

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica  
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA APLICADA

# Modelos Matemáticos de Epidemiologia com Vetores: Simulação da Propagação Urbana e Geográfica da Dengue

Tese de Doutorado

Lucy Tiemi Takahashi

Prof. Dr. Wilson Castro Ferreira Jr.  
Orientador

IMECC - UNICAMP  
Junho de 2004

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

# Modelos Matemáticos de Epidemiologia com Vetores: Simulação da Propagação Urbana e Geográfica da Dengue

Este exemplar corresponde à redação final da tese devidamente corrigida e defendida por Lucy Tiemi Takahashi e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 17 de Junho de 2004



Prof. Dr. Wilson Castro Ferreira Jr.

Orientador

## Banca Examinadora

Prof. Dr. Wilson Castro Ferreira Júnior  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Silvia Martorano Raimundo  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Sidinéia Barrozo  
Prof. Dr. Petronio Pulino  
Prof. Dr. Hyun Mo Yang

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Matemática Aplicada.

910474016

UNIDADE	/9C
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	T139m
V	EX
TOMBO, BCI	59796
PROC.	6.117-09
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	11,00
DATA	
Nº CPD	

Bib Id 322018

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Takahashi, Lucy Tiemi

T139m Modelos matemáticos de epidemiologia com vetores: simulação da propagação urbana e geográfica da dengue / Lucy Tiemi Takahashi -- Campinas, [S.P. :s.n.], 2004.

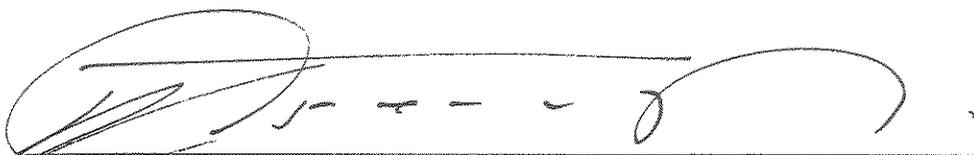
Orientador : Wilson Castro Ferreira Júnior

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Dengue. 2. Aedes aegypti. 3. Equações diferenciais parciais. 4. Sistemas dinâmicos. 5. Propagação de ondas. I. Ferreira Júnior, Wilson Castro. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

**Tese de Doutorado defendida em 17 de junho de 2004**

**e aprovada pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.**



**Prof(a). Dr(a). WILSON CASTRO FERREIRA JÚNIOR**



**Prof(a). Dr(a). SILVIA MARTORANO RAIMUNDO**



**Prof(a). Dr(a). SIDINEIA BARROZO**



**Prof(a). Dr(a). PETRONIO PULINO**



**Prof(a). Dr(a). HYUN MO YANG**

*“There are truths on one side of the Pyrenees  
which are falsehoods on the other.”*

*Blaise Pascal*

*À minha família, dedico.*

# Agradecimentos

## *Agradeço:*

- Ao Laercio pela força, companherismo e carinho.
- Ao meu orientador Prof. Dr. Wilson Castro Ferreira Jr., que me dedicou parte de seu precioso tempo além de dizer as coisas certas, em momentos oportunos.
- Ao Benaia e Norberto pelas inúmeras horas de estudo e ao Luis Alberto (Akiles) pelo suporte computacional além das discussões. Agradeço, acima de tudo, ao destino que me presenteou com três amigos.
- Ao Grupo de Pesquisa do CNPq - Epidemiologia e Fisiologia Matemáticas, pela troca de conhecimentos e contribuição no aperfeiçoamento deste trabalho.
- Aos pesquisadores da SUCEN de Marília-SP em destaque a pesquisadora Maria de Lourdes da Graça Macoris e ao CVE que mui gentilmente nos forneceram os parâmetros biológicos do *Aedes aegypti* e os mapas da propagação do mosquito e da dengue no Estado de São Paulo.
- À CAPES/PICDT-UFV pelo suporte financeiro.
- Ao Departamento de Matemática da Universidade Federal de Viçosa, pelo apoio.
- Aos funcionários do IMECC, em especial Cidinha, Cláudia, Ednaldo, Fátima e Tânia.
- Finalmente, agradeço aos amigos que tornaram esta caminhada menos árdua.
  - Do grupo de Biomatemática: Luiz Antonio, Lilian, Marina e Júlio.
  - Da Unicamp: Paulo (Chico), Patrícia, Márcio, Luciana, Fábio, Nilde, Mi, Paula e Romário, aproveito para deixar meus sinceros agradecimentos ao Lindomberg e ao Rogério pela ajuda com o LaTeX.
  - Da UFV: Às companheiras de departamento e de doutorado Simone e Valéria.

# Resumo

Invasões biológicas é uma área importante da pesquisa em biomatemática, mais ainda se considerarmos espécies como vetores de doenças que ameaçam a saúde pública de extensas populações, o que certamente é o caso do *Aedes aegypti* e das epidemias de dengue na América do Sul. Sem a perspectiva de uma vacina efetiva e de baixo custo a curto prazo, qualquer política pública para o controle da epidemia da dengue em climas tropicais deve necessariamente incluir estratégias apropriadas para minimizar o fator população de mosquitos. O presente trabalho discute alguns modelos matemáticos designados a descrever as dinâmicas vital e de dispersão do *Aedes aegypti* e o efeito do transporte rodoviário numa rede de cidades sobre as dinâmicas de propagação do *Aedes aegypti* e da dengue; estes estudos têm como objetivo focalizar a prática de procedimentos para a minimização dos impactos que o *Aedes aegypti* exerce como um vetor da dengue. Estratégias para conter a invasão e suas predições baseadas sobre as medidas dos parâmetros são analisadas.

**Palavras chave:** Dengue, *Aedes aegypti*, Equações Diferenciais Parciais, Sistemas Dinâmicos, Propagação de Ondas.

# Abstract

Biological invasion is an important area of research in mathematical biology and so more if it concerns species which are vectors for diseases threatening the public health of large populations. That is certainly the case of *Aedes aegypti* and the dengue epidemics in South America. Without the prospect of an effective and cheap vaccine in the near horizon any feasible public policy to control the dengue epidemics in tropical climates must necessarily include appropriate strategies to minimize the mosquitoes population factor. The present work discusses some mathematical models designed to describe the *Aedes aegypti*'s vital and dispersal dynamics and the effect of the road transport in a net of cities on dynamics of the propagation of the *Aedes aegypti* and of the dengue; these studies have as objective to focus the practice of procedures for the minimization of the impacts that the *Aedes aegypti* exercises as a vector of the dengue. Strategies for invasion containment and its prediction based on measurable parameters are analyzed.

**Keywords:** Dengue, *Aedes aegypti*, Partial Differential Equations, Dynamic Systems, Propagation of Waves.

# Sumário

Resumo	i
Lista de Figuras	v
Lista de Tabelas	xi
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 O mosquito <i>Aedes aegypti</i>	2
1.2 A Dengue	7
1.2.1 Histórico da Dengue	9
1.3 Combate à Dengue no Brasil	10
1.3.1 Controle Químico	10
1.3.2 Controle Mecânico	13
1.3.3 Controle Biológico	15
1.4 Próximos Capítulos	16
<b>2 Dispersão Urbana do Mosquito <i>Aedes aegypti</i></b>	<b>19</b>
2.1 Introdução	19
2.2 O modelo unidimensional: Ondas viajantes	20
2.2.1 Modelo Populacional para o <i>Aedes aegypti</i>	21
2.3 Ondas Viajantes: Sua existência e velocidade dependendo dos parâmetros espaciais	26
2.4 Simulações Numéricas	30
2.4.1 Indicação da Estabilidade de $c_m$ - Onda Viajante pela Simulação Numérica do Modelo de Reação Difusão	32
2.5 Conclusões	38
<b>3 Propagação da Dengue entre Cidades</b>	<b>43</b>
3.1 Introdução	43

3.2	Modelo Inter-Cidades: Propagação da Dengue . . . . .	47
3.2.1	Variáveis e Parâmetros para o Modelo Inter-Cidades . . . . .	50
3.2.2	O Modelo Inter-Cidades . . . . .	53
3.3	Análise do Modelo . . . . .	57
3.4	Simulações Numéricas . . . . .	62
3.4.1	Primeiro Passo - Avaliação do Modelo . . . . .	63
3.4.2	Segundo Passo - Sessenta Cidades . . . . .	73
3.5	Conclusões . . . . .	87
<b>4</b>	<b>Comentários Finais</b>	<b>91</b>
4.1	Deste Trabalho . . . . .	91
4.2	Perspectivas Futuras . . . . .	93
<b>A</b>	<b>Tabelas de Fluxo para o Capítulo 3</b>	<b>97</b>
A.1	Critérios para a Definição das Tabelas . . . . .	97
A.2	Tabelas . . . . .	98
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>105</b>

# Lista de Figuras

1.1	Esta figura retrata o ciclo de vida do mosquito <i>Aedes aegypti</i> . Este ciclo é composto de quatro fases que não se interceptam, a saber: ovo, larva, pupa e adulto. As três primeiras fases ovo, larva e pupa desenvolvem-se na água, enquanto que a última fase, a adulta (alada), fora d'água. Esta imagem foi extraída da página <a href="http://www.ufrj.br/institutos/it/de/acidentes/dengue.htm">http://www.ufrj.br/institutos/it/de/acidentes/dengue.htm</a> , última visita dia 28 de abril de 2004. . . . .	4
1.2	Imagens do <i>Aedes aegypti</i> em suas fases ovo, larva e pupa, respectivamente da esquerda para a direita. Estas imagens foram extraídas das páginas: <a href="http://www.escolavesper.com.br/dengue.htm">http://www.escolavesper.com.br/dengue.htm</a> e <a href="http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacaoensaude/CICT/dengue.htm">http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacaoensaude/CICT/dengue.htm</a> , última visita dia 28 de abril de 2004. O mosquito em sua fase adulta pode ser visto na Figura 1.3. . . . .	4
1.3	Imagens de fêmeas do <i>Aedes aegypti</i> na fase adulta durante um repasto sanguíneo. Nesta fase ele é escuro, menor que um pernilongo, de pintas brancas e possui uma boca alongada como uma agulha. Estas imagens foram extraídas das páginas: <a href="http://www.sucen.gov.br/base-dados">http://www.sucen.gov.br/base-dados</a> , <a href="http://www.cdc.gov">http://www.cdc.gov</a> e <a href="http://apromac.org.br/dengue.htm">http://apromac.org.br/dengue.htm</a> , última visita dia 28 de abril de 2004. . . . .	4
1.4	Fotos de possíveis criadouros do <i>Aedes aegypti</i> . Locais com entulhos e vasilhames descobertos expostos a chuva, vasos, etc. Imagens extraídas da página <a href="http://www.sucen.gov.br/doencas/dengue-f-amarela/texto-galeria-criadouros-aedes.htm">http://www.sucen.gov.br/doencas/dengue-f-amarela/texto-galeria-criadouros-aedes.htm</a> , última visita dia 28 de abril de 2004. . . . .	5
1.5	Apresentamos três esboços do mapa da América em anos diferentes 1930, 1970 e 1998. Estes mostram a propagação do <i>Aedes aegypti</i> pelo continente. As áreas escuras são as infestadas pelo mosquito. Figura retirada de [Gubler (1998)]. . . . .	6
1.6	Esboços do mapa da América à esquerda antes de 1981 e à direita após 1981, mostrando a situação da propagação da DH pelo continente. As áreas escuras são as que apresentaram a doença. Figura retirada de [Gubler (1998)]. . . . .	8
1.7	A figura exhibe o panorama mundial da infestação do mosquito <i>Aedes aegypti</i> e da dengue em 2000. Note que se concentram nas áreas quentes e úmidas do mundo, as tropicais e sub-tropicais. Figura extraída de [CDC], última visita dia 28 de abril de 2004. . . . .	11

1.8	Imagens do combate ao <i>Aedes aegypti</i> à esquerda a sua fase alada através da pulverização de inseticidas e à direita a sua fase aquática utilizando larvicidas. Imagens retiradas das páginas: <a href="http://www.escolavesper.com.br/dengue.htm">http://www.escolavesper.com.br/dengue.htm</a> e <a href="http://www.apromac.org.br/dengue.htm">http://www.apromac.org.br/dengue.htm</a> , última visita dia 28 de abril de 2004. . . . .	13
2.1	Perfil da solução Frente de Onda Viajante procurada. . . . .	24
2.2	Uma trajetória solução no espaço de fase $(m, h, a)$ indo de $P_1$ para $P_0$ no P-octante $m \geq 0$ , $h < 0$ e $a \geq 0$ . . . . .	26
2.3	Gráficos da $c$ -família dos polinômios $p_0(\lambda, c)$ . Em particular é apresentado o gráfico do polinômio limiar $p_0(\lambda, c_m)$ . . . . .	28
2.4	Esboço do procedimento para se determinar a trajetória que liga o ponto $P_1$ a $P_0$ , com início no caminho $\overline{P_1 P_0}$ . . . . .	31
2.5	Figura da Esquerda: Zoom em torno da origem mostrando as trajetórias para $c = 0,52$ e $c = 0,38$ . Figura da Direita: Frentes de onda para $c = 0,38$ e $c = 0,52$ . . . . .	31
2.6	Frentes de onda para $c = 0,52$ . . . . .	32
2.7	Gráficos de $M(x, t)$ e $A(x, t)$ com respeito a variável espacial $x$ para valores fixos do tempo, $t = 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16$ dias. A frente de onda à direita é mais rápida do que a frente de onda à esquerda. . . . .	33
2.8	Variação de $c_m(\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2)$ com respeito ao parâmetro $\gamma$ , quando $\nu, \mu_1, \mu_2$ são fixados como na Tabela 2.2. . . . .	34
2.9	Dependência de $c_m$ com respeito a $\mu_1$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2. . . . .	35
2.10	Dependência de $c_m$ com respeito a $\mu_2$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2. . . . .	35
2.11	Dependência de $c_m$ com respeito a $\mu = \mu_1 = \mu_2$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2. . . . .	36
2.12	Dependência de $c_m$ com respeito a $\nu$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2. . . . .	37
2.13	A dependência da velocidade da onda à esquerda com relação a velocidade de advecção obtida fixando todos os parâmetros adimensionais dados na Tabela 2.2. Para $\nu_f \simeq 1,95$ a função “lentamente” muda seu sinal. . . . .	38
2.14	O desenvolvimento de uma onda viajante (esquerda: mosquitos alados, direita: aquática) quando a velocidade de advecção é o valor freio $\nu = \nu_f \simeq 1,95$ , obtido fixando todos os parâmetros adimensionais dados na Tabela 2.2. . . . .	38

