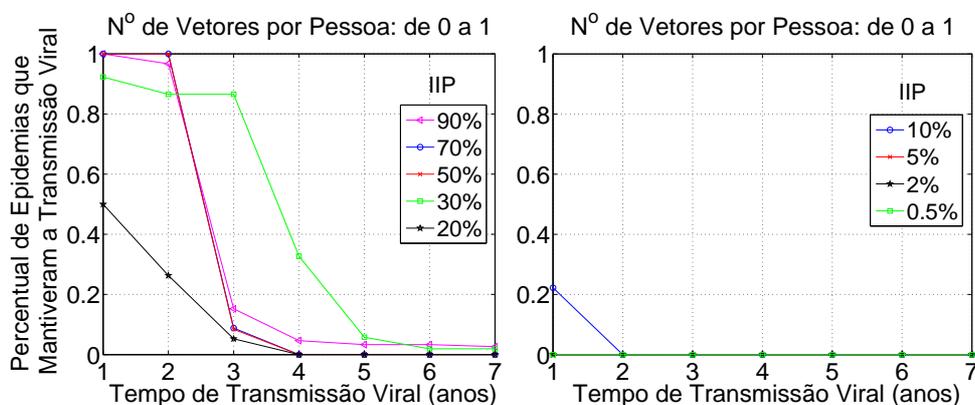


Figura 5.7: Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 1$.

Para a taxa de 1,5 picadas ao dia, os comportamentos correspondentes aos percentuais de casos, dentre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, que mantiveram a trans-

missão até o sétimo ano, estão ilustrados nas Figuras 5.8 e 5.9. A primeira delas corresponde às simulações que consideraram densidade máxima de 2 vetores por indivíduo, enquanto que a segunda corresponde ao caso de densidade máxima de 1 vetor por pessoa. Assim como no outro caso analisado, para a densidade vetorial menor, IIPs menores ou iguais a 5% não foram capazes de manter a transmissão viral nem por um ano. No entanto, para a densidade vetorial de no máximo 2 vetores por pessoa, IIPs de 2% e 5% foram capazes de manter a circulação viral por um ano, enquanto que o IIP de 10% pôde sustentar o vírus por até 2 anos, embora com probabilidade pequena.

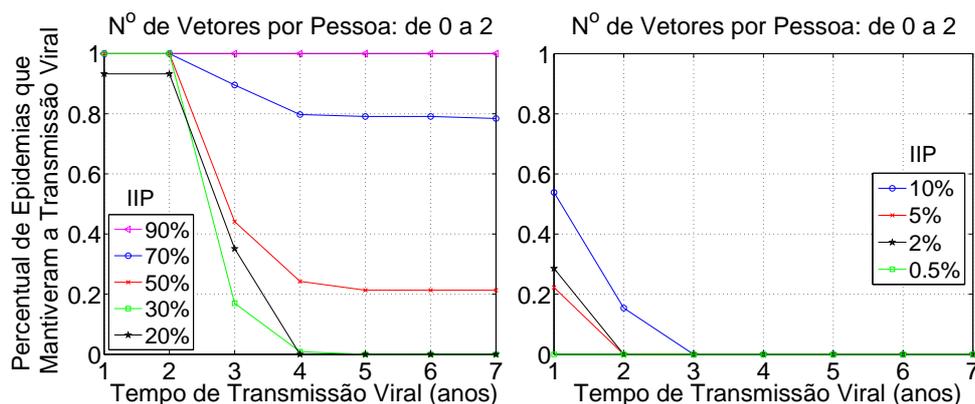


Figura 5.8: Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1,5$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 2$.

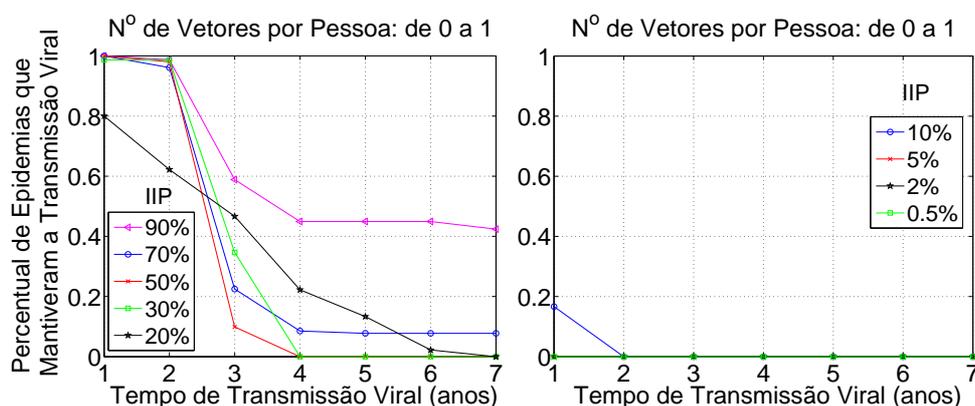


Figura 5.9: Frequência de casos, entre aqueles que apresentaram transmissão inicial do vírus, e que mantiveram a transmissão até 7 anos após a entrada do sorotipo. Simulações para a frequência de picadas $b_{fv} = 1,5$ e número máximo de vetores por pessoa $max_v = 1$.

Para a densidade vetorial maior, infestações de 20% e 30% só conseguiram manter a transmissão viral por 3 anos, enquanto que o IIP de 50% foi capaz de sustentar o vírus por 7 anos em aproximadamente 20% das réplicas. Já as infestações a partir de 70% mostraram-se capazes de manter a circulação pelos 7 anos com alta probabilidade.

Para a densidade vetorial menor, infestações de 30% e 50% mantiveram, com baixas chances, a transmissão viral por 3 anos, enquanto que o IIP de 70% sustentou o vírus por 7 anos, também com baixas chances. Já a infestação predial de 90% manteve a circulação do vírus durante 7 anos em aproximadamente 50% dos casos em que houve epidemia. E para o caso de 20% de IIP, foi possível manter o vírus circulando até 6 anos, mesmo que em poucos casos.

E finalmente, para ambas as densidades, índices de infestação predial a partir de 30% mantiveram a circulação viral com altíssima probabilidade por 2 anos.

5.2 Discussão

Os resultados dos experimentos numéricos mostraram que, para o caso de uma população com porte de até 12.000 pessoas e que não interage com outras populações, o alto índice de transmissão viral inicial para todos os tamanhos de população de até 12.000 habitantes com alta infestação predial e o baixo percentual de transmissão viral inicial nos casos em que o IIP foi abaixo de 50%, indica uma forte relação da infestação de vetores com a transmissão viral.

Também foi visto que a taxa de 1% de renovação humana foi capaz de manter a transmissão viral por apenas 2 anos em todas as populações humanas com alta infestação de mosquitos. As chances dessa transmissão ser mantida durante 2 anos cresceram junto com o aumento da população, sendo muito altas para populações a partir de 10.000 habitantes, para o caso de 1 picada diária, e a partir de 8.000 habitantes, para o caso de 1,5 picadas diárias. Para garantir um alto índice de continuidade da transmissão viral durante 7 anos, no entanto, a taxa mínima de renovação humana variou entre 4% e 5%, dependendo da frequência de picadas dos mosquitos e do tamanho da população. Para o caso de 1 picada ao dia, foram necessárias uma taxa de 5% de renovação humana e uma população de pelo menos 10.000 indivíduos para que as chances de transmissão viral fossem altas. Já para o caso de 1,5 picadas ao dia, taxas de 4% de renovação humana e populações de no mínimo 8.000 habitantes foram suficientes para garantir uma alta probabilidade de manutenção da circulação viral por 7 anos.

Com relação à variação do índice de infestação predial, valores a partir de 20% de IIP mostraram-se capazes de manter a transmissão do vírus com altíssima probabilidade por 2 anos, dentre os casos em que houve transmissão viral nos 6 primeiros meses. Quanto à circulação do vírus por 7 anos, fatores como taxa de picadas dos mosquitos, densidade vetorial e infestação predial são altamente influenciadores na sustentação do vírus por muito tempo na comunidade. Quanto maior um desses parâmetros, maior a chance do vírus continuar circulando por mais

tempo. Em geral, para que o vírus continuasse sendo transmitido com alta probabilidade por 7 anos, foi necessário pelo menos uma alta infestação predial (acima de 70%) e uma densidade vetorial de até 2 vetores por pessoa. No entanto, mesmo com estes parâmetros baixos, houve casos em que o vírus permaneceu em circulação por pelo menos 5 anos. Por exemplo, o caso dos 30% de IIP que manteve o vírus circulando por 7 anos, para as simulações que consideraram 1 picada diária e densidade máxima de 1 vetor por humano no segundo experimento (ver Figura 5.7), foi um caso excepcional em que provavelmente a combinação aleatória dos fatores da configuração inicial dos autômatos celulares permitiu que o vírus circulasse durante esses 7 anos. Isto mostra que, dependendo da combinação de algumas condições iniciais, é possível que a transmissão viral permaneça por muitos anos, mesmo com baixos índices de infestação predial e baixas densidades vetoriais. O mesmo ocorreu para o IIP de 20%, para as simulações que consideraram 1 picada diária e densidade máxima de 2 vetores por indivíduo (ver Figura 5.6), porém durante 5 anos, e para o IIP de 20% por 6 anos, para as simulações que utilizaram como parâmetros a taxa de 1,5 picadas ao dia e o máximo de 1 vetor por humano, como mostra a Figura 5.9.

Em suma, dentro das limitações de um modelo matemático, o modelo MTEE mostrou que é possível, mesmo a probabilidades baixas, que a transmissão viral permaneça por alguns anos mesmo em pequenas populações (cerca de 4.000 habitantes) e com pequenas taxas de renovação humana, ou com baixos índices de infestação predial (em torno de 20%) e baixa densidade vetorial. Este resultado está de acordo com o resultado encontrado no modelo proposto por Newton e Reiter [36], que conclui que com IIPs baixos a transmissão viral ainda pode ser mantida. O modelo MTEE também mostrou que uma alta probabilidade do vírus permanecer em circulação por muitos anos em uma população pequena e que não interage com outras populações, se deve a uma alta infestação predial.

Uma vez que os bairros das grandes metrópoles possuem, em geral, populações de pelo menos 10.000 habitantes¹, então o modelo sugere que é possível que nestas cidades um percentual pequeno de seus bairros tenha o poder de sustentação do vírus por muito tempo. Por exemplo, seja uma metrópole hipotética com 6 milhões de habitantes² e para efeitos comparativos com um caso simulado na seção anterior, seja a população média de seus bairros de aproximadamente 8.000 habitantes. Então esta cidade possui 750 bairros. Considerando o caso da Figura 5.7 para 8.000 habitantes e para IIP de 30%, a probabilidade estimada para que esta população mantivesse a transmissão viral por 5 anos foi 0,015. Levando esta probabilidade para o caso da metrópole hipotética, significa que mesmo que muitos de seus bairros não sustentem a transmissão viral após uma epidemia, aproximadamente 1,5% dos seus bairros sustentarão esta circulação viral por 5 anos, ou seja, que aproximadamente 11 de seus bairros sustentarão a transmissão viral durante muitos anos. Além disso, as interações entre os indivíduos de bairros distintos garantirá uma probabilidade de transmissão da doença para outros bairros. Desta maneira, no mínimo existirá uma probabilidade de rodízio dos bairros com circulação viral. Isto explica a manutenção da transmissão viral nas grandes metrópoles.

¹Por exemplo, em Recife, o bairro Engenho do Meio possui cerca de 10.000 habitantes [78].

²É a população aproximada do município do Rio de Janeiro (ver Wikipédia).

Entretanto, numa situação real, a população de vetores flutua de acordo com uma combinação de fatores meteorológicos como temperatura, precipitação pluviométrica e umidade [88, 60, 117, 135, 133]. Isto significa que a quantidade de vetores diminui em algumas épocas do ano. Mas por outro lado, nas grandes cidades, enquanto alguns bairros possuem baixa infestação de vetores, outros possuem maior infestação (o que aumenta a probabilidade de manutenção da transmissão viral). Então mesmo que as variações sazonais dos vetores ocorra, os bairros que possuem maior infestação predial garantirão a manutenção dos vetores, mesmo em níveis menores, e conseqüentemente, a circulação viral continuará ocorrendo. E de fato, é o que ocorre. Em alguns bairros de Recife, por exemplo, indícios evidenciaram que a população de vetores não é eliminada totalmente por fatores naturais [78]. Logo, é possível que a transmissão viral seja mantida.

Na prática, os índices de infestação predial considerados compatíveis com a eliminação da transmissão viral devem ser zero ou muito próximos a zero [22, 90]. No entanto, a circulação viral tem sido constatada mesmo em situações entre 1% e 3% de IIP [91, 74]. Esta contradição aparente pode ser desfeita quando se analisa o método de cálculo do IIP. O grande problema com relação aos valores deste índice, obtidos dos dados de campo, é que a metodologia utilizada, baseada em pesquisa larvária, não é adequada para medir a abundância do adulto [55]. Tal afirmação foi confirmada em uma pesquisa realizada no bairro Casa Forte na cidade de Recife entre os anos 2004 e 2005 [78], onde foi detectada uma alta densidade de ovos de *Aedes aegypti* na região (em torno de 87% dos locais avaliados possuíam ovos do mosquito), enquanto que o IIP medido pelos agentes de saúde neste mesmo bairro e na mesma época foi 0%. Provavelmente, este deve ser um problema que ocorre em muitas cidades endêmicas para a dengue. O que deve estar acontecendo então, é que os índices de infestação predial nas cidades endêmicas não devem ser tão baixos quanto se mede. Se baixos índices de infestação predial são capazes de manter a transmissão viral, que dizer dos altos índices? Assim, o modelo MTEE sugere que melhores estratégias sejam implementadas para a obtenção do IIP para, desta forma, auxiliar de maneira mais eficiente nas intervenções de controle do *Aedes aegypti* e combater os vetores nos locais onde normalmente não são detectados. O controle dos vetores deve ser aplicado nos momentos em que naturalmente os índices de infestação de vetores sejam menores.

Dois Sorotipos Circulantes

A compreensão dos fatores que regem os padrões epidemiológicos da disseminação da dengue/FHD é essencial para um gerenciamento efetivo no combate às causas da enfermidade. Vários fatores podem estar relacionados à forma mais severa da doença, como por exemplo o aumento da resposta imunológica na infecção secundária e a virulência da cepa viral. As hipóteses provavelmente são válidas, pois existem evidências epidemiológicas (ver por exemplo [115, 94, 113]) e laboratoriais que sugerem ambas as teorias [108, 25]. Respostas secundárias mais severas têm sido notadas mesmo entre 15 e 25 anos após a primeira infecção [81, 79]. Por outro lado, foi observado uma imunidade parcial e temporária (imunidade cruzada) entre os sorotipos de dengue quando uma reinfecção por um segundo sorotipo ocorria a menos de 3 meses da primeira infecção [120, 43]. Esta imunidade parcial e temporária previne o indivíduo contra a reinfecção por novo sorotipo em certo intervalo de tempo ou, quando não previne, diminui a sintomatologia da reinfecção [3, 104, 22, 124]. Também acredita-se que a imunidade parcial não seja bidirecional, isto é, um primeiro sorotipo pode induzir uma imunidade parcial e temporária com relação a um segundo sorotipo, mas se o indivíduo contrair os sorotipos na ordem inversa, este pode não apresentar imunidade durante a reinfecção [124]. Esta hipótese da imunidade cruzada, no entanto, não é amplamente aceita [25].

Sabe-se também que tanto os mosquitos *Aedes aegypti* quanto os humanos podem hospedar mais de um sorotipo de dengue simultaneamente [29, 84, 134, 121, 56, 129] e foi mostrado que há competição entre os diferentes sorotipos nas células do *Aedes albopictus*, quando estes são introduzidos separadamente [73]. Neste último experimento, os sorotipos DENV2 e DENV4 foram introduzidos no interior das células do *Aedes albopictus* de várias maneiras: simultanea-

mente (coinfecção) ou com 1 ou 6 horas de atraso entre o primeiro e o segundo sorotipo (superinfecção), considerando tanto a introdução do DENV2 primeiro quanto a introdução do DENV4 primeiro. O número de partículas infecciosas produzidas por cada cepa viral nas infecções mistas foi comparado com as quantidades destas partículas produzidas no caso da infecção por uma única cepa, com o objetivo de determinar quando a replicação de cada cepa era diminuída na presença da outra, e caracterizando assim, a competição entre os sorotipos. Foi mostrado que a competição foi mais forte no tratamento por superinfecção. Em todos os casos de infecção mista, no entanto, houve replicação viral para ambos os sorotipos, sugerindo que não há a eliminação do segundo sorotipo nas infecções mistas, pelo menos para os intervalos de tempo considerados entre a introdução das cepas. Este experimento sugere que a competição entre os sorotipos no interior do *Aedes aegypti* também seja possível.

A circulação dos vários sorotipos e suas interações tanto nos humanos quanto nos mosquitos ainda geram muitos questionamentos. Apesar de todas as informações adquiridas ao longo do tempo, ainda hoje pouco se entende sobre a patogênese do vírus [108] e sobre os mecanismos responsáveis pela coexistência ou eliminação de um sorotipo numa área onde já circula outro sorotipo [73].

O objetivo principal deste capítulo é desenvolver vários cenários produzidos pela introdução de dois sorotipos, considerando inclusive a entrada simultânea de dois sorotipos, e analisar a influência do tempo de imunidade cruzada na epidemiologia da circulação/co-circulação de mais de um sorotipo.

6.1 Considerações do Modelo

Como foi visto na Seção 3.2.5 do Capítulo 3, no MTEE o tempo de imunidade cruzada (*TIC*) é um parâmetro do modelo. Neste capítulo, consideramos a entrada de um sorotipo e logo após, a entrada de um segundo sorotipo na região, ao qual existe imunidade cruzada com relação ao segundo sorotipo. Só consideramos o caso em que há o bloqueio total da reinfecção, se esta ocorrer dentro do tempo de imunidade cruzada, após a contração da infecção pelo primeiro sorotipo.

Baseados na hipótese de que humanos podem hospedar dois sorotipos simultaneamente, assumimos que esta situação só poderá acontecer se a introdução dos dois sorotipos no hospedeiro humano ocorrer simultaneamente, caso o parâmetro tempo de imunidade cruzada seja positivo. Quanto aos mosquitos, com base no experimento desenvolvido por Pepin et al. [73], como a infecção mista por sorotipos distintos não gerou a eliminação de um dos sorotipos, assumimos que os vetores poderão adquirir mais de um sorotipo, tanto simultaneamente quanto em épocas distintas. Ou seja, não estamos considerando a competição entre sorotipos diferentes. Por simplicidade, assumimos que a probabilidade de transmissão simultânea de dois sorotipos é única e igual à probabilidade de transmissão de apenas um sorotipo (as probabilidades de transmissão

permaneceram as mesmas com relação ao caso de um sorotipo no modelo MTEE).

O modelo segue os padrões descritos no Capítulo 3 e foram assumidas as seguintes regras adicionais na interação humano-mosquito:

1. Um mosquito pode carregar dois sorotipos, podendo adquiri-los simultaneamente (com uma única probabilidade de se infectar com ambos os sorotipos) ou em momentos distintos;
2. Se um humano for picado por um vetor infectado com apenas um sorotipo, este indivíduo só poderá ser infectado por outro sorotipo após o seu tempo de imunidade cruzada;
3. Se um humano for picado por um mosquito infectado com dois sorotipos, este pode se infectar com ambos os sorotipos, considerando uma única probabilidade de infecção.

Aqui também não consideramos virulências diferentes e nem morte por FHD. Como os sorotipos possuem as mesmas características neste modelo, o primeiro sorotipo a ser introduzido na comunidade simplesmente será chamado DENV1 e o segundo será denominado DENV2.

6.1.1 Alguns Possíveis Cenários para Dois Sorotipos

Introduzindo um segundo sorotipo no modelo, vários cenários podem ser desenvolvidos, dependendo do tempo e lugar onde o segundo sorotipo for introduzido. Alguns dos cenários de coexistência estão ilustrados nas próximas figuras.

Todas as simulações ilustrativas foram realizadas para populações humanas de aproximadamente 10.000 pessoas, com 90% de ocupação humana, infestação vetorial em 80% dos domicílios e sendo 2 o número máximo de vetores por pessoa nos estabelecimentos infestados. De todos os indivíduos, foi considerado que um percentual de 50% saem de seus domicílios todos os dias, sendo que destes, 90% seguem para ambientes comunitários que compõem 5% dos lotes da região. Também foi assumido que cada vetor faz repasto sanguíneo 1,3 vezes ao dia. O que variou nestas simulações foi o tempo de imunidade cruzada e o tempo de entrada do segundo sorotipo.