- 2.15 A figura exibe o início da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1985, em apenas 9 cidades do interior paulista, região oeste, constatou-se a presença do mosquito. Esta figura foi cedida pela SUCEN - Superintendência de Controle de Endemias - Marília/CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica. . . . . 39
- 2.16 A figura exibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1986. Comparando-a com a Figura 2.15 que exibe a infestação no ano anterior vemos a grande eficiência com que este vetor se propaga, o que pode também ser constatado nas Figuras seguintes. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE. . . . . 40
- 2.17 A figura exibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1987. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE. . . . . 40
- 2.18 A figura exibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1988. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE. . . . . 41
- 2.19 A figura exibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1990. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE. . . . . 41
- 2.20 A figura exibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1995. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE. . . . . 42
- 2.21 A figura exibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano 2000. A propagação teve início em 1985 com a constatação de infestação do mosquito em 9 cidades do interior paulista, região oeste, veja Figura 2.15. Avançou na direção leste "utilizando" as rodovias. Observe o seu avanço pelas rodovias SP-270 - Raposo Tavares e SP-330 Anhanguera. Esta figura foi cedida pela SUCEN - Marília / CVE. . . . . 42
- 3.1 Esboço do estado de São Paulo considerando apenas três cidades, para efeito de exemplificação, 1-Presidente Prudente, 2-Araçatuba e 3-Bauru. As linhas escuras representam algumas das principais rodovias do Estado. A cidade de São Paulo aparece apenas como referência. . . . . 45
- 3.2 Grafo considerando as cidades (1), (2) e (3) da Figura 3.1 em seus nós e as conexões entre estes nós são dadas pelas rodovias que as ligam. No primeiro grafo  $\tau_{ij}$  é taxa de transporte da população de mosquitos que partem da cidade  $i$  e migram para a cidade  $j$ , ou seja, o fluxo está na direção  $\vec{i_j}$ , onde  $i, j = 1, 2, 3$ . Temos também entre as cidades a influência que a cidade  $i$  exerce sobre a cidade  $j$  em relação a propagação da dengue, dado por  $f_{ij}$  no segundo grafo. . . . . 46

- 3.3 Simulação feita com os dados da Tabela 3.1 e condições iniciais:  $M_S = 0,1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades com exceção das cidades 3 e 6, onde tomamos diferentemente das outras  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$  como sendo as condições iniciais para as sub-populações de humanos. A cidade 6 possui  $R_0 = 2,8144$ . Consideramos para a população humana que a unidade  $\sim 10^5$  habitantes residentes, eixo vertical nas figuras. . . . . 66
- 3.4 Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3, com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,5$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,3$ . Agora com esta mudança temos para a cidade 6,  $R_0 = 1,4994$  menor do que o obtido na Figura 3.3. . . . . 66
- 3.5 Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3 com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,5$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,2001$ . Agora, com esta mudança, temos para a cidade 6  $R_0 = 1,0001$ , note que,  $H_I^3$  após um momento de queda que é acompanhado por  $H_I^3$  recupera-se, mas não cresce subitamente como  $H_I^3$  e é quase que estacionário. O crescimento de  $H_I^3$  só ocorre devido ao crescimento de  $H_I$  nas suas conexões. . . . . 67
- 3.6 Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3 com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,495$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,2$ . Com esta mudança temos para C6  $R_0 = 0,9896 < 1$ . . . . . 67
- 3.7 Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3 com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,4$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,2$ . Agora com esta mudança temos para a cidade 6  $R_0 = 0,7997$  menor do que o obtido na Figura 3.6. Nestas condições  $H_I^3$  mesmo que alimentado pelas suas conexões não consegue reagir e tende a desaparecer. . . . . 68
- 3.8 Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.1 e condição inicial  $M_S = 0,1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades com exceção da cidade C4, onde teremos  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$ . O comportamento das cidades adjacentes é análogo. Consideramos para a população humana que a unidade  $\sim 10^5$  habitantes residentes, eixo vertical nas figuras. . . . . 69
- 3.9 Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.1 e condições iniciais  $M_S = 0,1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades com exceção da cidade C7, onde temos  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$ . . . . . 70
- 3.10 Simulação gerada com os parâmetros da Figura 3.9 para C1, C2, C3 e C7, as cidades C4, C5 e C6 diferem apenas nos parâmetros  $\beta = 0,3$ ,  $k = 0,05$  e  $\mu_M = 0,0666$ , tomamos também  $\sigma_H = 0,05$ . As condições iniciais são iguais as da Figura 3.9 mudando apenas  $k^{4,5,6} = 0,05$ . . . . . 71
- 3.11 Simulação gerada com as condições iniciais e parâmetros da Figura 3.10, mas alteramos a matriz  $\tilde{F}$ , tomando  $\tilde{f}_{1,7} = \tilde{f}_{7,1} = 1$ . . . . . 71

- 3.12 Esboço do mapa do Estado de São Paulo, com as 60 cidades citadas na Tabela 3.2, com algumas das principais rodovias que as ligam. As cidades: Araçatuba, Bauru, Campinas, Presidente Prudente, Registro, São Paulo, Sorocaba e Taubaté aparecem apenas como referências. . . . . 75
- 3.13 Esboço do mapa do Estado de São Paulo com sua divisão administrativa, onde temos as seguintes regionais DR01-Campinas, DR02-Itapetininga, DR03-Bauru, DR04-Araraquara, DR05-Cubatão, DR06-Taubaté, DR07-Assis, DR08-Ribeirão Preto, DR09-São José do Rio Preto, DR10-São Paulo, DR11-Araçatuba e DR12-Presidente Prudente, DR13-Rio Claro e DR14-Barretos, conforme Tabela 3.3. . . . . 77
- 3.14 Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.1 para todas as cidades. Com perturbação inicial na cidade de 52-Presidente Epitácio localizada na divisa com o Estado do Mato Grosso do Sul (vide Figura 3.12). A simulação apresenta o quadro da dengue após 60 dias do início da entrada de  $H_I^{52} = 2 \times 10^{-4}$  na cidade. Note que existem cidades com até 90% da população no estado removido. . . . . 78
- 3.15 Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.4 e condições iniciais da Figura 3.14 que leva em conta a divisão do Estado de São Paulo em quatro partes distintas. Com perturbação inicial na cidade de 52-Presidente Epitácio (vide Figura 3.12), localizada na divisa com o Estado do Mato Grosso do Sul. A simulação apresenta o quadro da dengue após 60 dias do início da entrada de  $H_I^{52} = 2 \times 10^{-4}$  na cidade. . . . . 80
- 3.16 Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou a Figura 3.15. . . . . 80
- 3.17 Simulação gerada como a Figura 3.15 num período de 60 dias, mas tomamos  $\sigma_H = 0,99$  bem maior do que o  $\sigma_H = 0,1$ , que foi usada na simulação que determinou a Figura 3.15. 81
- 3.18 Simulação gerada como a Figura 3.15 num período de 270 dias, mas tomamos  $\sigma_H = 10^{-10}$  bem menor do que  $\sigma_H = 0,1$  e  $\sigma_H = 0,99$ , que foram usados para gerar as Figuras 3.15 e 3.17, respectivamente. . . . . 81
- 3.19 Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou a Figura 3.18. As cidades C4, C7 e C16 apresentam um quadro epidêmico após 110 dias, bem mais tarde do que o apresentado na Figura 3.16. Quase no final do período de observação (270 dias) a cidade C10 apresenta um crescimento no número de casos de dengue, enquanto que nas outras cidades (C1, C2 e C14) temos controle. . . . . 82

3.20	Simulação gerada com os parâmetros e condições iniciais da Figura 3.15, mas nesta acrescentamos uma faixa de segurança que possui valores de alguns parâmetros modificados conforme a Tabela 3.5. . . . .	83
3.21	Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou a Figura 3.20. . . . .	84
3.22	Simulação gerada com os parâmetros e condições iniciais da Figura 3.20, com exceção dos valores de $\beta$ , $\mu_M$ e $k$ que para a cidade 4-Ribeirão Preto, estão conforme a Tabela 3.5. . .	84
3.23	Simulação gerada exatamente como a Figura 3.22, apenas foi aumentado o período de observação de 60 para 90 dias. . . . .	85
3.24	Simulação gerada exatamente como a Figura 3.22, apenas foi aumentado o período de observação de 60 para 270 dias. . . . .	86
3.25	Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou as Figuras 3.22, 3.23 e 3.24. . . . .	86
3.26	Simulação gerada com os parâmetros da Figura 3.15, mas num período de 270 dias que corresponde a um período favorável a dengue. Modificamos as condições iniciais, agora exceto as cidades 7-São José do Rio Preto, 16-Presidente Prudente e 20-Araçatuba que possuem mosquitos e humanos infecciosos, o restante está livre da doença. . . . .	88
3.27	Simulação gerada com os parâmetros da Figura 3.15, mas num período de 270 dias. Modificamos as condições iniciais, agora além das cidades 7-São José do Rio Preto, 16-Presidente Prudente e 20-Araçatuba que iniciaram a propagação foram acrescentados as cidade que ao final da simulação que forneceu a Figura 3.26 encontravam-se com mosquitos e humanos infecciosos. Esta corresponde ao segundo ano de propagação. . . . .	88
3.28	Simulação gerada como a Figura 3.27, mas modificamos as condições iniciais novamente. Tomamos as cidade que ao final da simulação que forneceu a Figura 3.27 encontravam-se com mosquitos e humanos infecciosos. Esta corresponde ao terceiro ano de propagação. . .	89
3.29	Esta simulação repete a idéia das Figuras 3.26, 3.27 e 3.28. Modificamos novamente as condições iniciais, atualizando as cidade tomando aquelas que ao final da simulação que corresponde ao quarto ano de propagação (foi omitido) encontravam-se com mosquitos e humanos infecciosos. Esta corresponde ao quinto ano de propagação. . . . .	89
4.1	A Figura exhibe o panorama da dengue no Estado de São Paulo entre os anos de 1990 a 1999. Esta Figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE. . . . .	94

# Lista de Tabelas

1.1	Esta tabela apresenta o número de casos notificados de dengue em cada Estado do Brasil e em seu Distrito Federal, entre os anos de 1986 e 2001. Fonte: MS/FNS-CENEPI, SES e SINAN. De 1980 a 1985 houveram somente casos notificados no Estado de Roraima, que em 1982 chegaram a 11.000. Na tabela temos que: UF/Macror- Unidade Federal/Macrorregião, SUD. - Sudeste, C.-OESTE - Centro-Oeste e & - O Estado de Tocantins foi criado em 1988. * Os dados de 2001 são preliminares, mas já foi confirmado que no Brasil tivemos 428.117 casos confirmados de dengue. Tabela extraída de [FUNASA]. . . . .	12
2.1	Valores para os parâmetros dimensionais no seguinte sistema de unidades: Espaço= $[x] = km$ , Tempo = $[t] = 1 dia$ . . . . .	30
2.2	Valores para os parâmetros adimensionais $\nu$ , $\gamma$ , $k$ , $\mu_1$ , $\mu_2$ correspondentes a Tabela 2.1. . . . .	30
3.1	Parâmetros extraídos de [Esteva e Vargas (2000)] e Tabela 2.1 para as dinâmicas do mosquito <i>Aedes aegypti</i> e da dengue. O valor do parâmetro $k$ é diferente do utilizado no Capítulo 2, para se evitar problemas com a resolução numérica pois trata-se de um sistema de equações diferenciais do tipo Stiff. . . . .	62
3.2	Apresenta as estimativas de 2002 para as populações residentes, nos 60 Municípios do Estado de São Paulo que foram escolhidos por serem centros regionais e/ou cidades localizadas na fronteira do Estado. Com data de referência de 01 de julho de 2002, publicadas no Diário Oficial da União de 30 de agosto de 2002, retiradas da página <a href="http://www.ibge.gov.br/">http://www.ibge.gov.br/</a> , última visita dia 28 de abril de 2004. Na Figura 3.12 temos suas localizações. . . . .	74
3.3	Regiões administrativas e suas respectivas cidades que estão sendo consideradas nesta subseção, vide Tabela 3.2. . . . .	76
3.4	Parâmetros escolhidos para as regiões Interior, Planalto e Serra. A região Litoral foi tomada idêntica ao Interior. As regiões mais favoráveis à degue são o Litoral e o Interior, depois o Planalto e por último a Serra. O parâmetro $\sigma_H = 5 \times 10^{-2}$ também é considerado. . . . .	79
3.5	Parâmetros como os da faixa de segurança proposta na Figura 3.10, como um possível controle da propagação da dengue através da rede. . . . .	83

A.1	.....	99
A.2	.....	100
A.3	.....	101
A.4	.....	102
A.5	.....	103
A.6	.....	104

# Capítulo 1

## Introdução

*“A dengue é um dos principais problemas de saúde pública no mundo.”*

*Ministério da Saúde - FUNASA - Brasil*

Invasões biológicas é uma área importante nas pesquisas em biomatemática e, mais ainda, quando diz respeito a espécies que são vetores de doenças que ameaçam a saúde pública de grandes populações. A invasão em geral é resultante de um evento local, como a introdução de um certo número de organismos de uma espécie não nativa que, encontrando um meio favorável, começa a crescer e espalhar-se sobre uma área [Shigesada e Kawasaki (1997)]. Que é certamente o caso do *Aedes aegypti* e as epidemias de dengue, que atingem cerca de 100 países, de todos os continentes, exceto a Europa [FUNASA, CDC]. Para uma melhor visualização do problema vide a Figura 1.7, que apresenta a distribuição da dengue e do *Aedes aegypti* em 2000, no cenário mundial. Sem previsão próxima de uma vacina eficaz e de baixo custo, qualquer política pública viável para controlar as epidemias de dengue nos climas tropical e sub-tropical deve necessariamente incluir estratégias apropriadas para minimizar a população de mosquitos [FUNASA].

Dengue é particularmente um sério problema de saúde pública no Brasil devido às condições ambientais e o seu clima favorável para a expansão da população de mosquitos *Aedes aegypti*. Epidemias de dengue foram registradas no Brasil pela primeira vez de 1846 a 1848, novamente de 1851 a 1853, e no início do século XX em 1916 e 1923. Uma nova

epidemia foi registrada entre 1981 e 1982, em Boa Vista, Estado de Roraima, na região Amazônica [Vasconcelos *et al.* (1999)]. Desde então, a doença tem-se espalhado através do país. Massivos surtos de infecção são comuns durante os dias úmidos e quentes de todo verão. A variação climática causada pelo fenômeno meteorológico “El Niño” é também um fator que contribui para as ocorrências de tais epidemias [Cummings *et al.* (2004), FUNASA, Gubler (1998), Suwwan (2001)]. Em 1998, 559.237 casos de infecção foram detectados no Sistema de Saúde Pública em 24 Estados, vide a Tabela 1.1, sendo que em 9 destes foram detectados casos da “dengue hemorrágica”. No Estado de São Paulo, 31.303 casos foram detectados em 102 municípios. Embora a dengue não seja comumente uma doença fatal, ela constitui um sério problema de saúde pública devido às várias e variadas complicações vindas desta infecção [FUNASA, Ereno (2003)].