As Figuras 6.1, 6.2, 6.3 e 6.4 ilustram alguns cenários para os comportamentos das curvas epidêmicas para humanos e vetores com coexistência de dois sorotipos, considerando a entrada simultânea de ambos os sorotipos na região, para o caso em que não existe imunidade cruzada e para os casos em que as imunidades temporárias duram em média 3 e 6 meses respectivamente, com variância de 7,5 dias (significando que 95% dos humanos terão imunidade temporária durando entre 2,5 e 3,5 meses, no caso em que $TIC = 3$ meses, e entre 5,5 e 6,5 meses, no caso em que $TIC = 6$ meses). Pode-se observar que em todos os casos existiram humanos e mosquitos infectados simultaneamente com os dois sorotipos. Quando o tempo de imunidade

cruzada é nulo, a disseminação de cada sorotipo ocorre de maneira independente. No outro caso, devido ao tempo de imunidade cruzada positivo, um sorotipo freia a epidemia do outro, gerando dois surtos epidêmicos seguidos para cada sorotipo.

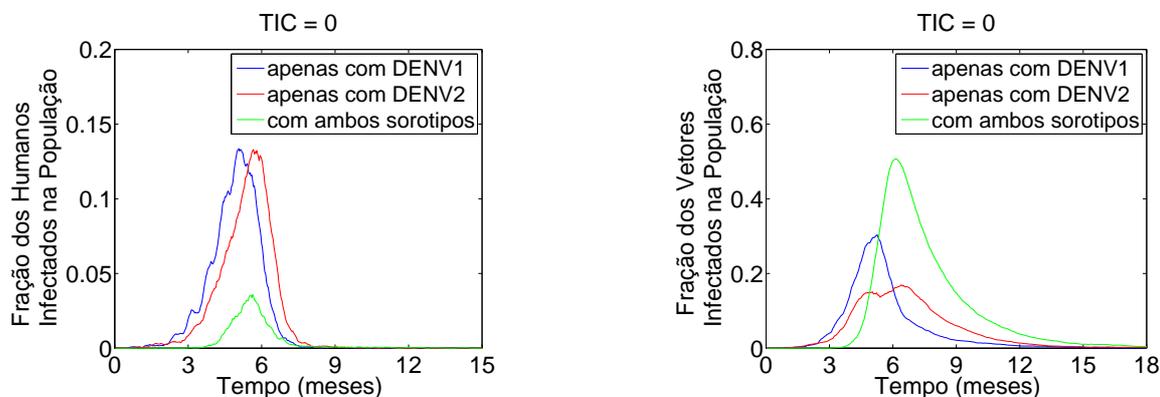


Figura 6.1: Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que não existe imunidade cruzada.

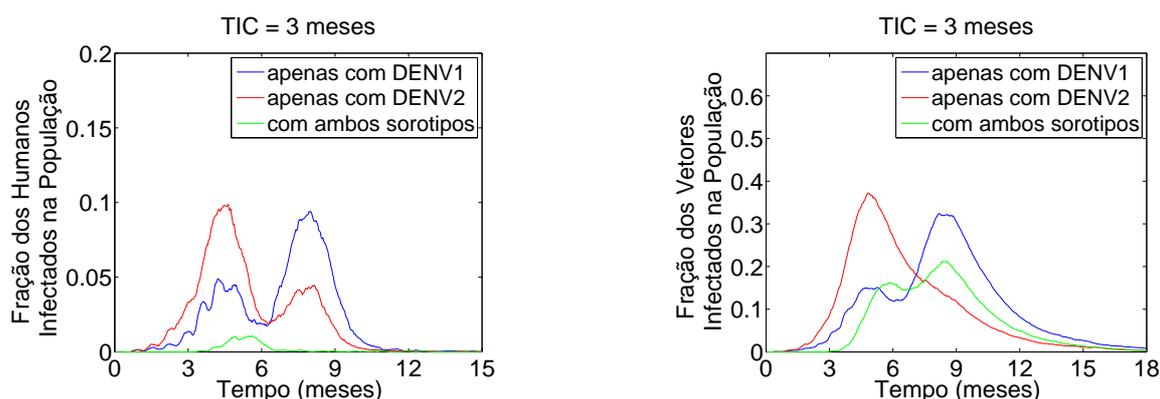


Figura 6.2: Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 3 meses.

As Figuras 6.3 e 6.4 são duas situações distintas para o caso em que o tempo de imunidade cruzada dura em média 6 meses e com entrada simultânea dos dois sorotipos. Na Figura 6.3 o sorotipo DENV2 prevaleceu no primeiro surto epidêmico e o sorotipo DENV1 prevaleceu no segundo surto, enquanto que na Figura 6.4 ambos os sorotipos alcançaram praticamente a mesma proporção de humanos e mosquitos em ambos os surtos epidêmicos.

As Figuras 6.5 e 6.6 ilustram alguns cenários para os comportamentos das curvas epidêmicas para humanos e vetores com coexistência dos dois sorotipos, considerando que o sorotipo DENV2

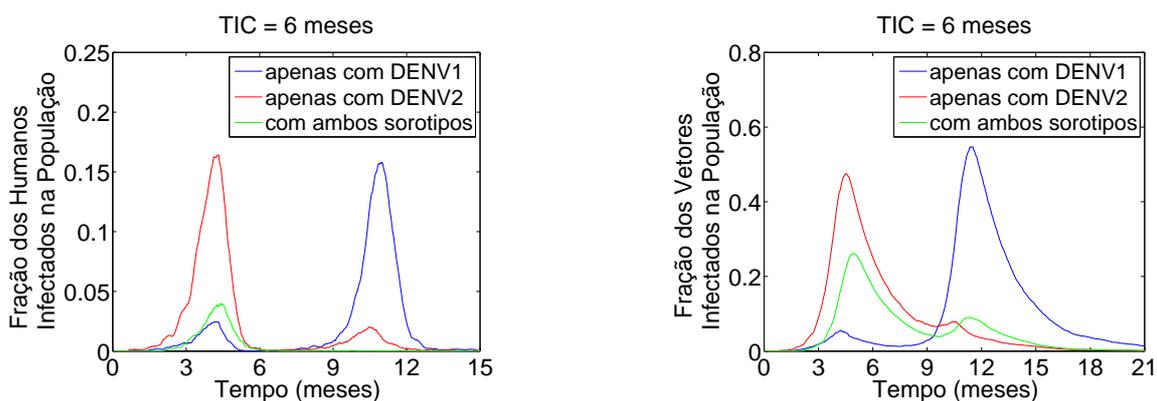


Figura 6.3: Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 6 meses.

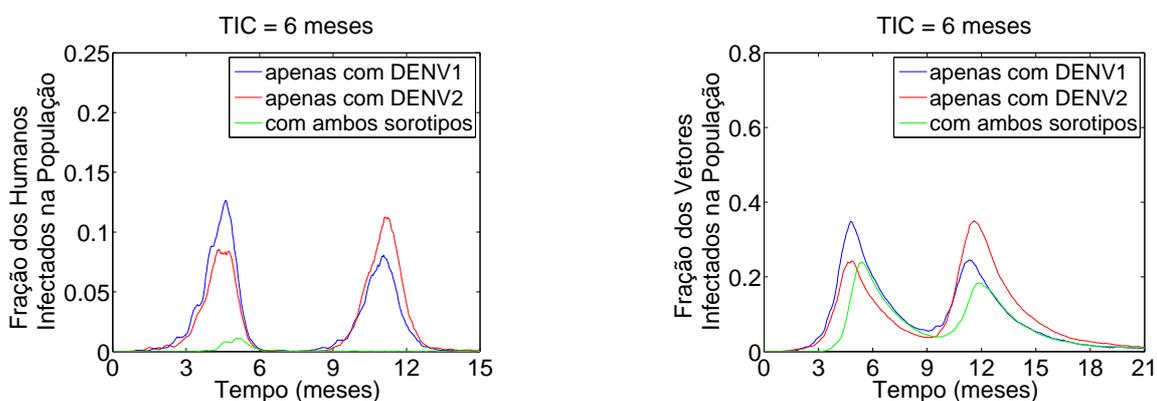


Figura 6.4: Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando a entrada simultânea de dois sorotipos para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 6 meses.

entrou 3 meses após o DENV1, para os casos em que não existe imunidade cruzada e que a imunidade temporária é de 3 meses. No caso da imunidade cruzada de 3 meses, a entrada posterior do DENV2, na época do pico epidêmico do DENV1, fez com que o surto epidêmico do segundo sorotipo se retardasse. O retardo da epidemia do DENV2 foi possível provavelmente devido a uma combinação de fatores no ato de sua entrada na comunidade; fatores estes que o mantiveram em circulação até que a quantidade de humanos que “se libertaram” da imunidade cruzada fosse suficiente para se iniciar uma nova epidemia. Dependendo do local onde o primeiro humano hospedeiro do DENV2 seja introduzido, pode ocorrer de este sorotipo ser eliminado naturalmente por impossibilidade de transmissão devido à quantidade de humanos com imunidade parcial em sua volta.

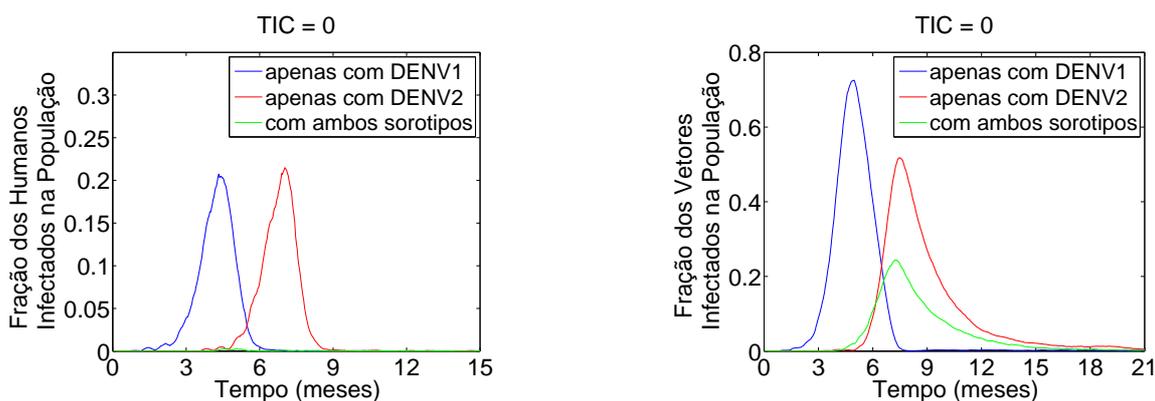


Figura 6.5: Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando que o sorotipo DENV2 entrou 3 meses após o DENV1 para o caso em que não existe a imunidade cruzada.