A descrição matemática da propagação tanto do mosquito transmissor, o *Aedes aegypti*, quanto da dengue, e a análise dos parâmetros dos modelos propostos, na tentativa de se determinar um mecanismo viável de controle, são os nossos principais resultados neste trabalho. Predições, em relação a tempo e localização destes, permitirão um melhor direcionamento dos recursos do sistema de vigilância pública em nosso país, tornando-o mais eficiente. Neste capítulo daremos uma breve descrição do vetor, da dengue, de alguns métodos de controle e dos modelos propostos.

## 1.1 O mosquito *Aedes aegypti*

Todos os anos, principalmente no verão, há uma grande incidência de pessoas acometidas de dengue, doença virótica que para ser transmitida é necessário que um mosquito fêmea pique uma pessoa infectada e, após o vírus ter se multiplicado em suas glândulas salivárias, pique uma pessoa suscetível. Há algumas espécies de mosquitos, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, entre outros, que podem transmitir a dengue [Esteva e Vargas (2000), Gubler (1998)].

O *Aedes aegypti* é o vetor urbano mais comum da dengue, pois se prolifera com facilidade no ambiente doméstico pela ausência de predadores e grande disponibilidade de criadouros. Portanto, em geral, não temos transmissão em meio rural e também em centros urbanos localizados em altitudes superiores a 1.200 m [FUNASA, Esteva e Vargas (2000)].

O mosquito *Aedes aegypti* é pequeno, escuro, menor que um pernilongo, de pintas brancas, possui uma boca alongada como uma agulha e é altamente domesticado, pois prefere botar seus ovos em recipientes artificiais, vide as Figuras 1.3 e 1.4. A fêmea do mosquito é a única que pica e preferencialmente de dia, ao contrário do mosquito comum (*Culex*) [Gubler (1998), Suwwan (2001)]. Durante 2 a 3 horas após a alvorada e de 3 a 4 horas antes do anoitecer,

a atividade dos mosquitos em picar é intensa. Mas é importante lembrar que a noite, na presença de luzes artificiais, eles podem atacar dentro e fora de casa, como também durante todo o dia se este estiver nublado [Gubler (1998)]. O mosquito tem um ciclo de vida composto de quatro fases distintas, a saber: ovo, larva, pupa e adulto. As três primeiras fases, ovo, larva e pupa, desenvolvem-se na água, enquanto a última fase, a adulta (alada), fora d'água, vide a Figura 1.1 que retrata este ciclo do mosquito e a Figura 1.2 que apresenta fotos do mosquito nas fases ovo, larva e pupa. O mosquito fêmea em sua fase adulta pode ser visto na Figura 1.3. Este ciclo está representado no esquema compartimental abaixo.

$$\begin{array}{ccccccc}
 M & \xrightarrow{r} & O \text{ (Ovo)} & \xrightarrow{\gamma_0} & L \text{ (Larva)} & \xrightarrow{\gamma_1} & P \text{ (Pupa)} & \xrightarrow{\gamma_2} & M \text{ (Adulto)}, \\
 & & \downarrow & & \downarrow & & \downarrow & & \downarrow \\
 & & \mu_0 & & \mu_1 & & \mu_2 & & \mu_3
 \end{array} \quad (1.1)$$

onde  $O$ ,  $L$ ,  $P$  e  $M$  representam as fases ovo, larva, pupa e mosquito adulto, respectivamente, do ciclo de vida do mosquito. O número de ovos aumenta devido a oviposição e diminui conforme a eclosão para a fase larva e por se tornarem inviáveis. O número de larvas aumenta devido à eclosão dos ovos e diminuem pela passagem à fase pupa e pela mortalidade. O número de pupas aumenta devido à mudança de fase das larvas e diminui conforme a emergência em mosquitos adultos e pela mortalidade [Ferreira e Yang (2003)]. Finalmente, o número de mosquitos adultos aumenta pela eclosão das pupas e diminui pela mortalidade. Assim, em cada uma destas fases, existe uma taxa  $\mu_i$ ,  $i = 0, 1, 2$  e  $3$ , de mortalidade e uma outra taxa  $\gamma_i$  de passagem da fase  $i$  para a fase  $i + 1$ ,  $i = 0, 1$  e  $2$ , e a oviposição  $r$  só faz sentido da fase  $M$  - adulto para a fase  $O$  - ovo.

A fêmea põe os ovos dentro de qualquer recipiente com água limpa e parada, colando-os nas paredes destes recipientes, bem próximo da água. Dos ovos surgem larvas e estas, por sua vez, se transformam em pupas que vão formar novos mosquitos adultos. Este período de evolução varia de acordo com a temperatura e a disponibilidade de alimento do meio. Desta forma, o mosquito é facilmente encontrado junto à população urbana onde há grande fartura de criadouros (por exemplo, garrafas, plantas, caixas d'água, vasos, pneus, entre outros) e alimento (sangue humano, em mais de 90% das vezes [Focks *et al.* (2000)]). Para a maturação dos ovos é necessário o repasto sanguíneo [Barata *et al.* (2001)], vide Figura 1.3. A fêmea do mosquito ao ser perturbada sem estar totalmente saciada, em seguida tenta novamente completar seu repasto. O mosquito se dá por saciado, em geral, após a segunda refeição. Desta forma ele pode picar várias pessoas que estejam num mesmo ambiente antes de tornar-se satisfeito. Assim, se for infectante, pode transmitir o dengue a várias pessoas em um curto período de tempo durante uma única refeição. É comum, em um intervalo de

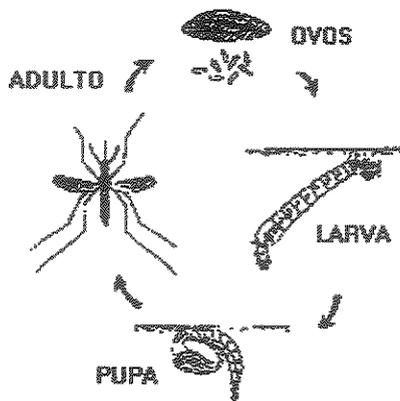


Figura 1.1: Esta figura retrata o ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*. Este ciclo é composto de quatro fases que não se interceptam, a saber: ovo, larva, pupa e adulto. As três primeiras fases ovo, larva e pupa desenvolvem-se na água, enquanto que a última fase, a adulta (alada), fora d'água. Esta imagem foi extraída da página <http://www.ufrj.br/institutos/it/de/acidentes/dengue.htm>, última visita dia 28 de abril de 2004.

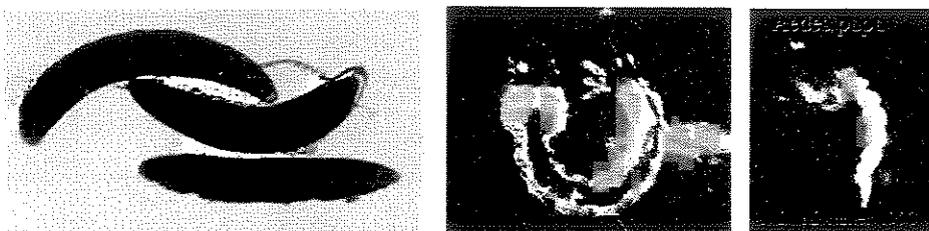


Figura 1.2: Imagens do *Aedes aegypti* em suas fases ovo, larva e pupa, respectivamente da esquerda para a direita. Estas imagens foram extraídas das páginas: <http://www.escolavesper.com.br/dengue.htm> e <http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacaoemsaude/CICT/dengue.htm>, última visita dia 28 de abril de 2004. O mosquito em sua fase adulta pode ser visto na Figura 1.3.

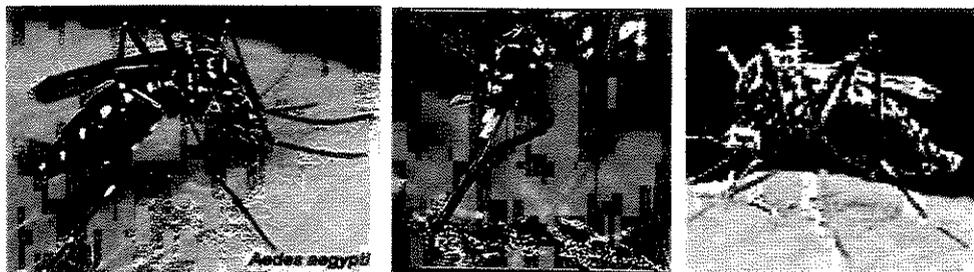


Figura 1.3: Imagens de fêmeas do *Aedes aegypti* na fase adulta durante um repasto sanguíneo. Nesta fase ele é escuro, menor que um pernilongo, de pintas brancas e possui uma boca alongada como uma agulha. Estas imagens foram extraídas das páginas: <http://www.sucen.gov.br/base-dados>, <http://www.cdc.gov> e <http://apromac.org.br/dengue.htm>, última visita dia 28 de abril de 2004.



Figura 1.4: Fotos de possíveis criadouros do *Aedes aegypti*. Locais com entulhos e vasilhames descobertos expostos a chuva, vasos, etc. Imagens extraídas da página <http://www.sucen.gov.br/doencas/dengue-f-amarela/texto-galeria-criadouros-aedes.htm>, última visita dia 28 de abril de 2004.

24 a 36 horas, alguns moradores de uma casa tornarem-se infectados, o que reforça a idéia de que todos foram contaminados por apenas um vetor. Este comportamento torna-o um eficiente vetor [Barata *et al.* (2001), Esteva e Vargas (2000), Vasconcelos *et al.* (1999)].

Parece que a transmissão transovariana do vírus da dengue no mosquito *Aedes aegypti* é desprezível. A infecção do mosquito dá-se apenas no momento em que um mosquito suscetível pica um humano infectado. Estes mosquitos recém infectados não são ainda considerados infecciosos, mas possuem o vírus em sua saliva, podendo remotamente contaminar outras pessoas. Este processo é chamado de **transmissão mecânica** [Esteva e Vargas (2000)], mas esta não tem relevância epidemiológica, pois é necessário um nível elevadíssimo de virulência para que exista esta chance. O período de incubação do vírus, ou período de latência, vai de 8 a 10 dias [Gubler (1998)]. Aparentemente nos vetores não há mudanças em sua sobrevivência ou interferência na sua capacidade e qualidade de oviposição, mas torna-se infeccioso o resto da vida.

Ovos do *Aedes aegypti* são capazes de sobreviver até um ano, sem estarem em contato com a água. Basta 30 minutos de contato com a água, para que dêem origem às larvas. E, conseqüentemente, surgirão novos mosquitos adultos em uma semana. Este eficiente mecanismo de sobrevivência, com certeza, é um dos principais fatores para o sucesso da propagação do mosquito pelo mundo, a mais de 200 anos presente nas áreas tropicais. O *Aedes aegypti* é originário das florestas chuvosas da Ásia e África [Gubler (1998)]. Espalhou-se simultaneamente sobre três continentes, Ásia, África e América, no século XVIII, devido às viagens comerciais marítimas. Por este mesmo motivo as grandes epidemias ocorriam, em média, a cada intervalo de 10 a 40 anos. Chegou ao Brasil a bordo dos “navios negreiros” [CDC, Ereno (2003)]. Hoje em dia, devido às viagens aéreas, o transporte do vírus e de seu vetor entre centros populacionais é muito mais rápido. No Brasil, o setor rodoviário é o grande responsável pela dispersão passiva das larvas do mosquito [Suwwan (2001), FUNASA]. E a ressurgência destes mosquitos sempre foi rapidamente acompanhada de ocorrências de

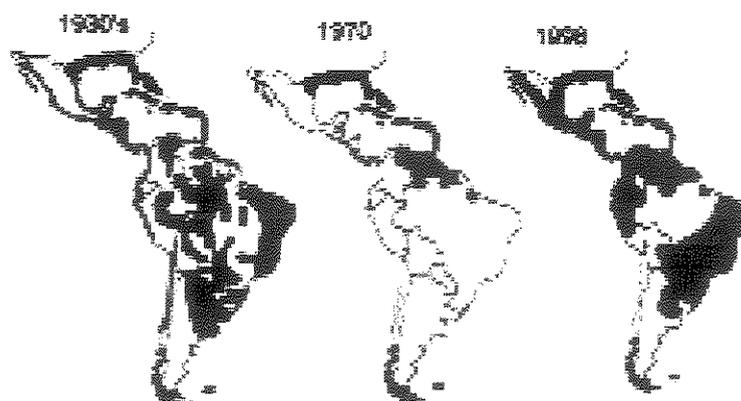


Figura 1.5: Apresentamos três esboços do mapa da América em anos diferentes 1930, 1970 e 1998. Estes mostram a propagação do *Aedes aegypti* pelo continente. As áreas escuras são as infestadas pelo mosquito. Figura retirada de [Gubler (1998)].

dengue clássica e, atualmente, de dengue hemorrágica [FUNASA].

O Brasil oferece propícias condições de temperatura e umidade para que o mosquito se desenvolva, o que é facilmente verificado, pois em 2001 estava presente em cerca de 3.600 dos 5.507 municípios brasileiros [Suwwan (2001)]. Além da dengue o *Aedes aegypti* é também vetor da febre amarela [Vasconcelos *et al.* (1999), Irvin *et al.* (2004)].

O *Aedes aegypti* foi erradicado no Brasil na década de 50 do século passado, como resultado de um programa contra a febre amarela, campanha organizada pela Organização Pan Americana de Saúde nas décadas de 1950 e 1960, que fez desaparecer também a dengue. Mas devido a descontinuidade da campanha nos E.U.A. (Estados Unidos da América) o mosquito ressurgiu e começou a reinfestar novamente o continente. Chegou ao Brasil em 1967 e 1969. Foi novamente erradicado em 1973 e ressurgiu em 1976 na Bahia e em 1977 no Rio de Janeiro [Yang *et al.* (2003)]. Em 1997 a distribuição geográfica do mosquito já era maior do que antes da campanha nos anos de 1950. A Figura 1.5 retrata a propagação do *Aedes aegypti* pelo continente Americano exibindo as áreas infestadas nos anos 1930, 1970 e 1998.