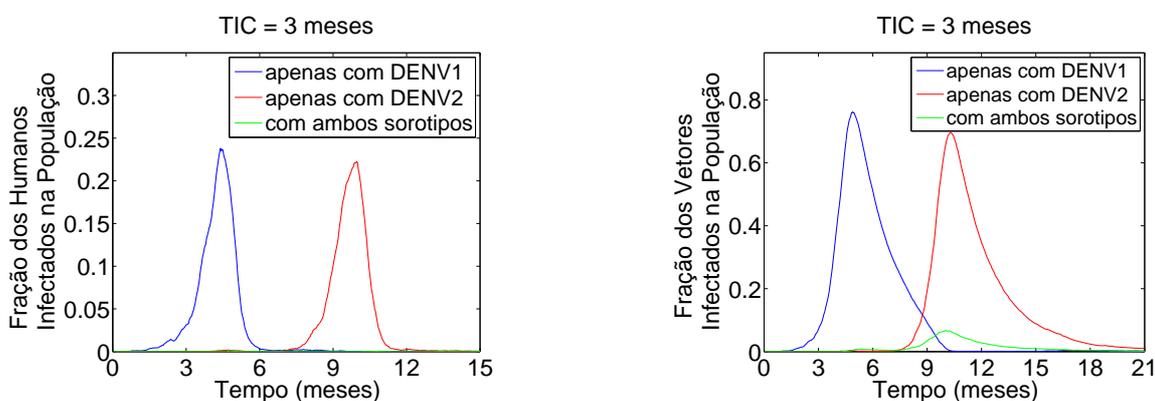


Figura 6.6: Comportamento das curvas epidêmicas para humanos e vetores, considerando que o sorotipo DENV2 entrou 3 meses após o DENV1 para o caso em que a imunidade cruzada dura em média 3 meses.

6.2 Influência da Imunidade Cruzada na Circulação de Dois Sorotipos

O experimento tem como objetivo analisar a influência do tempo de imunidade cruzada na epidemiologia da circulação/co-circulação de mais de um sorotipo, quando o segundo sorotipo é introduzido na região em menos de 2 anos após a entrada do primeiro. A análise da coexistência dos sorotipos ou eliminação de um sorotipo é realizada ao final da curva epidêmica dos vetores com relação ao segundo sorotipo.

Os parâmetros utilizados neste experimento são apresentados na Tabela 6.1. Os parâmetros

internos do modelo estão apresentados na Seção 3.2. Para cada conjunto distinto de parâmetros variáveis da Tabela 6.1, realizamos simulações com 50 réplicas. Para cada conjunto de 50 réplicas, foi contabilizado o percentual de réplicas as quais houve transmissão viral para os dois sorotipos e dentre estes, o percentual dos casos os quais apenas um sorotipo permanecia ou o percentual dos casos em que os dois sorotipos coexistiram.

Tabela 6.1: Parâmetros fixos e variáveis utilizados nas simulações para o estudo da influência do tempo de imunidade cruzada em humanos quando da circulação de dois sorotipos.

Parâmetros Constantes	
Tamanho da população humana (N_h)	≈ 6.000
Ocupação humana (ρ_h)	90%
Taxa anual de renovação humana (ρ_{nh})	3,5%
Infestação predial (ρ_v)	80%
Densidade máxima de vetores por pessoa (max_v)	2
Probabilidades de escolha do raio dos vetores (\mathbf{r})	(0, 7; 0, 3)
Frequência de picadas dos vetores (b_{fv})	1.3 picadas/dia
Mobilidade geral humana (ρ_{mob})	50%
Mobilidade a ambientes comunitários (ρ_{mobCom})	90%
Porcentual de ambientes comunitários (ρ_{Com})	5%
Tempo total de cada simulação	1,5 ano após a entrada do 2º sorotipo
Parâmetros Variáveis	
Tempo médio de imunidade cruzada (TIC)	{0, 1, 3, 6} meses
Dia de entrada do segundo sorotipo	{1, 20, 40} \cup {60, 90, ..., 690}

O experimento consistiu em introduzir o segundo sorotipo simultaneamente com o primeiro sorotipo e depois aumentando o tempo de introdução do segundo até atingir 23 meses de intervalo entre a entrada dos dois sorotipos. As simulações foram realizadas com número de iterações correspondente ao tempo de 1,5 ano após a entrada do primeiro sorotipo. A contagem dos casos de coexistência ou eliminação dos sorotipos foi realizada no tempo final. Aqui o DENV1 é o primeiro sorotipo a ser entrar na comunidade e DENV2 é o segundo sorotipo.

Os valores da taxa de renovação humana e a frequência diária de picadas foram escolhidos de maneira a garantir uma alta probabilidade de manutenção da transmissão viral do primeiro sorotipo até o final de cada simulação, caso não houvesse a entrada do segundo sorotipo.

Resultados

A Figura 6.7 mostra os percentuais de casos em que houve a transmissão viral para ambos os sorotipos, em todos os conjuntos de 50 réplicas. Pode-se ver que para todos os casos, estes

percentuais foram altos.

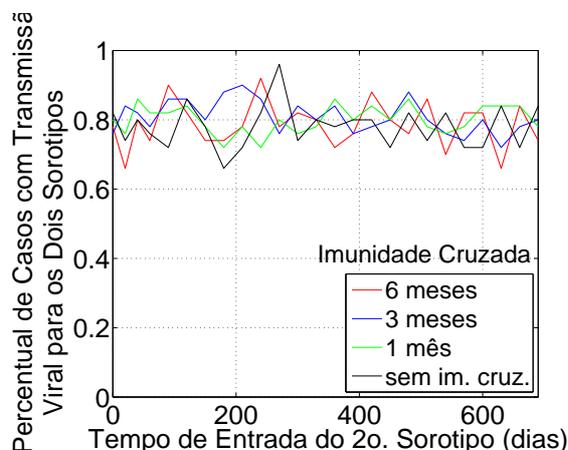


Figura 6.7: Percentuais de casos em que houve transmissão viral dos dois sorotipos para cada conjunto de 50 réplicas.

As Figuras 6.8, 6.9, 6.10 e 6.11 mostram os percentuais das simulações em que os sorotipos sobreviveram sozinhos ou coexistiram no passo de tempo correspondente a um ano e meio após a entrada do DENV2, para cada tempo distinto de entrada do DENV2 e para os tempos de imunidade cruzada de 6 meses, 3 meses, 1 mês e sem imunidade cruzada, respectivamente.

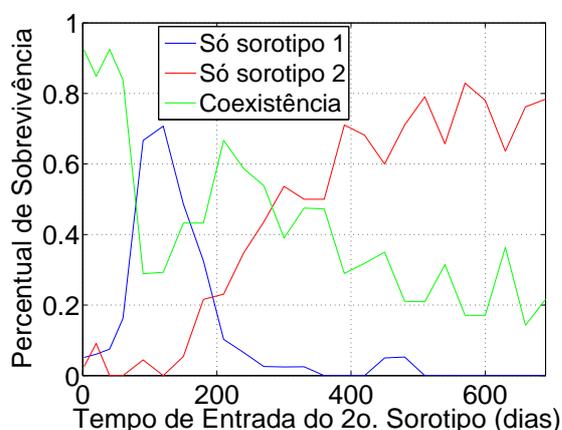


Figura 6.8: Simulações com 50 réplicas e com imunidade cruzada de 6 meses.

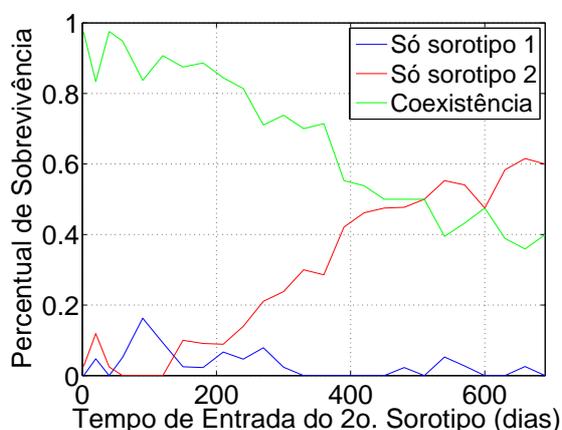


Figura 6.9: Simulações com 50 réplicas e com imunidade cruzada de 3 meses.

Pode-se observar que à medida que o tempo de imunidade cruzada diminui, as chances de coexistência dos dois sorotipos com a introdução retardada do segundo sorotipo aumentam. Também, como era esperado, o tempo de imunidade maior garante uma probabilidade maior de apenas o DENV1 sobreviver, quando o DENV2 é introduzido nos primeiros 6 meses; ver Figura

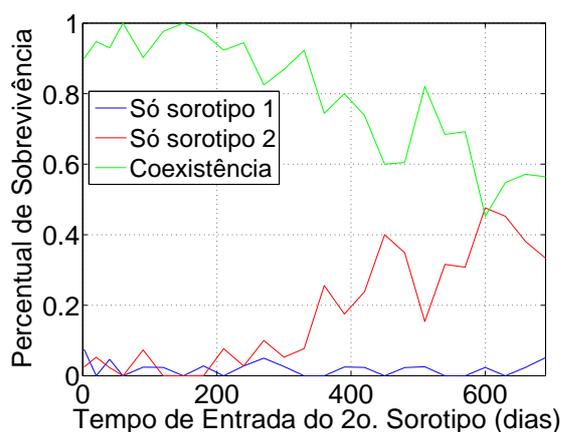


Figura 6.10: Simulações com 50 réplicas e com imunidade cruzada de 1 mês.

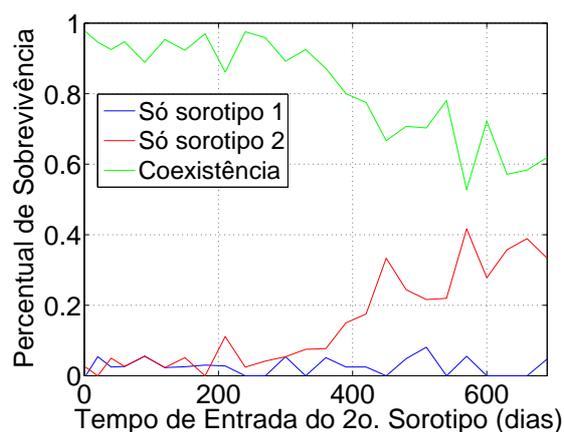


Figura 6.11: Simulações com 50 réplicas e sem imunidade cruzada.