No Brasil, desde o início do século XX, o índice de Breteau, que mede o número de criadouros de larvas do mosquito para cada cem imóveis vistoriados, é usado para planejar e avaliar as ações de controle do mosquito pelas autoridades de algumas cidades [Chiaravalloti Neto (1997), Leite (2002)]. Entretanto esta densidade de larvas do mosquito pode ser irreal, pois não leva em consideração os criadouros existentes fora dos domicílios e pode diminuir se a intensidade de trabalho dos agentes sanitários diminuir. Bueiros, por exemplo, não são vistoriados. Isto pode provocar uma falsa segurança, pois índices baixos não representam que a cidade está livre de uma epidemia. Como, por exemplo, ocorreu em

Santos no Estado de São Paulo, que no verão de 2002 apresentou um índice de Breteau total baixo, mas foi o município do Estado com maior número de casos de dengue [Leite (2002)].

## 1.2 A Dengue

Dengue é uma doença virótica séria transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* o qual se espalha através das áreas com clima tropical e sub-tropical. O humano contrai o vírus da dengue após ser picado por um mosquito infeccioso [Gubler (1998)]. O período de incubação varia de 3 a 14 dias, sendo em média de 5 a 6 dias [FUNASA, Gubler (1998), Suwwan (2001)].

As pessoas acometidas de dengue apresentam os seguintes sintomas após o período de incubação:

- 99% dos infectados têm febre, que dura cerca de 7 dias. Pode ser branda ou muito alta, dependendo do indivíduo e da carga viral.
- 25% apresentam manchas vermelhas em todo o corpo. Como o vírus se instala também próximo aos vasos sanguíneos, é comum estes inflamarem e ficarem evidentes na pele.
- 50% têm dor de cabeça.
- 50% têm dor atrás dos olhos.

Em alguns casos ocorre sangramento gengival e nasal, além das manchas vermelhas pelo corpo. Isto dependendo da predisposição genética do indivíduo. Este período febril pode durar de 2 dias a 10 dias. É neste período que o indivíduo fica infeccioso, no sentido que se um mosquito suscetível picá-lo, contrairá o vírus em suas glândulas salivárias e, após o seu período de latência, estará apto a infectar as pessoas, picando-as para realizar o seu repasto sanguíneo [Esteva e Vargas (2000), Gubler (1998)]. Entretanto, não existe em hipótese alguma a transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem de fontes de alimento ou água [FUNASA]. O mosquito não escolhe classe social ou idade, todos são suscetíveis [Focks *et al.* (2000)]. Em geral não ocorre morte devido a doença e após este período de viremia, adquire imunidade perene, ou seja, não será acometido pela mesma moléstia. A primeira infecção do indivíduo resulta em **dengue clássica** - DC [Suwwan (2001)], mas existem atualmente 4 sorotipos distintos da dengue registrados, os sorotipos: 1, 2, 3 e 4 do gênero *Flavivirus* [CDC]. A DC com qualquer dos quatro sorotipos possui um quadro clínico similar, como relatado acima. O indivíduo será imune a estes quatro, caso venha a ser acometido por todos. Porém, ao sofrer “infecções secundárias” em um tempo inferior a 5 anos da primeira infecção, o indivíduo pode desenvolver um quadro

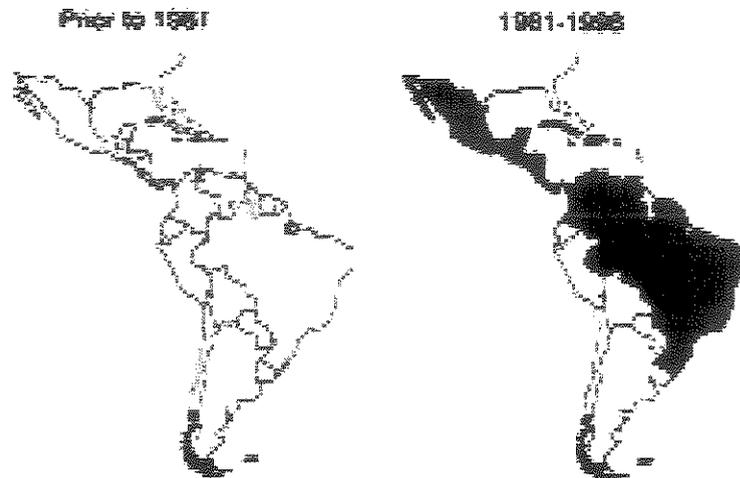


Figura 1.6: Esboços do mapa da América à esquerda antes de 1981 e à direita após 1981, mostrando a situação da propagação da DH pelo continente. As áreas escuras são as que apresentaram a doença. Figura retirada de [Gubler (1998)].

hemorrágico da dengue em que corre-se risco de vida, a chamada **dengue hemorrágica - DH** [Leite (2001)], que pode também ocorrer numa primeira infecção.

A DH possui os mesmos sintomas da DC, mas numa intensidade muito maior e grave [Suwwan (2001)]. Esta pode levar à morte em até 30% dos indivíduos que não tiveram tratamento, e em 1%, mata, mesmo quando tratado [Leite (2001)]. A Figura 1.6 mostra a evolução da DH na América antes e depois de 1981.

Apesar do aumento do número de casos nos verões de 2000 e 2001, a DH no Brasil não se caracteriza, no momento, como uma “epidemia”, com excessão do Estado do Rio de Janeiro, onde, além do sorotipo 1 do vírus, tem cada vez mais aumentado ocorrências de contaminação pelo sorotipo 3. O sorotipo 3 do vírus no Estado de São Paulo não existia até 2001 [Leite (2001)], mas em 2002 já podia ser encontrado em cidades como São Paulo, Campinas e Piracicaba. O que reforça ainda mais o risco de uma epidemia de DH no Estado.

A dengue é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma de suas prioridades, pois é hoje a mais importante doença viral transmitida por artrópodes. Destacamos aqui a importância de se conter a propagação e reincidência da dengue, apesar da comunidade científica nacional e internacional estarem trabalhando a cerca de 30 anos no estudo e na busca de uma vacina contra a dengue, as estimativas indicam que vamos esperar muitos anos, ainda por uma vacina eficaz que combine os quatro sorotipos até o momento identificados [CDC, FUNASA].

### 1.2.1 Histórico da Dengue

A dengue está presente em mais de 100 países e é uma ameaça à saúde de mais de 2,5 bilhões de pessoas, habitantes das regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre, vide Figura 1.7. A incidência anual da dengue é estimada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em torno de 80 milhões de pessoas, com um número aproximado de 550.000 hospitalizações, dos quais 20.000 morrem [FUNASA], sendo 5% mais fatal entre crianças e jovens [CDC]. Entre as doenças por arbovírus nos humanos a dengue hoje em dia ganha de qualquer outra em números de doentes e mortes. Além dos milhões de casos de DC temos várias centenas de milhares de casos de DH [Gubler (1998)].

Entre 1779 e 1780 ocorreu a primeira epidemia registrada de dengue na Ásia (Jakarta e Indonésia), África (Egito) e América (E.U.A.), simultaneamente [Gubler (1998), CDC]. Entre 1780 a 1940 as epidemias não foram freqüentes, ocorriam entre 10 a 40 anos, pois o transporte do mosquito e do vírus era a base de navios mercantes. A dengue era considerada benigna. Após a Segunda Guerra Mundial, que causou grande perturbação ecológica, registrou-se a primeira epidemia de DH, no sudeste Asiático, na Filipinas, entre 1953 e 1954. A primeira grande epidemia de DH na Ásia ocorreu nos anos subseqüentes a 1980 (Sri Lanka, Índia e Ilhas Maldivas). Na América do Sul, durante os anos de 1846 a 1848, 1851 a 1853, 1916 e 1923 foram registrados, no Brasil, ocorrências de epidemias de DC com os sorotipos 1 e 2. No século passado, o Peru na década de 50 e a Venezuela, entre os anos de 1941 a 1946, tiveram epidemias de DC. Os únicos países que até o momento não registraram casos de DC foram o Chile e o Uruguai. Mas Brasil, Colombia, Equador, Venezuela e Guiana Francesa têm sofrido com maior ou menor intensidade de epidemias de DH.

Na América o *Aedes aegypti* foi praticamente erradicado nas décadas de 50 e 60 do século passado, por causa de uma campanha organizada pela Organização Pan Americana de Saúde, com o objetivo de prevenir a febre amarela. Com isso ocorreram alguns surtos apenas em algumas ilhas do Caribe e na Venezuela (durante a década de 60). Devido a descontinuidade da campanha nos E.U.A. na década de 70 o mosquito ressurgiu. Assim começou a reinfestar novamente o continente. Em 1997 a distribuição geográfica do mosquito já era maior do que antes da campanha. Com esta nova invasão do mosquito, na América, seguiu-se rapidamente casos de DC e DH em:

- 1970 com o sorotipo 2;
- 1977 com o sorotipo 1;
- 1981 com o sorotipo 4 e uma nova cepa do sorotipo 2;
- e em 1994 com uma nova cepa do sorotipo 3.

Este último vem sendo a causa de grandes epidemias tanto de DC como da DH.

A primeira grande epidemia de DC foi em 1977, com o sorotipo 1. Em 1981 (Cuba) foi a vez da maior epidemia de DH, com a chegada do sorotipo 2. Esta cepa tem causado surtos de DC e DH em vários países da América, incluindo o Brasil. E foi neste ano também a primeira vez que a dengue foi diagnosticada com exames específicos laboratoriais. A segunda maior epidemia de DH na América ocorreu entre 1989 e 1990 na Venezuela. Registrou-se 6.000 casos com 73 mortes. Foram isolados neste evento os sorotipos 1, 2 e 4. Mas na América Central é o sorotipo 3 que tem causado grandes epidemias de DH [CDC, Gubler (1998), Vasconcelos *et al.* (1999)].

No Brasil, em 1981, a dengue ressurgiu em Boa Vista, Roraima, região norte do país. E entre 1986 e 1987, no Rio de Janeiro, região sudeste, ocorreu a primeira grande epidemia que registrou 90 mil casos. Pouco tempo foi necessário para a dengue espalhar-se pelo país, chegando a atingir um pico de 559.237 casos em 1998. A Tabela 1.1 mostra a evolução da dengue entre os anos de 1980 a 2001 nos Estados. Em 2002, 769.076 casos foram notificados no país [Ereno (2003)].

## 1.3 Combate à Dengue no Brasil

Como ainda não existe uma vacina efetiva contra o dengue (para maiores detalhes vide [Gubler (1998)]), o único caminho possível para baixar seu impacto sobre a população humana é controlando a proliferação e dispersão da população do vetor, o *Aedes aegypti* [Cummings *et al.* (2004), Focks *et al.* (2000), Gubler (1998)]. Este procedimento é cada vez mais urgente devido a expansão da distribuição geográfica do mosquito *Aedes aegypti*, que aumenta a cada ano as áreas endêmicas, e da crescente incidência da doença nos últimos 20 anos. Três medidas eficientes e práticas para controlar a população de *A. aegypti* são atualmente utilizadas e estudadas. São elas o clássico ataque químico contra o mosquito adulto (fase alada) ou contra suas larvas (fase aquática), chamado controle químico, a segunda enfatiza a prevenção como um eficiente mecanismo, o controle mecânico, e a terceira tem como ferramenta a biotecnologia, o controle biológico.

### 1.3.1 Controle Químico

O controle químico pode ser feito com inseticidas organofosforados e piretróides (fenitrothion para tratamentos perifocais) e malathion, fenitrothion ou cipermetrina para tratamentos espaciais para a fase alada e organofosforado temephos granulado para a fase aquática. A Figura 1.8 exhibe agentes sanitários utilizando estes tipos de controle. Entretanto, para se obter resultados adequados com tais estratégias é necessário aplicar e manter um alto nível

# World Distribution of Dengue - 2000

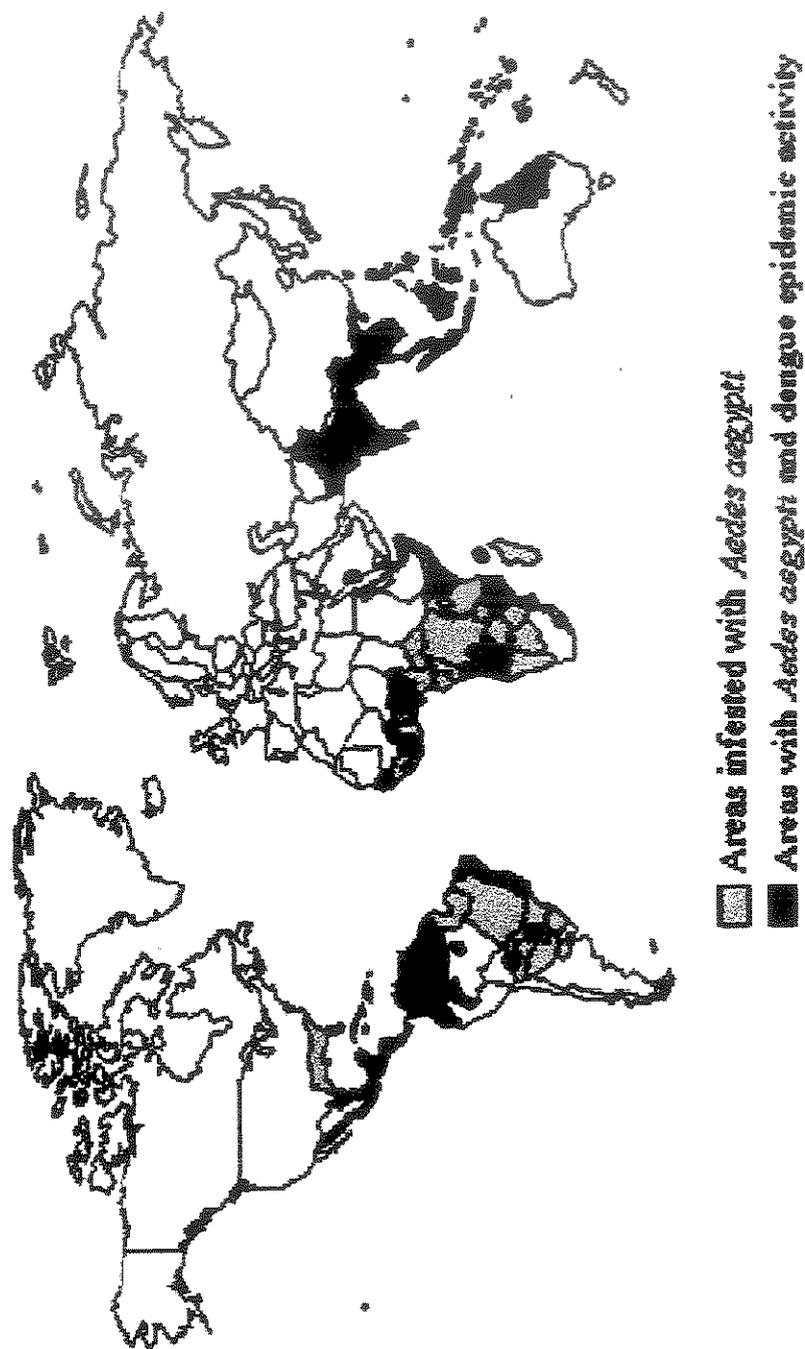


Figura 1.7: A figura exhibe o panorama mundial da infestação do mosquito *Aedes aegypti* e da dengue em 2000. Note que se concentram nas áreas quentes e úmidas do mundo, as tropicais e sub-tropicais. Figura extraída de [CDC], última visita dia 28 de abril de 2004.