6.8. A curva crescente de sobrevivência do DENV2 pode ser causada pela eliminação do DENV1 devido à entrada do DENV2, ou devido à extinção natural do DENV1 pelo aumento do número de humanos imunizados a este sorotipo. Lembremos que a taxa de renovação humana e a frequência diária de picadas dos vetores garantia uma alta probabilidade de sobrevivência do primeiro sorotipo no caso de não existir a entrada do DENV2, significando que em alguns casos o DENV1 poderia ser extinto naturalmente. Este fato é evidenciado na Figura 6.11, uma vez que não há imunidade cruzada e surtos epidêmicos dos dois sorotipos são independentes um do outro.

6.3 Discussão

A questão da modelagem para vários sorotipos é muito complexa devido à quantidade de fatores a serem considerados. Aqui, apresentamos uma visão geral dos vários cenários produzidos pela introdução de dois sorotipos e analisamos a influência do tempo de imunidade cruzada na implicação ou não da coexistência dos dois sorotipos ou eliminação de um deles pelo outro.

A introdução de dois sorotipos em curtos intervalos de tempo possibilitou uma compreensão inicial e intuitiva da dinâmica de coexistência e dos seus possíveis cenários. Nas apresentações dos cenários de coexistência gerados pelos dois sorotipos, pôde-se observar que o tempo de imunidade cruzada não nulo faz com que um sorotipo freie a transmissão do outro e as curvas epidêmicas relativas a cada sorotipo são divididas em dois surtos seguidos, às vezes com predominância de infectados a um dos sorotipos. À medida que o segundo sorotipo é introduzido com mais tempo de atraso em relação ao primeiro, as curvas epidêmicas relativas aos sorotipos perdem o padrão de subdivisão.

Quanto ao experimento do tempo de imunidade cruzada, este influencia na dinâmica de

co-circulação de dois sorotipos ou eliminação de um deles. Para a imunidade temporária de 6 meses, as chances do primeiro sorotipo eliminar o segundo são maiores nos primeiros 6 meses de intervalo entre as entradas dos sorotipos. À medida que este intervalo aumenta, o quadro se inverte e o segundo sorotipo tende a sobreviver sozinho, significando que dois efeitos competem entre si: a eliminação do primeiro sorotipo com a entrada do segundo ou a extinção natural do primeiro sorotipo. Lembremos que os experimentos foram realizados com parâmetros iniciais escolhidos de forma a garantir uma alta probabilidade do primeiro sorotipo estar circulando ao final de alguns anos. Entretanto, existe uma probabilidade de extinção associada a este evento.

Para os tempos de imunidade cruzada de 3 meses e 1 mês e o caso que considera a imunidade cruzada nula, quando o intervalo de introdução do segundo sorotipo é menor, as chances de coexistência são maiores. À medida que este intervalo aumenta, as chances de coexistência diminuem. Mas, assim como no caso da imunidade temporária de 6 meses, neste ponto dois efeitos concorrem entre si: a eliminação do primeiro sorotipo com a entrada do segundo e a extinção natural do primeiro sorotipo. Os experimentos mostraram que a coexistência de ambos foi possível em todos os casos, sendo maior a probabilidade de coexistência quando os sorotipos são introduzidos em intervalos menores.

Conclusões e Trabalhos Futuros

A dengue é uma doença complexa devido à quantidade de fatores que influenciam a sua dinâmica. Variáveis ambientais, densidade populacional humana, quantidade de vetores, qualidade da educação, precariedade nos sistemas de abastecimento de água e coleta de lixo, hábitos humanos, comportamento dos vetores *Aedes aegypti*, dispersão dos mosquitos, taxa de reprodução e longevidade dos vetores e variedade de sorotipos são alguns dos múltiplos fatores que influenciam a epidemiologia da dengue. Tal complexidade na dinâmica da doença e as interações entre os vetores, os vírus e os hospedeiros humanos tornam o problema atraente para a modelagem matemática.

No nosso trabalho apresentamos um modelo dinâmico espaço-temporal de autômatos celulares que simula a difusão da infecção por dengue em uma comunidade. O modelo de transmissão espacialmente explícita, denominado MTEE, é um modelo estocástico que tem a finalidade de reproduzir o padrão epidemiológico de um bairro denso de uma cidade. Por ser espacialmente explícito, tem a vantagem de poder monitorar individualmente humanos e vetores no espaço e no tempo. Sua característica peculiar é que a mobilidade humana pode ser controlada em níveis de não-homogeneidade, relativos ao porcentual de deslocamentos dirigidos a ambientes comunitários.

O grau de mistura em modelagens com epidemias tem sido estudado [39], inclusive em modelagens com dengue, propostas por Favier et al. [14]. Estes últimos autores apresentaram dois modelos de difusão para a dengue, com o objetivo de analisar a influência do grau de mistura dos humanos na epidemiologia da doença. Em [14], dois tipos de modelos com mistura foram

analisados: (1) o homogêneo, baseado na hipótese de que cada vetor pode picar qualquer hospedeiro humano com igual probabilidade; (2) o heterogêneo, que caracteriza os contatos considerando que diariamente um porcentual aleatório π da população humana visita outras residências, onde participam da interação humano/vetor, enquanto que o porcentual restante $1 - \pi$ tem contatos com os vetores de sua própria residência. Estes autores comparam seus resultados com os dados epidemiológicos de uma ilha e concluem que o modelo baseado na mistura homogênea não é compatível com as características da epidemia da ilha. Já o modelo baseado na mistura heterogênea, considerando duas regiões com graus distintos de mistura, foi suficiente para ajustar à curva epidemiológica dos dados observados. A diferença entre o modelo proposto por Favier et al. e o modelo MTEE, é que aqui consideramos uma heterogeneidade “mais forte” na mistura. A mistura homogênea do modelo de Favier et al. se assemelha a introduzir no MTEE os parâmetros $\rho_{Com} = 0$, $\rho_{mobCom} = 0$ e $\rho_{mob} = 100\%$, significando que não existem ambientes comunitários e que 100% dos indivíduos podem se deslocar diariamente (o “podem” é devido ao porcentual de sintomáticos) e ter contato com qualquer vetor. A mistura heterogênea apresentada em [14] corresponde a introduzir no MTEE os parâmetros $\rho_{Com} = 0$, $\rho_{mobCom} = 0$ e $\rho_{mob} > 0$, significando que diariamente um porcentual aleatório ρ_{mob} dos humanos visita outras residências, onde têm contatos com outros vetores, enquanto que o porcentual restante $1 - \rho_{mob}$ tem contatos com os mosquitos de sua própria residência. Ou seja, na última situação descrita, o ρ_{mob} do MTEE faz o papel do parâmetro π do modelo de Favier et al. Nas nossas simulações, no entanto, ainda consideramos o caso adicional de se ter ambientes comunitários, correspondendo a um porcentual ρ_{Com} dos lotes ocupados por humanos, e um porcentual ρ_{mobCom} das ρ_{mob} pessoas que saem de suas residências e se dirigem a estes ambientes comunitários.

As diferentes situações geradas pela mobilidade humana são apresentadas no Capítulo 3, assim como a influência da taxa de renovação humana, do índice de infestação predial, da densidade vetorial e da maneira como os mosquitos selecionam os seus alvos na epidemiologia da doença. Apesar de só termos realizado simulações considerando apenas uma configuração de escolha do alvo dos vetores, o modelo permite que outras configurações sejam usadas, inclusive podendo aumentar o alcance do vôo dos mosquitos. O MTEE também permite a visualização da difusão da doença tanto para os humanos quanto para os vetores. Também neste capítulo verificamos os padrões epidemiológicos SIR e SI para humanos e mosquitos respectivamente e observamos que é possível repetir qualitativamente o padrão periódico das epidemias observado em países da região Sudeste da Ásia [28].

No decorrer do texto, trabalhamos com três problemas diferentes. No primeiro, utilizamos o modelo como forma de validação e comparação de diferentes estimativas para o número reprodutivo básico R_0 , como também fizemos uma análise de sensibilidade do R_0 em função do índice de infestação predial, da frequência de picadas dos vetores, da densidade vetorial e da taxa de mobilidade a ambientes comunitários. Utilizamos a definição probabilística do número reprodutivo básico apresentada por Diekmann e Heesterbeek [99] como o valor real do R_0 nas simulações e comparamos com quatro estimativas diferentes, baseadas nos trabalhos de Esteva e Vargas [75], Marques et al. [16], Massad et al. [34] e Favier et al. [15]. Chamamos

estas estimativas de $R_{0_{det}}$, $R_{0_{Mq}}$, $R_{0_{Ms}}$ e $R_{0_{Fv}}$, respectivamente. A primeira delas é uma expressão determinística e mostramos que ela pode ser reescrita em termos da infestação predial e da densidade média de mosquitos por pessoa. As três últimas são baseadas na taxa de crescimento inicial da curva epidêmica e são obtidas diretamente dos dados epidemiológicos. O que observamos com as simulações é que existem diferenças nos resultados das estimativas, sendo que as estimativas $R_{0_{det}}$ e $R_{0_{Fv}}$ se aproximaram melhor do valor do R_0 para as epidemias geradas pelo MTEE. No entanto, para o IIP e para a taxa de picadas dos mosquitos, foi observado que existiam valores críticos destes parâmetros os quais o verdadeiro R_0 crescia bruscamente, enquanto que o $R_{0_{Fv}}$ só apresentou a sensibilidade abrupta a um valor crítico, relativo à taxa de picadas dos vetores, e ainda assim com retardo em relação ao valor crítico do verdadeiro R_0 . Já o $R_{0_{det}}$ não apresentou sensibilidade a nenhum valor crítico, no entanto apresentou uma conduta bastante interessante: se comportou praticamente como um cota superior para os outros R_0 's com relação à variação dos parâmetros avaliados, à exceção da frequência de picadas dos vetores. Em linhas gerais, para populações homogeneamente distribuídas, o $R_{0_{det}}$ mostrou-se muito bom. E as estimativas $R_{0_{Mq}}$ e $R_{0_{Ms}}$ apresentaram pouquíssima sensibilidade com relação à variação dos parâmetros avaliados, o que não é de espantar, pois estas estimativas seguiram uma linha de evolução onde $R_{0_{Ms}}$ é escrita em termos de $R_{0_{Mq}}$ e $R_{0_{Fv}}$ é escrita em termos de $R_{0_{Ms}}$. Ou seja, os modelos seguiram uma evolução até se chegar em $R_{0_{Fv}}$. Esta última, inclusive, apresenta um termo exponencial adicional que as outras não apresentam e que é determinante. Os resultados apresentaram várias diferenças nas estimativas do número reprodutivo básico com relação ao verdadeiro valor do R_0 das simulações. Com base nestes resultados, o presente trabalho sugere que mais pesquisas sejam realizadas com a finalidade de se encontrar uma expressão que represente melhor o R_0 para a dengue e que possa ser usada na prática com grande confiabilidade, uma vez que a definição para o R_0 apresentada em [99] não pode ser aplicada no campo para se estimar o número reprodutivo básico.

A segunda questão analisada no modelo foi a da continuidade da transmissão viral entre períodos epidêmicos sucessivos. Este tema é de grande interesse, uma vez que existem muitas cidades endêmicas no planeta. Sabe-se, por exemplo, que os índices de infestação predial considerados compatíveis com a eliminação da transmissão viral devem ser zero ou muito próximos a zero [22, 90]. No entanto, na prática tem sido constatada a transmissão viral mesmo a IIPs muito próximos de zero [91, 74]. O grande problema, na verdade, está relacionado à metodologia inadequada do cálculo do IIP [55] e enquanto essa questão não é resolvida, valores bastante subestimados do IIP têm sido divulgados [78], camuflando, assim, a real situação da dengue. Aqui no modelo, analisamos a influência individual de parâmetros como o tamanho da população humana, a taxa de renovação humana, o índice de infestação predial, a densidade vetorial e a frequência de picadas dos vetores na manutenção da circulação viral por 7 anos seguidos. Com as simulações, o modelo MTEE mostrou que a transmissão viral por longo tempo é possível, mesmo com pequenas taxas de renovação humana, baixa infestação de mosquitos (em torno de 20%), baixa densidade de vetores por pessoa e pequenas populações humanas (com aproximadamente 4.000 pessoas), embora a uma probabilidade muito pequena. Na verdade, estes parâmetros avaliados são muito importantes na manutenção da transmissão viral e o modelo também mostrou que para garantir uma alta chance de sustentação do vírus circulando por mais

de 7 anos numa população pequena que não interage com outras populações, são necessários uma alta infestação predial (acima de 70%) e uma densidade média de até 2 vetores por pessoa. O primeiro resultado está de acordo com os resultados encontrados por Newton e Reiter em seu modelo para a transmissão da dengue [36]. Os resultados sugerem que estratégias melhores para a obtenção do IIP sejam implementadas para garantir um aperfeiçoamento na vigilância entomológica e desta maneira, aprimorar as ações de controle do *Aedes aegypti*.

O terceiro e último problema analisado nesta tese foi o da circulação/co-circulação de mais de um sorotipo numa região. Os fatores envolvidos nesta questão são muitos e alguns deles ainda geram controvérsias. Por exemplo, com relação ao problema da circulação de mais de um sorotipo, estão associados o risco de contrair FHD (hipótese do aumento da resposta imunológica na presença de um segundo sorotipo e a virulência das cepas virais), as chances de se ter uma imunidade parcial e temporária com relação ao segundo sorotipo se este for introduzido logo após o primeiro (teoria da imunidade cruzada), a possibilidade de humanos e vetores hospedarem mais de um sorotipo simultaneamente, a competição entre os sorotipos no interior dos vetores e dos humanos, a imunidade da população e possivelmente outros fatores. Dada a complexidade dos fatores envolvidos na circulação de mais de um sorotipo, como um primeiro modelo, realizamos simulações desconsiderando fatores como virulência, morte por FHD e competição entre sorotipos distintos. O que analisamos aqui foi a influência do tempo de imunidade cruzada na circulação/co-circulação de dois sorotipos. Realizamos experimentos considerando que os dois sorotipos possuem as mesmas características e introduzimos o segundo sorotipo simultaneamente com o primeiro sorotipo e depois aumentando o intervalo de tempo entre a introdução dos dois sorotipos até atingir 23 meses de intervalo. Aqui consideramos quatro casos: sem imunidade cruzada, com imunidade cruzada de 1 mês, 3 meses e 6 meses. Introduzindo o segundo sorotipo a intervalos de tempo cada vez maiores com relação à entrada do primeiro sorotipo, e variando os tempos de imunidade cruzada, chegamos que a imunidade cruzada tem influência na eliminação do segundo sorotipo, principalmente se este for introduzido a poucos meses de diferença do primeiro. À medida que o intervalo entre a introdução dos sorotipos aumenta, dois efeitos competem entre si: o segundo sorotipo elimina o primeiro ou o primeiro sorotipo se extingue naturalmente. Em qualquer época de introdução do segundo sorotipo e para qualquer configuração de imunidade cruzada, no entanto, houve uma probabilidade positiva, e às vezes até grande, da co-circulação de ambos os sorotipos. Esta probabilidade de co-circulação diminuiu na razão inversa do aumento do intervalo entre a introdução dos dois sorotipos.

Este foi o trabalho desta tese. Algumas questões foram analisadas, entretanto, muitas questões ainda ficaram em aberto, pois muitos e variados são os temas a se trabalhar. A seguir iremos listar algumas possibilidades para trabalhos futuros dentro do enfoque da modelagem dinâmica.

Com relação ao tema vários sorotipos, muitas questões podem ser trabalhadas, à medida em que se aumenta a complexidade do problema. A primeira questão a ser testada seria a hipótese da imunidade cruzada, ainda dentro dos padrões do modelo, considerando que inicial-

mente existe uma situação de estado endêmico do primeiro sorotipo. Ou seja, a configuração inicial dos autômatos dos humanos e mosquitos seria correspondente a uma situação de estado endêmico para o primeiro sorotipo. A partir desta configuração inicial, se introduziria um segundo sorotipo, e se consideraria a influência dos vários tempos de imunidade cruzada na coexistência dos sorotipos ou eliminação de um deles. Após esse experimento, o grau de complexidade dentro do problema poderia ser acrescido. Por exemplo, poderia ser considerado que probabilidades de transmissão diferentes estariam associadas a sorotipos distintos, inclusive no momento da inoculação simultânea dos dois sorotipos. Após isso, situações com três ou quatro sorotipos seriam modeladas, analisando-se possíveis configurações e cenários distintos para a epidemiologia da doença. Na verdade, o modelo MTEE como está implementado atualmente já suporta a possibilidade de modelar a difusão concomitante de quatro sorotipos.

Também no modelo MTEE poderiam ser considerados futuramente fatores como as variações sazonais na quantidade dos vetores devido aos fatores ambientais (via uma função periódica que controlasse a quantidade dos vetores no tempo), a transmissão vertical em vetores (por uma taxa de reposição de mosquitos infectados), a estruturação dos humanos por idade, os vários estágios dos vetores (considerando locais como focos e taxa de produção de novos vetores), a aplicação das técnicas de controle nos vetores como inundação por ovitrampas e aplicação de larvicidas/inseticidas (via uma taxa de eficácia na diminuição da quantidade de vetores), grandes densidades populacionais referentes aos edifícios das cidades (a probabilidade de se ter vetores nos edifícios diminuiria na razão inversa da altura do andar) e o comportamento dos humanos com relação ao armazenamento de água e a coleta de lixo (significa aumentar os focos dos vetores ou de larvas dos vetores).

Um projeto mais ambicioso a ser implementado como perspectiva futura seria expandir o modelo MTEE para uma modelagem dinâmica com todas as variáveis mencionadas acima, considerando vários bairros e interações entre eles, e sendo cada bairro um autômato celular com características particulares. Além disso, consideraria-se múltiplas escalas. Modelagens multi-escalas têm sido utilizadas para representar sistemas sócio-ambientais [41]. Este modelo seria composto de duas escalas: a macro-escala e a micro-escala. Na macro-escala estariam (1) as variáveis meteorológicas; (2) serviços como coleta de lixo e abastecimento de água; (3) variáveis sociais como densidade populacional, nascimentos, mortes, etc; (4) variáveis que indicam o nível econômico das comunidades; e (5) variáveis relativas às medidas de controle. Na micro-escala estariam os vários autômatos celulares integrados entre si e com regras locais, porém obedecendo as prioridades das regras geradas pela macro-escala. Integrando esses fatores, estariam as informações dos bancos de dados disponíveis, como IBGE, dados de notificações (para comparar), os dados de sistemas GIS¹, dados meteorológicos, etc. Seria uma integração dos parâmetros reais com o virtual e possibilitaria uma visão mais completa dos múltiplos e possíveis cenários.

Como pode-se ver, muito há que se fazer na modelagem dinâmica espaço-temporal para a dengue e todas as questões não trabalhadas ficam como sugestão para os trabalhos futuros.

¹Geographic Information System.

Com tantos fatores a serem introduzidos e tantos questionamentos a serem respondidos, a difusão da dengue e seus fatores influenciadores ainda continuam sendo muito atraentes na área de modelagem.

Referências Bibliográficas

- [1] Distribuição de casos de dengue notificados, Estado do Rio de Janeiro de 1986 a 2008. Secretaria da Saúde do Rio de Janeiro, <http://saude.rj.br>, acessado em 15 de Setembro de 2008.
- [2] *Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control*. Publicación Científica, 548. Organización Panamericana de la Salud, Washington - DC, 1995. <http://www.paho.org/spanish/hcp/hct/vbd/arias-dengue.htm>.
- [3] *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. World Health Organization, Geneva, 2nd edition, 1997. <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue>.
- [4] Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF) in the Americas, by country, 2008. <http://www.paho.org/English/ad/dpc/cd/dengue.htm>.
- [5] Frery A and Cribari-Neto F. *Elementos de Estatística Computacional Usando Plataformas de Software Livre/Gratuito*. IMPA, Rio de Janeiro, 2005.
- [6] Ramani A, Carstea AS, Willox R, and Grammaticos B. Oscillating epidemics: a discrete-time model. *Physica A*, 333:278–292, 2004.
- [7] Gomes AC. Medidas dos níveis de infestação urbana para *Aedes (Stegomyia) aegypti* e *Aedes (Stegomyia) albopictus* em programa de vigilância entomológica. *Informe Epidemiológico do SUS*, 7(3):49–57, 1998.
- [8] Gomes AC, Sciavico CJS, and Eiras AE. Periodicidade de oviposição de fêmeas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762)(Diptera: Culicidae) em laboratório e campo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(4):327–332, 2006.