UF/Macr	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001*	Total
BRASIL	46.309	88.407	1.580	5.367	39.322	104.398	3.756	7.388	56.584	137.308	183.741	256.889	559.237	209.294	239.870	390.785	2.341.215
NORTE	0	0	0	0	0	2.194	0	0	18	3.221	2.895	22.174	26.992	15.429	30.848	44.929	159.500
Rondônia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	55	23	979	3.635	1.652	6.344
Acre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2.316	2.721	5.040
Amazonas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13.894	5.548	6.411	19.483	45.336
Roraima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	409	380	268	3.978	7.295	3.916	27.236
Pará	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	321	20.877	10.934	2.613	8.218	10.423	53.414
Amapá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	316	50	2.560	2.926
Tocantins	&	&	&	0	0	2.194	0	0	18	3.193	1.965	862	1.883	1.992	2.923	4.174	19.204
NORD.	13.802	28.479	120	4.213	15.950	8.020	396	788	49.828	59.192	125.779	198.396	258.441	111.580	121.495	160.434	1.158.913
Maranhão	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.776	6.312	6.102	12.171	4.691	4.339	6.683	42.074
Piauí	0	0	0	0	0	0	0	0	26	3.260	5.777	2.841	14.626	2.252	7.336	10.637	46.755
Ceará	4.419	22.513	88	4.126	15.656	6.703	117	7	47.221	1.991	2.099	6.590	13.369	16.289	20.904	48.101	210.180
R.G.Norte	0	0	0	0	0	0	0	0	345	5.181	6.608	25.579	17.850	19.567	17.121	32.343	124.594
Paraíba	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.701	12.068	52.701	58.612	13.509	22.804	10.658	172.053
Pernamb.	0	2.118	0	27	0	0	0	0	0	9.982	22.722	40.277	83.508	34.414	27.949	14.538	235.535
Alagoas	9.383	3.225	65	60	294	1.3177	279	781	344	794	2.596	7.666	9.078	1.187	1.467	2.037	40.553
Sergipe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.162	11.187	27.311	11.799	8.676	2.958	65.093
Bahia	0	823	0	0	0	0	0	0	1.892	34.507	64.435	45.453	21.896	7.892	10.899	32.479	220.076
SUD.	32.507	59.928	1.460	1.154	21.766	89.838	1.889	5.138	861	46.845	34.294	22.833	250.303	66.715	65.570	156.121	856.822
M.Gerais	0	527	0	0	0	286	0	3.863	0	2.832	5.250	5.355	147.402	16.312	26.361	29.213	237.401
E.Santo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.725	5.715	12.934	39.216	634	19.483	7.293	88.000
R.Janeiro	32.507	59.355	1.460	1.144	19.685	85.891	1.658	623	287	35.240	16.225	2.304	32.362	9.083	4.281	68.436	370.553
São Paulo	0	45	10	10	2.081	3.661	31	652	574	6.048	7.104	2.040	31.303	40.686	15.445	51.177	160.868
SUL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.116	5.213	721	2.949	1.455	4.760	3.877	22.091
Paraná	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.116	5.201	716	2.762	1.353	4.676	3.656	21.420
S.Catarina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	140	45	41	123	357
R.G.do Sul	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	107	57	43	98	314
C.OESTE	0	0	0	0	1.808	4.348	1.871	1.462	6.977	24.934	15.760	12.965	20.552	14.115	17.197	25.404	145.889
M.G. Sul	0	0	0	0	1.606	4.348	771	570	1.154	5.115	3.364	4.985	2.578	8.207	6.833	9.848	49.377
M. Grosso	0	0	0	0	0	0	900	892	1.367	11.628	6.016	3.562	8.787	2.652	6.737	2.716	45.267
Goiás	0	0	0	0	0	0	0	0	3.343	8.191	6.316	3.709	6.412	2.550	2.597	9.945	43.063
D. Federal	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	84	709	2.775	696	1.030	2.895	8.182

Tabela 1.1: Esta tabela apresenta o número de casos notificados de dengue em cada Estado do Brasil e em seu Distrito Federal, entre os anos de 1986 e 2001. Fonte: MS/FNS-CENEPI, SES e SINAN. De 1980 a 1985 houveram somente casos notificados no Estado de Roraima, que em 1982 chegaram a 11.000. Na tabela temos que: UF/Macr - Unidade Federal/Macrorregião, SUD. - Sudeste, C.-OESTE - Centro-Oeste e & - O Estado de Tocantins foi criado em 1988. \* Os dados de 2001 são preliminares, mas já foi confirmado que no Brasil tivemos 428.117 casos confirmados de dengue. Tabela extraída de [FUNASA].



Figura 1.8: Imagens do combate ao *Aedes aegypti* à esquerda a sua fase alada através da pulverização de inseticidas e à direita a sua fase aquática utilizando larvicidas. Imagens retiradas das páginas: <http://www.escolavesper.com.br/dengue.htm> e <http://www.apromac.org.br/dengue.htm>, última visita dia 28 de abril de 2004.

destas químicas tóxicas e caras, sobre toda a região infestada, principalmente nas moradias humanas [Teixeira *et al.* (2003), Yang *et al.* (2003)]. Estas condições tornam o controle químico muito difícil vindo de um ponto de vista prático e também prejudicial numa perspectiva de saúde pública e vem se mostrando não muito eficiente [Focks *et al.* (2000), Gubler (1998)]. Recentes pesquisas apontam que, algumas vezes, os mosquitos e larvas adquirem resistência aos produtos de baixa toxicidade [FUNASA, Leite (2001)] e, conseqüentemente, sendo necessário substituí-los imediatamente por produtos mais fortes [Leite (2001)].

Na fase alada as fêmeas do vetor têm o hábito de viver dentro do domicílio, em lugares menos iluminados, estando assim próximas da fonte alimentar e livres das intempéries, mesmo estando os criadouros localizados no exterior dos domicílios [Gubler (1998), Barata *et al.* (2001)]. Desta forma os inseticidas aplicados com o fumacê, vaporizador, para o combate ao mosquito na fase adulta, não consegue eliminá-las e é totalmente ineficiente contra as larvas do mosquito. Além disso, “sua aplicação sistemática contamina o solo e a água, prejudicando a flora e a fauna e matando outros insetos não nocivos, sem contar que o aplicador pode sofrer intoxicação com o produto” [Ereno (2003)].

### 1.3.2 Controle Mecânico

Para a oviposição, as fêmeas do mosquito *A. aegypti* necessitam de água limpa e parada para suas larvas se proliferarem, o que é disponível principalmente em recipientes abandonados, naturais como as bromélias ou artificiais, materiais não-biodegradáveis, tais como pneus velhos, vasos de flores, garrafas vazias, etc. Assim, as condições ambientais que o homem proporciona são a principal razão para a infestação do *A. aegypti*, tal que, a (presumível) estratégia mais eficiente para controlar sua proliferação deve ser uma atitude cívica de alerta permanente contra criadouros abandonados, removendo ou inviabilizando, no am-

biente doméstico e em volta deste.

Os esforços, no combate à dengue, estão centrados na redução do número de criadouros do mosquito e não na sua erradicação utilizando inseticidas. Em 1996, o Ministério da Saúde criou o Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa), que centrava em atividades de campo de combate com o uso de inseticidas, mas sem a participação da população e de uma política de erradicação, foi incapaz de controlar a dengue [Focks *et al.* (2000), FUNASA, Leite (2001)].

Programas educacionais pelas agências governamentais sobre este simples fator são freqüentemente transmitidos pela mídia, especialmente durante o período das chuvas, e são considerados o mais seguro, barato e (teoricamente) a mais eficiente estratégia para o controle da infestação do *A. aegypti*. Como por exemplo, **O Dia D** - dia nacional de combate à dengue é uma das ações prevista no Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), iniciado em 24 de julho de 2002 e realizado sempre no penúltimo sábado do mês de novembro.

A prevenção se dá, então, pela educação e conscientização da população. Ações simples que cada cidadão pode executar, como por exemplo:

- Não deixar acumular água em pratos de vasos de plantas e xaxins. Na hora de lavar o recipiente, passar um pano grosso ou bucha nas bordas. Substituir a água dos vasos de plantas por areia grossa umedecida.
- Todo material descartável que acumula água, como copos de plástico, latas e tampinhas de garrafa, deve ser jogado no lixo.
- Pneus velhos são um dos lugares preferidos do mosquito da dengue. Por isso, eles devem ser guardados em lugar coberto ou furados.
- Manter as caixas d'água, poços, latões e filtros bem fechados.
- Trocar diariamente a água de bebedouros dos animais. Lavar bem o recipiente com uma escova ou bucha.
- Manter limpas as calhas, lajes e piscinas.
- Eliminar a água acumulada em bambus, bananeiras, bromélias, etc. Evitar plantas que acumulem água, como gravatás, babosa, espada-de-São-Jorge, entre outras.

São eficientes para a redução e até a eliminação do risco da doença, pois a doença só se propaga onde existe a população do mosquito. Em 90% dos casos, o foco (o criadouro) do mosquito está na residência [FUNASA]. Vasos de plantas dentro das residências correspondem a 30% dos focos do mosquito [Leite (2001)]. Infelizmente na prática a consciência da comunidade desenvolve lentamente e desvanece rapidamente.

### 1.3.3 Controle Biológico

Um outro tipo de controle é lançar mão da biotecnologia. Como, por exemplo, através dos bioinseticidas que matam as larvas do mosquito *Aedes aegypti*. Em geral estes têm como matéria prima a bactéria *Bacillus thuringiensis israelensis*, inimiga natural do *Aedes aegypti*. Há duas versões, a primeira, desenvolvida pela Bthek Biotecnologia em Brasília, o Bti, é líquido e destina-se a grandes espaços abertos, como por exemplo, lagos e açudes. A outra, em forma de comprimidos desenvolvida pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos do Rio de Janeiro, tem uso doméstico, como caixas d'água e piscinas. O uso do bioinseticida é restrito a operadoras de saúde e empresas especializadas. O Ministério da Saúde proíbe a sua venda para a população leiga. O bioinseticida a base de *Bacillus thuringiensis* é utilizado em alguns Estados, desde o início de 2000. Foi estimulado devido a constatação da existência de mosquitos resistentes ao larvicida químico utilizado até então, o temefós. O uso do bioinseticida trouxe grandes vantagens ao ecossistema, pois não provoca desequilíbrios ambientais [Ereno (2003)].

A utilização de um microsporídio, o *Edhazardia aedes*, que infecta somente a larva do mosquito e não causa danos a outros insetos, plantas e animais (inclusive humanos), está também sendo pesquisado como possível controle [Sweeney e Becnel (1991), Becnel (1990), Jornal O Estado de São Paulo]. Foi descoberto em uma larva infectada do *Aedes aegypti* em Porto Rico, em 1930, e novamente observado, 45 anos mais tarde, na Tailândia enquanto faziam levantamento de patógenos para o mosquito. Afetam duas sucessivas gerações do hospedeiro. A larva do mosquito é infectada ao ingerir um microsporídio (transmissão horizontal), que é transmitido para a fase pupa e adulta (machos e fêmeas). As fêmeas parasitadas além de terem sua fecundidade reduzida contaminam seus ovos, pela transmissão transovariana (transmissão vertical) que tem um alcance de 95 a 100%. Estes ovos têm 70% de taxa de mortalidade quando chegam na fase de larva, e as outras fases quando parasitadas sofrem também mortalidade adicional. Quando a larva morre libera novos microsporídios que reiniciarão um novo ciclo [Becnel (1990), Sweeney e Becnel (1991)]. Assim se este método for utilizado deve se dispensar os outros tipos de controle citados acima, para que o *Edhazardia aedes* possa proliferar.

Um outro tipo de biotecnologia que está sendo desenvolvida é a modificação genética do mosquito. O mosquito transgênico tem seu genoma modificado que faz com que produza substâncias (proteínas) não naturais a eles. Estudos indicam que estes novos organismos tem ótimas qualidades do ponto de vista de reduzir a propagação de doenças transmitidas por eles. Estas qualidades são: têm menos longevidade, menos fertilidade, apresentam reduzida capacidade para transmitir o patógeno, isso comparados com os mosquito não modificado. E além de competir com os mosquitos selvagens, são eficientes em trans-

mitir este gene à população. A introdução do mosquito transgênico na natureza deve demorar [Gerhardt (2001), Irvin *et al.* (2004), Lopes (2004)], uma vez que “podem desencadear efeitos imprevisíveis e nocivos às espécies (biodiversidade)” chamada de “poluição genética” [Gerhardt (2001)]. Segundo [Gerhardt (2001)] o uso dos “transmosquitos” é apenas mais uma ferramenta de controle.

## 1.4 Próximos Capítulos

O crescimento do consumo de produtos em embalagens não-biodegradáveis, a expansão desorganizada dos centros urbanos, o aquecimento global, a atual facilidade de traslado entre centros urbanos, somados à falta de conscientização e participação da população no combate aos criadouros do mosquito, formam um conjunto de fatores que tornam muito difícil, a curto prazo, erradicar novamente o vetor como ocorrido nas décadas de 50 e de 70 do século passado.