- [9] Carbajo AE, Curto SI, and Schweigmann NJ. Spatial distribution pattern of oviposition in the mosquito *Aedes aegypti* in relation to urbanization in Buenos Aires: southern fringe bionomics of an introduced vector. *Medical and Veterinary Entomology*, 20:209–218, 2006.
- [10] Toledo ALA, Escosteguy CC, Medronho RA, and Andrade FC. Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(5):933–940, 2006.
- [11] Fundação Nacional de Saúde and Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Controle da Dengue*. Ministério da Saúde, Brasília, 2002. <http://portal.saude.gov.br/saude>.
- [12] Organização Pan-Americana de Saúde. Dengue in the americas: 2007. *Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Region of the Americas*, 4(8), 2007. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/eid-eer-2007-09-26.htm>.
- [13] Beauchemin C, Samuel J, and Tuszynski J. A simple cellular automaton model for influenza A viral infectious. *Journal of Theoretical Biology*, 232:223–234, 2005.
- [14] Favier C, Schmit D, Müller-Graf CDM, Cazelles B, Degallier N, Mondet B, and Dubois MA. Influence of spatial heterogeneity on a emerging infectious disease: the case of dengue epidemics. *Proceedings of the Royal Society B*, 272:1171–1177, 2005.
- [15] Favier C, Degallier N, Rosa-Freitas MG, Boulanger JP, Costa-Lima JR, Luitgards-Moura JF, Menkes CE, Mondet B, Oliveira C, Weimann ETS, and Tsouris P. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. *Tropical Medicine and International Health*, 11(3):332–340, 2006.
- [16] Marques CA, Forattini OP, and Massad E. The basic reproduction number for dengue fever in São Paulo State, Brazil: 1990-1991 epidemic. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88:58–59, 1994.
- [17] Bosio CF, Tomas RE, Grimstad PR, and Raí KS. Variation in the efficiency of vertical transmission of Dengue-1 virus by strains *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 29(6):985–989, 1992.
- [18] Kow CY, Koon LL, and Yin PF. Detection of dengue viruses in field caught male *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Singapore by type-specific PCR. *Journal of Medical Entomology*, 38(4):475–479, 2001.
- [19] Focks DA, Daniels E, Haile DG, and Keesling JE. A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation and samples of simulation. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53(5):489–506, 1995.
- [20] Ministério da Saúde. *A Sociedade contra a Dengue*. Ministério da Saúde, Brasília, 2002. <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes>.

- [21] Keenan DC and O'Brien MJ. Competition, collusion and chaos. *Journal of Economic Dynamics and Control*, 17:327–353, 1993.
- [22] Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Ministério da Saúde, Brasília, 6^a edition, 2005. www.saude.gov.br/bsv.
- [23] Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe epidemiológico da dengue, Janeiro a Novembro de 2007. Ministério da Saúde, <http://portal.saude.gov.br/saude>, 2007.
- [24] Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe epidemiológico da dengue, Janeiro a Abril de 2008. Ministério da Saúde, <http://portal.saude.gov.br/saude>, acessado em 15 de Setembro de 2008, 2008.
- [25] Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(3):480–496, 1998.
- [26] Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *TRENDS in Microbiology*, 10(2):100–103, 2002.
- [27] Gubler DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 27:319–330, 2004.
- [28] Gubler DJ. Cities spawn epidemic dengue viruses. *Nature Medicine*, 10(2):129–130, 2004.
- [29] Gubler DJ, Kuno G, Sather GE, and Waterman SH. A case of natural concurrent human infection with two dengue viruses. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 34(1):170–173, 1985.
- [30] Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, Yap W, Nasci R, and Patz JA. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector and rodent-borne diseases. *Environmental Health Perspectives*, 109(supplement 2):223–233., 2001.
- [31] Canyon DV, Hii JLK, and Muller R. The frequency of host biting and its effect on oviposition and survival in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Bulletin of Entomological Research*, 89:35–39, 1999.
- [32] Ahmed E and Elgazzar AS. On some applications of cellular automata. *Physica A*, 296:529–538, 2001.
- [33] Ahmed E and Agiza HN. On modelling epidemics including latency, incubation and variable susceptibility. *Physica A*, 253:247–352, 1998.
- [34] Massad E, Coutinho FAB, Burattini MN, and Lopez LF. The risk of yellow fever in a dengue-infested area. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95:370–374, 2001.

- [35] Massad E, Burattini MN, Coutinho FAB, and Lopez LF. Dengue and the risk of urban yellow fever reintroduction in São Paulo State, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 37(4):477–484, 2003.
- [36] Newton EAC and Reiter P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of the ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 47(6):709–720, 1992.
- [37] Barata EAF, Costa AI, et al. População de *Aedes aegypti* (L.) em área endêmica de dengue, Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 35(3):237–242, 2001.
- [38] Lima EB. Modelos microscópicos para simulação do tráfego baseados em autômatos celulares. Master's thesis, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007.
- [39] Ball F and Neal P. A general model for stochastic SIR epidemics with two levels of mixing. *Mathematical Biosciences*, 180:73–102, 2002.
- [40] Pimenta Júnior FG. Desenvolvimento e validação de um instrumento para avaliar o Programa Nacional de Controle da Dengue no âmbito municipal. Master's thesis, Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.
- [41] Engelen G, White R, Uljee I, and Drazan P. Using cellular automata for integrated modelling of socio-environmental systems. *Environmental Monitoring and Assessment*, 34:203–214, 1995.
- [42] Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiologic Reviews*, 17(2):321–335, 1995.
- [43] Kuno G, Gubler DJ, and Oliver A. Use of 'original antigenic sin theory to determine the serotypes of previous dengue infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87:103–105, 1993.
- [44] MacDonald G. The analysis of equilibrium in malaria. *Tropical Diseases Bulletin*, 49:813–828, 1952.
- [45] Rousseau G, Giorgini G, Livi R, and Chaté H. Dynamical phases in a cellular automaton model for epidemic propagation. *Physica D*, 103:554–563, 1997.
- [46] Sirakoulis GC, Karafyllidis I, and Thanailakis A. A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling*, 133:209–223, 2000.
- [47] Baltzer H, Braun WP, and Kohler W. Cellular automata model for vegetable dynamics. *Ecological Modelling*, 107:113–125, 1998.
- [48] Fuks H and Lawniczak AT. Individual-based lattice model for spatial spread of epidemics. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, 6:191–200, 2001.

- [49] Nishiura H. Mathematical and statistical analyses of the spread of dengue. *Dengue Bulletin*, 30:51–67, 2006.
- [50] Silva HHG and Silva IG. Influência do período de quiscência dos ovos sobre o ciclo de vida de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762)(Diptera Culicidae) em condições de laboratório. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32(4):349–355, 1999.
- [51] Duarte HHP and França EB. Qualidade dos dados de vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Revista de Saúde Pública*, 40(1):134–142, 2006.
- [52] Yang HM and Ferreira CP. Assessing the effects of vector control on dengue transmission. *Applied Mathematics and Computation*, 198:401413, 2008.
- [53] Braga IA and Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 16(2):113–118, 2007.
- [54] Braga IA and Valle D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 16(4):279–293, 2007.
- [55] Braga IA and Valle D. *Aedes aegypti*: vigilância, monitoramento da resistência e alternativas de controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 16(4):295–302, 2007.
- [56] Aaskov J, Buzacott K, Thu HM, Lowry K, and Holmes EC. Long-term transmission of defective RNA viruses in humans and *Aedes* mosquitoes. *Science*, 311(5758):236–238, 2006.
- [57] Heukelbach J, Oliveira FAZ, Kerr-Pontes LRS, and Feldmeier H. Risk factors associated with an outbreak of dengue fever in a favela in Fortaleza, north-east Brazil. *Tropical Medicine and International Health*, 6(8):635–642, 2001.
- [58] Hombach J. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 21(4):254–260, 2007.
- [59] Satsuma J, Willox R, Ramani A, Grammaticos B, and Carstea AS. Extending the SIR epidemic model. *Physica A*, 336:369–375, 2004.
- [60] Patz JA, Campbell-Lendrum D, Holloway T, and Foley JA. Impact of regional climate change on human health. *Nature*, 438:310–317, 2005.
- [61] Lazcano JAB, Marquetti MC, Portillo R, Rodríguez MM, Suárez S, and Leyva M. Factores ecológicos asociados con la presencia de larvas de *Aedes aegypti* em zonas de alta infestación del municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 19(6):379–384, 2006.
- [62] Rigau-Phex JG, Gubler DJ, Vorndam AW, and Clark GG. Dengue: A literature review and case study of travelers from the United States. *Journal of Travel Medicine*, 4:65–71, 1997.

- [63] Beuchat JL and Haenni JO. Von Neumann's 29-state cellular automaton: a hardware implementation. *IEEE Transactions on Education*, 43(3):300–308, 2000.
- [64] Heffernan JM, Smith RJ, and Wahl LM. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface*, 2:281–293, 2005.
- [65] Siqueira JB Jr, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio ACR, and Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil 1981-2002. *Emerging Infectious Diseases*, 11:48–53, 2005.
- [66] Koopman JS, Prevots DR, Vaca Martin MA, Gomez Dantes H, Zarate Aquino ML, Longini IM Jr, and Sepulveda Amor J. Determinants and predictors of dengue infection in Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 133(11):1168–1178, 1991.
- [67] Neumann JV and Burks AW. *The Theory of Self-Reproducing Automata*. University of Illinois Press, Urbana, 1966.
- [68] Dietz K. *Epidemiology* (ed. D. Ludwig & K. L. Cooke). SIAM, Philadelphia, 1975.
- [69] Lichtenegger K. Stochastic cellular automata models in disease spreading and ecology. Master's thesis, Faculty of Science, Karl-Franzens Universität Graz, 2005.
- [70] Morita K and Ueno S. Parallel generation and parsing of array languages using reversible cellular automata. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, 8:543–561, 1994.
- [71] Marzochi KBF. Dengue endêmico: o desafio das estratégias de vigilância. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(5):413–415, 2004.
- [72] Joon KC, Chin TL, Kwee BN, Jason MHL, George R, and Sai KL. Vertical transmission of dengue. *Clinical Infectious Diseases*, 25:1374–1377, 1997.
- [73] Pepin KM, Lambeth K, and Hanley KA. Asymmetric competitive suppression between strains of dengue virus. *BMC Microbiology*, 8(28):1471–2180, 2008.
- [74] Goh KT. Changing epidemiology of dengue in Singapore. *The Lancet*, 346:1098–1099, 1995.
- [75] Esteva L and Vargas C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical Biosciences*, 150:131–151, 1998.
- [76] Esteva L and Vargas C. A model for dengue disease with variable human population. *Journal of Mathematical Biology*, 38:220–240, 1999.
- [77] Kaliban L, Velayutham T, Sundaram B, Tewari SC, Natarajan A, Rathnasamy R, and Satyanarayana K. Field- and laboratory-based active dengue surveillance in Chennai, Tamil Nadu, India: Observations before and during the 2001 dengue epidemic. *American Journal of Infection Control*, 32(7):391–396, 2004.

- [78] Regis L, Monteiro AM, Melo-Santos MAV, Silveira JC, Furtado AF, Acioli RV, Santos GM, Nakazawa M, Carvalho MS, Ribeiro PJ, and Souza WV. Developing new approaches for detecting and preventing *Aedes aegypti* population outbreaks: basis for surveillance, alert and control system. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(1):50–59, 2008.
- [79] Valdés L, Guzmán MG, Kourí G, Delgado J, Carbonell I Cabrera MV, Rsario D, and Vázquez S. La epidemiología del dengue y del dengue hemorrágico en Santiago de Cuba, 1997. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 6(1):16–25, 1999.
- [80] Souza LJ. *Dengue - diagnóstico, tratamento e prevenção*. Editora Rubio Ltda, Rio de Janeiro, 2007.
- [81] Alvarez M, Rodriguez-Roche R, Bernardo L, Vázquez S, Morier L, Gonzalez D, Castro O, Kouri G, Halstead SB, and Guzman MG. Dengue hemorrhagic fever caused by sequential dengue 1-3 virus infections over a long time interval: Havana epidemic, 2001-2002. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 75(6):1113–1117, 2006.
- [82] Trpis M and Hausermann W. Dispersal and other population parameters of *Aedes aegypti* in an african village and their possible significance in epidemiology or vector-borne diseases. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 35(6):1263–1279, 1986.
- [83] Fuentes MA and Kuperman MN. Cellular automata and epidemiological models with spatial dependence. *Physica A*, 267:471–486, 1999.
- [84] Lorono-Pino MA, Cropp CB, Farfan JA, Vorndam AV, Rodriguez-Angulo EM, Rosado-Paredes EP, Flores-Flores LF, Beaty BJ, and Gubler DJ. Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotypes. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(5):725–730, 1999.
- [85] Nowak MA and May RM. Evolutionary games and spatial chaos. *Nature*, 359:826–829, 1992.
- [86] Guzmán MG and Kourí G. Dengue: an update. *The Lancet Infectious Diseases*, 2:33–42, 2002.
- [87] Guzmán MG, Kourí G, and Bravo JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2: an integral analysis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81:821–823, 1987.
- [88] Rosa-Freitas MG, Schreiber KV, Tsouris P, Weimann ETS, and Luitgards-Moura JF. Associations between dengue and combinations of weather factors in a city in the Brazilian Amazon. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 20(4):256–267, 2006.
- [89] Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, and Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cadernos de Saúde Pública*, 21(5):1307–1315, 2005.

- [90] Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, and Barreto FR. Epidemiologia do dengue em Salvador-Bahia, 1995-1999. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 34(3):269–274, 2001.
- [91] Teixeira MG, Barreto ML, Costa MCN, Ferreira LDA, Vasconcelos PFC, and Cairncross S. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Tropical Medicine and International Health*, 7(9):757–762, 2002.
- [92] Teixeira MG, Barreto ML, and Guerra Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. *Informe Epidemiológico do SUS*, 8(4):5–33, 1999.
- [93] Kutner MH, Nachtsheim CJ, Neter J, and Li W. *Applied Linear Statistical Models*. McGraw-Hill/Irwin, Boston, 5th edition, 2004.
- [94] Passos MNP, Santos LMJG, , Pereira MRR, Casali CG, Fortes BPMD, Valencia LIO, Alexandre AJ, and Medronho RA. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(4):293–295, 2004.
- [95] Spiegel MR. *Estatística - Coleção Schaum*. Ao Livro Técnico S.A., Rio de Janeiro, 1968. Traduzido por Pedro Constantino.
- [96] Aguiar MS. *Modelos Matemáticos baseados em autômatos celulares para Geoprocessamento*. SBMAC, São Carlos - SP, 2004. Da série Notas em Matemática Aplicada, volume 10. www.sbmac.org.br/notas.php.
- [97] Madeira NG, Macharelli CA, Pedras JF, and Delfino MCN. Education in primary school as a strategy to control dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(3):221–226, 2002.
- [98] Ferguson NM, Donnelly CA, and Anderson RM. Transmission dynamics and epidemiology of dengue: insights from age-stratified sero-prevalence surveys. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 354:757–768, 1999.
- [99] Diekmann O and Heesterbeek JAP. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis, and Interpretation*. John Wiley & Sons Ltd, England, 2000.
- [100] Sarkar P. A brief history of cellular automata. *ACM Computing Surveys*, 32(1):80–107, 2000.
- [101] Vasconcelos PFC, Lima JWO, Rosa APAT, Timbó MJ, Rosa EST, Lima HR, Rodrigues SG, and Rosa JFST. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soropidemiológico aleatório. *Revista de Saúde Pública*, 32(5):447–454, 1999.

- [102] Vasconcelos PFC, Lima JWO, Raposo ML, Rodrigues SG, Rosa JFST, Amorim SMC, Rosa EST, Moura CMP, Fonseca N, and Rosa APAT. Inquérito soro-epidemiológico na Ilha de São Luís durante a epidemia de dengue no Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32(2):171–179, 1999.
- [103] Corrêa PHL and França E. Dengue hemorrágica em unidade de referência como indicador de sub-registro de casos no Município de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Brasil, 1998. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 16(3):175–184, 2007.
- [104] Tauil PL. Urbanização e ecologia do dengue. *Cadernos de Saúde Pública*, 17(Suplemento):99–102, 2001.
- [105] Tauil PL. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(3):867–871, 2002.
- [106] Tauil PL. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(3):275–277, 2006.
- [107] Luz PM, Codeço CT, Massad E, and Struchiner CJ. Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 98(7):871–878, 2003.
- [108] Rico-Hesse R. Dengue virus evolution and virulence models. *Clinical Infectious Diseases*, 44(11):1462–1466, 2007.
- [109] Willox R, Grammaticos B, and Carstea AS. Epidemic dynamics: discrete-time and cellular automaton models. *Physica A*, 328:13–22, 2003.
- [110] De Boer RJ and Hogeweg P. Growth and recruitment in the immune network, in A. F. Perelson and G. Weisbuch. *Theoretical and Experimental Insights into Immunology*, 66:223–247, 1992.
- [111] Pontes RJS and Ruffino-Netto A. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. *Revista de Saúde Pública*, 28(3):218–227, 1994.
- [112] Anderson RM and May RM. *Infectious Diseases on Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford, 1991.
- [113] Nogueira RMR, Miagostovich MP, Cunha RV, Zagne SMO, Gomes FP, Nicol AF, Coelho JCO, and Schatzmayr HG. Fatal primary dengue infections in Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93:418, 1999.
- [114] Cunha RV, Dias M, Nogueira RMR, Chagas N, Miagostovich MP, and Schatzmayr HG. Secondary dengue infection in schoolchildren in a dengue endemic area in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 37(6):517–521, 1995.

- [115] Anantapreecha S, Chanama S, A-Nuegoonpipat A, Naemkhunthot S, SA-NGasang A, Sawanpanyalert P, and Kurane I. Serological and virological features of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Thailand from 1999 to 2002. *Epidemiology and Infection*, 133:503–507, 2005.
- [116] Nandi S, Kar BK, and Pal Chaudhuri P. Theory and application of cellular automata in cryptography. *IEEE Transactions on Computers*, 43(12):1346–1357, 1994.
- [117] Promprou S, Jaroensutasinee M, and Jaroensutasinee K. Climatic factors affecting dengue haemorrhagic fever incidence in Southern Thailand. *Dengue Bulletin*, 29:41–48, 2005.
- [118] Tong S, Gerebr R, Wolff R, and Verrall K. Population health, environment and economic development. *Global Change & Human Health*, 3(1):36–41, 2002.
- [119] White SA, Martín del Rey A, and Sánchez RG. Modeling epidemics using cellular automata. *Applied Mathematics and Computation*, 186:193–202, 2007.
- [120] Halstead SB. Dengue virus-mosquito interactions. *Annual Review of Entomology*, 53:273–291, 2008.
- [121] Tewari SC, Thenmozhi V, et al. Dengue vector prevalence and virus infection in a rural area in south India. *Tropical Medicine and International Health*, 9(4):499–507, 2004.
- [122] Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, and Murphy BR. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nature Reviews Microbiology*, 5:518–528, 2007.
- [123] Jetten TH and Focks DA. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57(3):285–297, 1997.
- [124] Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinosa A, Felices V, Caceda R, Bautista CT, Montoya Y, Douglas S, and Russell KL. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*, 360:310–312, 2002.
- [125] Watson TM and Kay BH. Vector competence of *Aedes notoscriptus* (Diptera: Culicidae) for Barmah Forest virus and of this species and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) for dengue 1-4 viruses in Queensland, Australia. *Journal of Medical Entomology*, 36:508–514, 1999.
- [126] Lima-Camara TN, Honório NA, and Oliveira RL. Frequência e distribuição espacial de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) no Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(10):2079–2084, 2006.
- [127] Camara TNL et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40(2):192–196, 2007.

- [128] Scott TW, Amerasinghe PH, Morrison AC, Lorenz LH, Clark GG, Strickman D, Kit-tayapong P, and Edwan JD. Longitudinal studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: blood feeding frequency. *Journal of Medical Entomology*, 37(1):89–101, 2000.
- [129] Thavara U, Siriyasatien P, Tawatsin A, Asavadachanukorn P, Anantapreecha S, Wong-wanich R, and Mulla MS. Double infection of heteroserotypes of dengue viruses in field populations of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and serological features of dengue viruses found in patients in southern Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health*, 37(3):468–476, 2006.
- [130] Joshi V, Singhi M, and Chaudhary RC. Transovarial transmission of dengue 3 virus by *Aedes aegypti*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90:643–644, 1996.
- [131] Thenmozhi V, Tewari SC, Manavalan R, Balasubramanian A, and Gajanana A. Natural vertical transmission of dengue viruses in *Aedes aegypti* in southern India. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94:507, 2000.
- [132] Alves VLF. Otimização de teste diagnóstico molecular e análise da variabilidade genética dos diferentes sorotipos do vírus dengue baseado na técnica proposta por Lanciotti (1992). Master's thesis, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães CPqAM, Recife, 2005.
- [133] Martens WJM, Jetten TH, and Focks DA. Sensitivity of malaria, schistosomiasis and dengue to global warming. *Climatic Change*, 35:145–146, 1997.
- [134] Wang WK, Chao DY, Lin SR, King CC, and Chang SC. Concurrent infections by two dengue virus serotypes among dengue patients in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 36(2):89–95, 2003.
- [135] Nagao Y, Thavara U, Chitnumsup P, Tawatsin A, Chansang C, and Campbell-Lendrum D. Climatic and social risk factors for *Aedes* infestation in Rural Thailand. *Tropical Medicine and International Health*, 8(7):650–659, 2003.
- [136] Oono Y and Yeung C. A cell dynamical system model of chemical turbulence. *Journal of Statistical Physics*, 48(3-4):593–644, 1987.