Com o crescente número de viagens aéreas entre, e através, dos continentes, ligando as mais remotas comunidades do mundo, cresce o transporte da dengue entre outros patógenos nestas, criando assim um mecanismo de transporte do vírus. Viajantes tornam-se infectados enquanto visitam uma área tropical e infecciosos quando retornam para casa [Brauer e Driessche (2001)], e se neste estiver estabelecido o mosquito *Aedes aegypti* o processo de epidemia pode iniciar-se. Logo, a movimentação humana provoca a movimentação do vírus da dengue. Hyman [Hyman (2003)] utilizou este mecanismo, de traslado aéreo, para descrever o espalhamento da gripe entre várias cidades dos E.U.A., mas no caso da dengue é necessário a presença do vetor. Precisamos aprender mais sobre ele para combatê-lo e, conseqüentemente, erradicar a dengue. A dinâmica da dengue é influenciada por diversos fatores que envolvem os humanos, o vetor (mosquito), o vírus, o meio ambiente (temperatura, umidade, altitude, etc.) e o tipo de relação que existe entre eles [Cummings *et al.* (2004)]. É neste ponto que este trabalho se baseia. Propomos aqui modelos matemáticos contínuos para a dinâmica do *Aedes aegypti* e da dengue, baseados no princípio da parcimônia e analisamos seus parâmetros em busca de mecanismos de controle.

O primeiro modelo proposto é apresentado no Capítulo 2, e trata-se de um modelo matemático contínuo não linear para a população do *Aedes aegypti*. Este modelo leva em conta duas etapas da vida do mosquito: aquática e alada, como duas sub-populações acopladas. A população alada (mosquitos adultos) espalha por (ação do vento) transporte e (auto) difusão enquanto a dinâmica da aquática (mosquitos em suas fases ovo, larva e pupa) é estática, cresce por oviposição e decresce devido ao seu desenvolvimento para mosquito e morte natural. Simulações numéricas, realizadas no XPPAUT e MATLAB 6.5, mostram a

existência de ondas viajantes estáveis, que se desenvolvem rapidamente vindo de qualquer perturbação inicial suficientemente forte. Uma análise matemática nos dá condições de existência destas ondas viajantes. A sua velocidade de propagação, é representada graficamente e verifica-se que a velocidade da onda depende crucialmente dos parâmetros. Uma interpretação biológica destes resultados indica uma possível estratégia para deter a propagação da frente de onda por uma apropriada modificação do meio com relação a dinâmica vital do mosquito. Assim podemos desenvolver estratégias para conter a invasão do mosquito e suas predições são baseadas sobre a análise dos parâmetros e desta forma tentar minimizar o seu impacto como vetor da dengue.

No Capítulo 3, propomos um modelo epidêmico formulado sobre uma rede discreta formada por algumas cidades do Estado de São Paulo que serão interpretadas como, nós. Vide as figuras 3.1 e 3.2, para uma visualização do problema proposto. As ligações entre as cidades escolhidas, segundo Tabela 3.2, são representadas ou estimadas, pelo fluxo de veículos, ou seja, pessoas e mosquitos movendo-se através da rede pelo setor rodoviário [Suwwan (2001)]. As matrizes de incidência nos fornecem o fluxo entre as cidades em cada dia [Brauer e Driessche (2001), Hyman (2003), Smith *et al.* (2002)]. O modelo tem por objetivo descrever a propagação da dengue através desta rede, e determinar possíveis e eficientes formas de controle. Novamente as simulação foram realizadas com os recursos do MATLAB 6.5, com dados obtidos do

- DER - Departamento de Estradas e Rodagem do Estado de São Paulo;
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;
- SUCEN - Superintendência de Controle de Endemias;
- FUNASA - Fundação Nacional de Saúde - Ministério da Saúde;
- Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo.

E, por último, apresentamos no Capítulo 4 uma conclusão das idéias e resultados alcançados, nos capítulos anteriores, assim como uma discussão sobre perspectivas futuras.

Algumas informações dadas neste capítulo sobre a dengue e o *Aedes aegypti* serão repetidas nos Capítulos 2 e 3, quando se fizer necessário para esclarecer a utilização de algum parâmetro e/ou suposição do modelo proposto. Também serão dadas novas informações sobre estes quando necessário. Este procedimento tem por objetivo deixar cada capítulo o mais independente possível.

## Capítulo 2

# Dispersão Urbana do Mosquito *Aedes aegypti*

*“In nature, all organisms migrate or disperse to some extent. This can take a diversity of forms as in walking, swimming, flying, or being transported by wind or flowing water.”*

*“Na natureza, todos os organismos migram ou dispersam para algum lugar. Isto pode ser de diversas formas como andando, nadando, voando, ou sendo transportado pelo vento ou água corrente.”*

*N. Shigesada e K. Kawasaki*

### 2.1 Introdução

Dengue é uma doença viral causada por um arbovírus transmitido na natureza por artrópodes do gênero *Aedes*. O *Aedes aegypti* é o seu principal vetor. Trata-se de um mosquito encontrado em regiões do mundo onde o clima quente e úmido é predominante [Vasconcelos *et al.* (1999)]. O mosquito *Aedes aegypti* habita principalmente as áreas urbanas e pica a qualquer hora durante o dia, o que o transforma em um vetor muito eficiente.

Como a vacina contra a dengue não é esperada para um futuro próximo, qualquer estratégia viável para controlar sua dinâmica epidemiológica deve concentrar esforços so-

bre a contenção da população de *A. aegypti*, especialmente quando a infecção é detectada [Gubler (1998)].

Dengue pode tornar-se endêmica numa região infestada pela população de *A. aegypti*. Assim, para desenvolver políticas públicas para prevenção e estratégias de controle desta doença é indispensável obter um sólido e tratável conhecimento sobre o comportamento e a dinâmica da população do *A. aegypti*, com o objetivo de encontrar parâmetros apropriados para uma intervenção prática. Modelos matemáticos podem dar tais conhecimentos sendo eles necessariamente uma descrição simplificada da realidade, e se razoavelmente fiéis, eles automaticamente produzem o desejado controle de parâmetros. Neste capítulo desenvolvemos um modelo matemático para a dinâmica espacial da população de *A. aegypti* e mostramos que algumas estratégias possíveis podem ser traçadas para conter sua dispersão pela interrupção no desenvolvimento de ondas viajantes [Cummings *et al.* (2004), Murray (1993)]. Simulações numéricas são realizadas em uma dimensão e a velocidade da onda é representada com relação a alguns parâmetros biológicos.

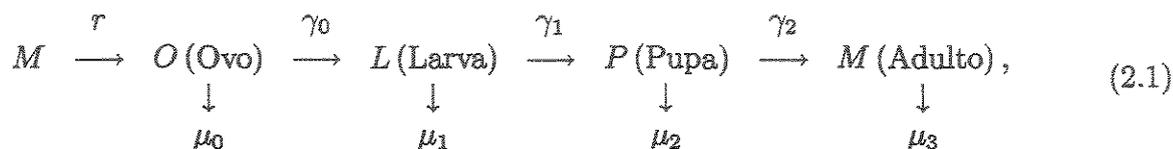
## 2.2 O modelo unidimensional: Ondas viajantes

Invasões biológicas de qualquer espécie é obviamente uma questão importante para estudo e quando a propagação dos organismos representa uma ameaça à saúde pública, a questão é também de importância humana e econômica. *Aedes aegypti*, como um vetor da doença dengue, tem sido repetidas vezes um invasor de extensas regiões habitadas pelos humanos em climas tropicais. A principal razão da dispersão populacional local do *A. aegypti* e do lento avanço da sua infestação é a busca pelas fêmeas aladas por sangue humano ou lugares para oviposição. Por outro lado, a ocorrência de ventos pode também resultar em um movimento de advecção de grande massa de mosquitos e conseqüentemente causar um rápido avanço da infestação [Gerhardt (2001)]. Além disso, como o *A. aegypti* é encontrado principalmente em regiões urbanas, seu movimento é também intensamente influenciado pelas atividades relacionadas aos humanos. Um pequeno número de mosquitos são freqüentemente carregados por veículos e embora isto possa tornar-se importante se eles forem infectados, nós não levaremos este fato em conta. No entanto, grandes quantidades de larvas são freqüentemente carregadas em recipiente abandonados com água comumente encontrados dentro de grandes caminhões de transporte. Que é provavelmente a principal causa para o avanço da infestação a longas distâncias, o qual significa centenas de quilômetros em poucos dias. Embora este último mecanismo certamente ocorra dentro de áreas urbanas, sua relevância é mais significativa para estudos da dispersão entre cidades em larga escala de extensão continental, daremos este enfoque no Capítulo 3. Este capítulo

[Takahashi *et al.* (2003), Takahashi *et al.* (2004)] foca sua atenção numa escala espacial urbana onde um processo (local) de difusão é devido a um movimento de busca autônomo e aleatório da fêmea *A. aegypti* alada e é acoplado com uma constante de advecção que pode ser interpretada como um resultado de transporte pelo vento. Para manter o modelo acessível para técnicas comuns de matemática a análise é restrita para o caso unidimensional.

### 2.2.1 Modelo Populacional para o *Aedes aegypti*

Para simplificar a dinâmica biológica vital do *A. aegypti*, este modelo considera somente duas sub-populações, a forma alada e móvel (mosquitos adultos fêmeas) e uma população aquática, estática, na qual incluem as formas ovo, larva e pupa. Para uma melhor visualização do modelo considere o seguinte esquema compartimental baseado no processo de desenvolvimento do mosquito:



onde  $O(x, t)$ ,  $L(x, t)$ ,  $P(x, t)$  e  $M(x, t)$  são as densidades de Ovos, Larvas, Pupas e Mosquitos Alados, respectivamente. Em cada uma destas fases existe uma taxa  $\mu_i$ ,  $i = 0, 1, 2$  e  $3$  de mortalidade, outra taxa  $\gamma_i$  de passagem da fase  $i$  para a fase  $i+1$ ,  $i = 0, 1$  e  $2$ , e uma taxa  $r$  de oviposição. Consideramos que o *A. aegypti* possui duas fases: Ovo, Larva e Pupa compõem a fase Aquática e estática; e os Mosquitos a sua fase Alada e móvel, suas densidades serão denotadas por  $\bar{A}(x, t)$  e  $\bar{M}(x, t)$ , respectivamente.

A densidade espacial do *A. aegypti* alado no ponto  $x$  e tempo  $t$  será denotado por  $\bar{M}(x, t)$  e que conta somente os mosquitos fêmeas para este estudo. A forma aquática será denotada analogamente por  $\bar{A}(x, t)$ . Consideramos as taxas de mortalidade das formas mosquitos alados e aquáticos como sendo, respectivamente,  $\bar{\mu}_1$  e  $\bar{\mu}_2$ .

A taxa específica de maturação da forma aquática para a forma alada dos mosquitos fêmeas será dada por  $\bar{\gamma}$ , saturada por um termo de Verhulst o qual descreve uma capacidade suporte  $\bar{k}_1$  relacionada a quantidade de nutrientes “disponíveis” (que é o sangue humano):  $\bar{\gamma}\bar{A}(x, t) \left(1 - \frac{\bar{M}(x, t)}{\bar{k}_1}\right)$ . Isto pode indicar que o efeito da saturação neste caso não está relacionada com a mortalidade como no caso do modelo de Verhulst clássico, mas relacionada ao comportamento. Que é causado devido a alguns desconhecidos “mecanismos” sinalizadores, quando a densidade da população humana é baixa (e a fonte de sangue é difícil de ser encontrada embora não necessariamente escassa), a população aquática “sente” que uma melhor estratégia de prevenção oportunista para sua sobrevivência é diminuir sua taxa de

maturação desde que ela possa sobreviver por um relativo longo período na forma aquática latente [Ferreira e Yang (2003)].

Analogamente, a taxa de oviposição pelos mosquitos fêmeas, que é a única fonte para a forma aquática, é proporcional a sua densidade mas é também regulada pelo efeito da capacidade suporte sobre a ocupação dos criadouros viáveis:  $\bar{r}\bar{M}(x, t) \left(1 - \frac{\bar{A}(x, t)}{\bar{k}_2}\right)$ .

Como já indicamos, consideraremos a dispersão do *A. aegypti* como um resultado de um movimento aleatório (e local) do vôo, representado macroscopicamente pelo processo de difusão com coeficiente  $\bar{D}$ , acoplado a uma advecção causada pelo vento [Gerhardt (2001)], um fluxo com velocidade constante  $\bar{\nu}$ . Como não levamos em consideração o deslocamento humano neste modelo, a forma aquática será considerada como estando num estado estático. No Capítulo 3 consideramos o efeito do transporte rodoviário em uma rede formada por cidades em seus nós sobre a dispersão geográfica do *A. aegypti* que é a principal causa para o seu espalhamento tanto na fase aquática, quanto na alada. No geral consideramos, dinâmica vital e processo de dispersão, um modelo matemático com oito parâmetros ( $\bar{D}, \bar{\nu}, \bar{\gamma}, \bar{\mu}_1, \bar{\mu}_2, \bar{k}_1, \bar{k}_2, \bar{r}$ ) que pode ser formulado usando duas acopladas leis de conservação como se segue

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \bar{M}(x, t) &= \bar{D} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \bar{M}(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} (\bar{\nu} \bar{M}(x, t)) \\ &\quad + \bar{\gamma} \bar{A}(x, t) \left(1 - \frac{\bar{M}(x, t)}{\bar{k}_1}\right) - \bar{\mu}_1 \bar{M}(x, t) \\ \frac{\partial}{\partial t} \bar{A}(x, t) &= \bar{r} \left(1 - \frac{\bar{A}(x, t)}{\bar{k}_2}\right) \bar{M}(x, t) - (\bar{\mu}_2 + \bar{\gamma}) \bar{A}(x, t). \end{aligned} \quad (2.2)$$

Após introduzir a escala apropriada, adimensionalizamos o sistema acima usando as seguintes unidades:

- $\bar{k}_1$  para a população de mosquitos alados,
- $\bar{k}_2$  para a população de mosquitos na forma aquática,
- $\bar{r}^{-1}$  para o tempo e
- $\sqrt{\frac{\bar{D}}{\bar{r}}}$  para o espaço,

os quais nos fornece 5 novos parâmetros adimensionais

$$\left( \mu_1 = \frac{\bar{\mu}_1}{\bar{r}}, \mu_2 = \frac{\bar{\mu}_2}{\bar{r}}, \gamma = \frac{\bar{\gamma}}{\bar{r}}, \nu = \frac{\bar{\nu}}{\sqrt{\bar{r}\bar{D}}}, k = \frac{\bar{k}_1}{\bar{k}_2} \right)$$

e assim tem-se o sistema:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} M(x, t) &= \frac{\partial^2}{\partial x^2} M(x, t) - \nu \frac{\partial}{\partial x} M(x, t) \\ &\quad + \frac{\gamma}{k} A(x, t) (1 - M(x, t)) - \mu_1 M(x, t) \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} A(x, t) = k(1 - A(x, t)) M(x, t) - (\mu_2 + \gamma) A(x, t).$$

Sistemas de reação e difusão semelhantes a este são notoriamente aptos a desenvolver soluções onda viajantes atratoras (estáveis) que representam o regime permanente do sistema dinâmico [Weinberger (1982)]. Isto significa que após um rápido período transiente, vindo de qualquer perturbação inicial suficientemente forte, aproximam-se de uma solução do tipo onda viajante, tornando-se estas a “dinâmica visível” de uma invasão. Mostraremos que, de fato, para o modelo (2.3), soluções onda viajantes existem para algumas velocidades. Depois, determinaremos a menor velocidade possível que, por argumentos de Fisher [Murray (1993)], deve corresponder à onda viajante estável. Tal fenômeno não é rigorosamente provado no presente trabalho mas será confirmado pelas simulações numéricas.

Soluções onda viajantes serão procuradas na seguinte forma:

$$m(z) = M(x, t), \quad a(z) = A(x, t) \quad \text{e} \quad z = x - ct, \quad (2.4)$$

onde  $c$  é velocidade constante e  $m(z)$  e  $a(z)$  são os perfis da onda. Olhamos para os perfis que levam para a interpretação de uma invasão, que são funções positivas monótonas decrescentes tais que

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} m(z) = m^*, \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} a(z) = a^*, \quad (2.5)$$

$$\lim_{z \rightarrow +\infty} m(z) = 0, \quad \lim_{z \rightarrow +\infty} a(z) = 0,$$

vide Figura 2.1.

A existência de homoclínicas “ondas de choque” não será analisada.

Substituindo as equações de (2.4) no sistema (2.3) o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias é obtido:

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{dz^2} m(z) &= (\nu - c) \frac{d}{dz} m(z) - \frac{\gamma}{k} (1 - m(z)) a(z) + \mu_1 m(z) \\ \frac{d}{dz} a(z) &= -\frac{k}{c} (1 - a(z)) m(z) + \left( \frac{\mu_2 + \gamma}{c} \right) a(z). \end{aligned} \quad (2.6)$$

O problema de valor de contorno (2.5-2.6) pode também ser escrito na forma de um

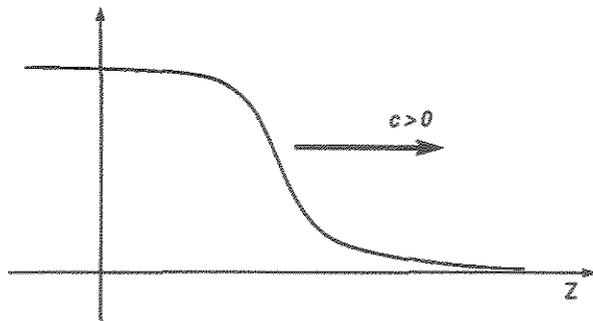


Figura 2.1: Perfil da solução Frente de Onda Viajante procurada.

sistema dinâmico como segue:

$$\begin{aligned}
 m'(z) &= h(z) \\
 h'(z) &= (\nu - c)h(z) - \frac{\gamma}{k}(1 - m(z))a(z) + \mu_1 m(z) \\
 a'(z) &= -\frac{k}{c}(1 - a(z))m(z) + \left(\frac{\mu_2 + \gamma}{c}\right)a(z),
 \end{aligned} \tag{2.7}$$

com as equivalentes condições de contorno

$$\begin{cases} m(-\infty) = m^* \\ h(-\infty) = 0 \\ a(-\infty) = a^* \end{cases} \text{ e } \begin{cases} m(+\infty) = 0 \\ h(+\infty) = 0 \\ a(+\infty) = 0, \end{cases} \tag{2.8}$$

onde  $m'(z) = \frac{dm}{dz} = h(z)$ , e assim por diante.

O problema de valor de contorno (2.7-2.8) é definido no intervalo  $(-\infty, +\infty)$  e assim suas soluções podem ser interpretadas geometricamente como trajetórias heteroclínicas do sistema dinâmico (2.7) no espaço de fase tri-dimensional  $(m, h, a)$  ligando dois diferentes pontos singulares, um deles necessariamente a origem. De fato,  $P_0 = (0, 0, 0)$  é um ponto singular e um segundo ponto  $P_1 = (m^*, 0, a^*)$  é facilmente encontrado, onde

$$a^* = \frac{k\gamma - \mu_1 k(\mu_2 + \gamma)}{k\gamma + \gamma(\mu_2 + \gamma)} \quad \text{e} \quad m^* = \frac{\gamma a^*}{\mu_1 k + \gamma a^*}. \tag{2.9}$$

Na verdade,  $P_0$  e  $P_1$  são os únicos pontos singulares possíveis do sistema (2.7).

Desde que estamos somente interessados em soluções que tenham significado biológico, devemos ter  $P_1 \neq P_0$  e este deve ser adequadamente “positivo”, o que implica em  $a^* > 0$  e  $m^* > 0$ ; estes são conseqüências da seguinte condição matemática:

$$\mu_1 = \frac{\bar{\mu}_1}{\bar{r}} < 1 \quad \text{e} \quad \gamma > \frac{\mu_1 \mu_2}{1 - \mu_1}. \quad (2.10)$$

Interpretando estas desigualdades vindas de um ponto de vista biológico concluímos que uma condição necessária para a existência da onda viajante é, primeiramente, que  $\mu_1 = \frac{\bar{\mu}_1}{\bar{r}} < 1$  (significa que a taxa de maturação dos mosquitos é maior que a sua taxa de mortalidade) e, em segundo lugar, que a (adimensional) taxa de produção de mosquitos  $\gamma$  deve ser maior que um valor limiar  $\frac{\mu_1 \mu_2}{1 - \mu_1}$ .

No caso  $\mu_1 = \frac{\bar{\mu}_1}{\bar{r}} < 1$ , a condição extra em (2.10) para existência de ondas viajantes pode ser escrita em unidades dimensionais como:

$$R_0^* = \frac{\gamma}{\gamma + \mu_2} \frac{r}{\mu_1} > 1 \quad (2.11)$$

e pode ser interpretada de um ponto de vista biológico como segue.

Uma vez que  $\frac{1}{\gamma + \mu_2}$  é o tempo médio de sobrevivência do *A. aegypti* em sua fase aquática e  $\frac{1}{\gamma}$  é o tempo médio de sua permanência como tal, podemos interpretar o termo  $\frac{\gamma}{\gamma + \mu_2}$  como sendo a probabilidade de um ovo ter sucesso em se tornar um mosquito (fêmea).

Por outro lado,  $\frac{1}{\mu_1}$  é o tempo de vida média de um mosquito fêmea e, conseqüentemente,  $\frac{r}{\mu_1}$  é o número médio de ovos viáveis ovipostos por cada uma. Então, segue que ondas viajantes ocorrem somente se os mosquitos fêmeas produzirem em média um mosquito fêmea durante toda sua vida. É claro que é somente uma condição necessária por que matematicamente,  $R_0^* > 1$  garante a existência de um ponto singular não-trivial e “positivo” mas não a existência de uma trajetória totalmente “positiva” ligando-o a origem. Deve-se notar que uma trajetória biologicamente aceitável (i.e., uma “positiva”) deve satisfazer a seguinte desigualdade:  $m(z) \geq 0$ ,  $a(z) \geq 0$ ,  $\forall z \in (-\infty, +\infty)$ .

De agora em diante chamaremos as três regiões dimensionais  $m \geq 0$ ,  $h < 0$  e  $a \geq 0$  o P-octante. Então, concluiremos por agora que  $R_0^* < 1$  é uma condição suficiente para um cenário de não-invasão. Entretanto é razoável considerar que  $R_0^* > 1$  é uma condição suficiente para a existência de ondas viajantes desde que não tenha dependência de parâmetros espaciais.

Considerando que  $R_0^* < 1$  é provavelmente uma forte condição para controlar a dispersão de *A. aegypti*, gostaríamos de estender as opções para suas condições espaciais, pela análise mais rigorosa do caso  $R_0^* > 1$  e, em particular, aprender sobre a dependência da velocidade da onda em relação aos parâmetros adimensionais.

Uma estratégia matemática diferente para o controle da dispersão é a delimitação de

regiões de estabilidade em parâmetros espaciais para a onda viajante. Entretanto, esta análise matemática não é contemplada aqui.

## 2.3 Ondas Viajantes: Sua existência e velocidade dependendo dos parâmetros espaciais

O sistema de reação e difusão (2.3) será analisado, a seguir, para a existência de ondas viajantes de velocidade constante, como descrito em (2.4) e sobre a condição (2.10).

Consideramos que a condição (2.10) para a existência de um ponto singular “positivo” é satisfeito. Usamos o método do espaço de fase para determinar a existência de uma solução “positiva” para o problema de valor de contorno (2.7-2.8), que representa uma trajetória vinda do ponto singular  $P_1 = (m^*, 0, a^*)$  para a origem  $P_0 = (0, 0, 0)$  contida totalmente no P-octante. É claro, uma condição necessária para a existência de um trajetória solução é que o  $P_1$  deva ter uma variedade instável (partindo) e  $P_0$  uma variedade estável (chegando), vide esboço na Figura 2.2.

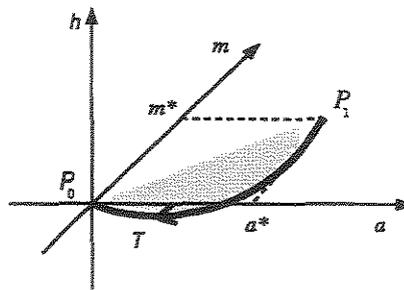


Figura 2.2: Uma trajetória solução no espaço de fase  $(m, h, a)$  indo de  $P_1$  para  $P_0$  no P-octante  $m \geq 0$ ,  $h < 0$  e  $a \geq 0$ .

Para fazer a requerida análise de estabilidade, como de habitual, linearizamos o sistema dinâmico (2.7) e determinamos os autovalores da matriz jacobiana para cada ponto singular.

Na origem,  $P_0$ , a matriz jacobiana é

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \mu_1 & (\nu - c) & -\frac{\gamma}{k} \\ -\frac{k}{c} & 0 & \frac{\mu_2 + \gamma}{c} \end{bmatrix},$$

e os autovalores correspondentes são as raízes da seguinte  $c$ -família de polinômios em  $\lambda$ :

$$p_0(\lambda, c) = -\lambda^3 + \left[ \frac{\mu_2 + \gamma}{c} + (\nu - c) \right] \lambda^2 + \left[ \mu_1 - (\nu - c) \frac{\mu_2 + \gamma}{c} \right] \lambda - \frac{\mu_2 + \gamma}{c} \mu_1 + \frac{\gamma}{c},$$

onde  $c$  é a velocidade da onda a ser determinada.

De (2.10) sabemos que  $p_0(0, c) = \frac{1}{c}[-(\mu_2 + \gamma)\mu_1 + \gamma] > 0$  e, como  $\lim_{\lambda \rightarrow \pm\infty} p_0(\lambda, c) = \mp\infty$ , concluímos que cada polinômio em  $\lambda$  desta  $c$ -família tem pelo menos uma raiz positiva. Estes polinômios, em princípio, podem ter ou outras duas raízes reais, ou outras duas raízes complexas conjugadas. Raízes complexas estáveis (raízes com parte real negativa) podem garantir uma solução do problema de valor de contorno (2.7-2.8) mas a trajetória resultante chega na origem girando através de pontos fora do P-octante, e então, neste caso, existe uma onda viajante biologicamente não aceitável (valores de  $m$  e/ou  $a$  negativos). Uma solução onda viajante existe somente se para um  $c > 0$  o respectivo polinômio  $p_0(\lambda, c)$  tiver pelo menos uma raiz (real) negativa.

Entretanto, é fácil ver que para qualquer  $\lambda < 0$  temos  $\lim_{c \rightarrow \infty} p_0(\lambda, c) = -\infty$  que implica que uma raiz real negativa  $\lambda$  de  $p_0(\lambda, c)$  existe se  $c$  é escolhido suficientemente grande. Agora, desde que para qualquer  $c > 0$ ,  $p_0(0, c) > 0$ , se um polinômio  $p_0(\lambda, c)$  tem uma raiz negativa, ele tem duas raízes negativas. Gráficos genéricos dos polinômios deste tipo são mostrados na Figura 2.3.

Definimos o conjunto  $C = \{c > 0; p_0(\lambda, c) \text{ tem raízes negativas}\}$ . Para encontrar a onda viajante estável temos que determinar o valor de  $c > 0$  para o qual existe uma solução, isto é, o  $\min C$ . Se existe tal mínimo  $c_m > 0$ , o polinômio limiar  $p_0(\lambda, c_m)$  necessariamente tem uma raiz dupla em seu valor mínimo local (Figura 2.3).

Uma observação interessante que pode ajudar a visualizar o gráfico da  $c$ -família dos polinômios em  $\lambda$ ,  $p_0(\lambda, c)$ , vem da seguinte desigualdade:

$$\frac{\partial}{\partial c} p_0(\lambda, c) = - \left( \frac{\mu_2 + \gamma}{c^2} + 1 \right) \lambda^2 + \left[ \nu \frac{(\mu_2 + \gamma)}{c^2} \right] \lambda - \frac{1}{c^2} [\gamma - \mu_1(\mu_2 + \gamma)] < 0,$$

obtida levando em conta a condição (2.10) e fixando qualquer valor negativo para  $\lambda$ .

O valor limiar  $c_m$  é a velocidade mínima  $c$  para a qual deve existir uma onda viajante ou, em outras palavras,  $c \geq c_m$  é uma condição necessária para a existência da solução onda viajante. É claro que devemos ainda considerar condições sobre o outro ponto estacionário,  $P_1$ , para encontrar restrições futuras que devem ser impostas sobre o parâmetro  $c$ .

Obter uma fórmula explícita para a velocidade mínima  $c_m$  requer a solução do seguinte

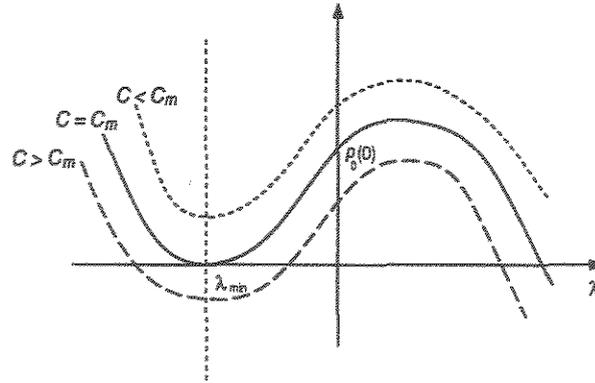


Figura 2.3: Gráficos da  $c$ -família dos polinômios  $p_0(\lambda, c)$ . Em particular é apresentado o gráfico do polinômio limiar  $p_0(\lambda, c_m)$ .

sistema algébrico:

$$\begin{cases} p_0(\lambda, c) = 0 \\ \frac{\partial p_0}{\partial \lambda}(\lambda, c) = 0, \end{cases}$$

que é um problema difícil para as curvas da  $c$ -família de polinômios.

As derivadas  $\frac{\partial p_0}{\partial \lambda}(\lambda, c) = p'_0(\lambda)$ , são polinômios de segunda ordem

$$p'_0(\lambda, c) = -3\lambda^2 + 2 \left[ \frac{\mu_2 + \gamma}{c} + (\nu - c) \right] \lambda + \left[ \mu_1 - (\nu - c) \frac{\mu_2 + \gamma}{c} \right]$$

e suas raízes podem ser encontradas explicitamente pela seguinte expressão:

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{3} \left[ \frac{\mu}{c} + (\nu - c) \pm \sqrt{Q(c)} \right]$$

onde

$$Q(c) = \left[ \frac{\mu}{c} + (\nu - c) \right]^2 + 3 \left[ \mu_1 - (\nu - c) \frac{\mu}{c} \right] = \left( \frac{\mu}{c} \right)^2 + (\nu - c)^2 - 2(\nu - c) \frac{\mu}{c} + 3\mu_1$$

e  $\mu = \mu_2 + \gamma$ .

A menor raiz  $\lambda_-(c)$  é tal que eventualmente caracterizará o valor limiar  $c_m$  quando este tornar-se também uma raiz do polinômio de terceira ordem  $p_0(\lambda, c)$ , isto quer dizer que podemos reduzir o sistema acima a uma equação algébrica

$$p_0(\lambda_-(c), c) = 0, \quad (2.12)$$

cujas soluções nos dá  $c_m(\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2)$ .

Não nos empenhamos por completar as condições algébricas para a existência de uma raiz negativa de  $p_0(\lambda, c)$ , ou para explicitar fórmulas para  $c_m$ . Ao invés disto, mostramos que ondas viajantes existem para algumas escolhas robustas dos parâmetros e mais tarde nas simulações um exemplo numérico “realístico” com um conjunto destes.

Agora, voltando nossa atenção para a estabilidade linear no ponto singular  $P_1$  analisamos a matriz jacobiana

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{\gamma}{k}a^* + \mu_1 & (v - c) & -\frac{\gamma}{k}(1 - m^*) \\ -\frac{k}{c}(1 - a^*) & 0 & \frac{\mu_2 + \gamma + km^*}{c} \end{bmatrix}.$$

É facilmente verificado por manipulações algébricas que para  $c \geq c_m$  a matriz acima tem dois autovalores positivos e conseqüentemente a desejada variedade instável é sempre encontrada.

Resumindo todos os resultados acima, podemos concluir que (2.10) é uma condição necessária para a existência de soluções onda viajantes de (2.3) e, em tal caso, suas velocidades devem ser  $c \geq c_m$ . Entretanto, não é certo que soluções trajetórias de (2.5-2.6) existam para todo  $c > c_m$ . Simulações numéricas mostram que soluções trajetórias de (2.5-2.6) podem ser calculadas para uma variedade de valores  $c \in [c_m, c_M]$ , mas não para  $c > c_M$ .

Também, como dito anteriormente, resultados matemáticos para outros sistemas de reação e difusão sugerem que somente a solução estável, e conseqüentemente, com significado biológico, ou a solução onda viajante de (2.3), é aquela com velocidade mínima  $c_m$  [Murray (1993), Weinberger (1982)]. Então, se estamos projetando qualquer estratégia para controlar a dispersão do *A. aegypti* baseados no modelo acima, o parâmetro crucial a ser considerado é o  $c_m = (\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2)$ .

É claro, vindo de um ponto de vista teórico, nosso principal objetivo é fazer  $c_m = (\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2) = 0$  por uma escolha apropriada dos parâmetros adimensionais  $(\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2)$ . A produção de uma onda viajante estacionária estável é uma estratégia matemática comumente usada para parar a progressão de um processo de invasão em problemas de reação-difusão [Pauwelussen (1981)]. Entretanto, além do fato que  $c \rightarrow 0$  ser um limite singular para o presente modelo, ele não é necessariamente uma equivalência estrita. De um ponto de vista prático, ele é usado o suficiente para manter esta igualdade como um objetivo quando analisamos um exemplo numérico e então procuramos pela menor velocidade mínima possível levando em conta uma realística extensão dos valores que podemos considerar para os parâmetros dimensionais, o que é feito na próxima seção.

## 2.4 Simulações Numéricas

As simulações numéricas foram realizadas no XPPAUT [Ermentrout (2002)] e MATLAB 6.5. Um exemplo numérico, que é representado por um conjunto de valores fixos para os parâmetros, usa os dados nas Tabela 2.1 (dimensional) e Tabela 2.2 (adimensional). Estes valores são da mesma ordem como em [Ferreira e Yang (2003)].

$D$	$v$	$\gamma$	$r$	$k_1$	$k_2$	$\mu_1$	$\mu_2$
$1,25 \times 10^{-2}$	$5,0 \times 10^{-2}$	0,2	30	25	100	$4,0 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-2}$

Tabela 2.1: Valores para os parâmetros dimensionais no seguinte sistema de unidades: Espaço =  $[x] = km$ , Tempo =  $[t] = 1 dia$ .

$v$	$\gamma$	$k$	$\mu_1$	$\mu_2$
$8,164 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-1}$	$6,66 \times 10^{-3}$	$1,33 \times 10^{-3}$	$3,33 \times 10^{-4}$

Tabela 2.2: Valores para os parâmetros adimensionais  $\nu$ ,  $\gamma$ ,  $k$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  correspondentes a Tabela 2.1.

O valor de  $R_0^* = 714$  corresponde aos parâmetros dados é muito alto e, na situação de completa homogeneidade espacial, a invasão sempre sucederá em contrário a qualquer medida. Entretanto, como pode ser visto da expressão (2.11),  $R_0^*$  depende somente dos parâmetros vitais. Então, de agora em diante, todas as mudanças para controlar a invasão do *A. aegypti* deve depender principalmente dos mecanismos de dispersão espacial, que é representado pelo parâmetro (adimensional)  $\nu = \frac{\bar{v}}{\sqrt{rD}}$ .

O ponto singular correspondente para este exemplo numérico é  $P_1 = (0,951, 0, 0,971)$ . A velocidade mínima para a existência da onda viajante é  $c_m \simeq 0,514$ , este valor pode ser aproximadamente obtido ou resolvendo a equação algébrica correspondente (2.12), ou resolvendo o problema de valor de contorno (2.5-2.6) ou (2.7-2.8), como apresentado acima.

Simulações numéricas do problema de valor de contorno (2.7-2.8) foram feitas usando um tipo de “método do chute” [Keller (1977), Keller (1992)], isto é, resolvendo os problemas de Cauchy para o sistema (2.6), com “apropriados” valores iniciais  $P^0$ , pertencentes à variedade instável,  $W_U$ , de  $P_1$ , escolhidos em uma vizinhança de  $P_1$  e, tais que, o caminho  $\overline{P_1 P^0}$  é “instável”, ou seja, é tomado na direção do autovetor instável, conforme o Teorema 6.1 da página 242 do livro [Hartman (1964)] (veja também [Carr (1981)]). A Figura 2.4 esboça o procedimento.

As figuras 2.5 e 2.6 mostram que para  $c = 0,38$  existe uma trajetória heteroclínica rodando em torno da origem, indicando que o polinômio correspondente deve ter duas raízes

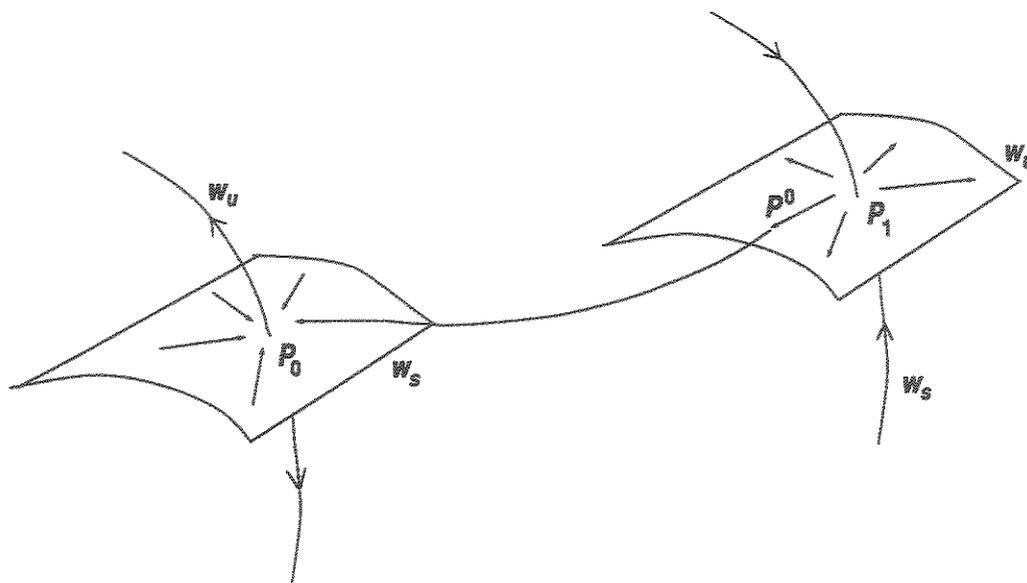


Figura 2.4: Esboço do procedimento para se determinar a trajetória que liga o ponto  $P_1$  a  $P_0$ , com início no caminho  $\overline{P_1 P^0}$ .

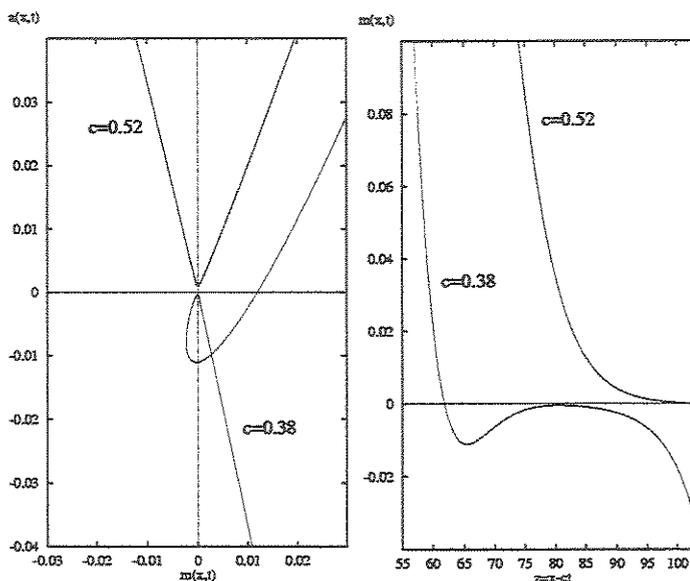


Figura 2.5: Figura da Esquerda: Zoom em torno da origem mostrando as trajetórias para  $c = 0,52$  e  $c = 0,38$ . Figura da Direita: Frentes de onda para  $c = 0,38$  e  $c = 0,52$ .

complexas. Aumentando o valor de  $c$  podemos observar (não mostrado na figura) que o giro decresce até  $c \simeq 0,52$ , quando obtemos uma trajetória heteroclínica quase perfeita totalmente inserida no P-octante ligando  $P_1$  a origem. Importante notar que para valores grandes de  $c$  obtemos ainda órbitas heteroclínicas no P-octante que não são interessantes já que não produzem soluções onda viajantes estáveis, como já sabemos e será mostrado

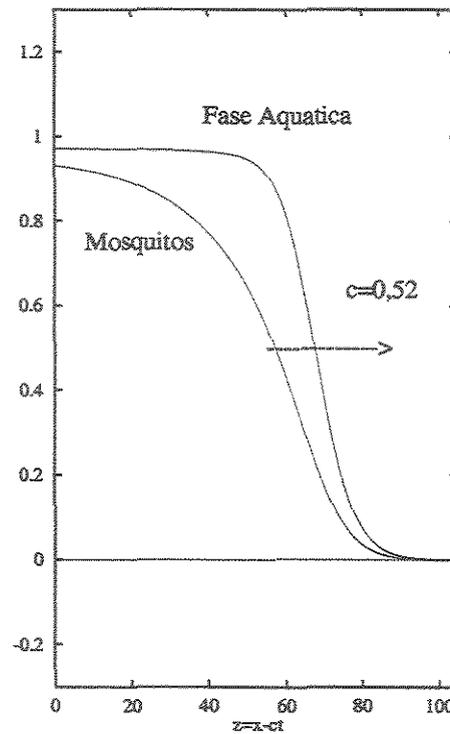


Figura 2.6: Frentes de onda para  $c = 0,52$ .

a seguir na simulação numérica do sistema de reação-difusão (2.3). Além disso, para todo valor grande de  $c$  a órbita heteroclínica produz uma solução onda viajante de (2.3) que exibe densidades (de ambas; fases mosquitos adultos e aquática) bem além da capacidade suporte.

#### 2.4.1 Indicação da Estabilidade de $c_m$ - Onda Viajante pela Simulação Numérica do Modelo de Reação Difusão

Para se ter um uso biológico das ondas viajantes, necessitamos mostrar não somente sua estabilidade mas também que elas possuem um forte comportamento atrator. No caso, uma onda viajante representará um regime permanente do sistema dinâmico num cenário robusto. Entretanto, rigorosos tratamentos matemáticos da mesma estabilidade linear das ondas viajantes são notoriamente problemas difíceis e estimativas de regiões de atratividade, que seriam o lado prático deste tipo de resultado, é uma tarefa sem esperança. Então, simulações numéricas podem nos dar forte suporte para, ou então contra, argumentos de estabilidade. Em seguida mostramos que simulações numéricas das equações diferenciais parciais de reação-difusão (2.2) com arbitrárias condições iniciais rapidamente se desenvolvem em ondas viajantes com mesma velocidade  $c_m$  como prescrito pelos argumentos apresentados na última seção.

As simulações numéricas foram obtidas usando o método de Runge-Kutta de quarta ordem para a discretização da segunda equação, a que descreve a fase aquática e uma aproximação em diferenças finitas para a primeira equação adequadamente modificada para levar em conta os efeitos da advecção na variável espacial. O método Crank-Nicholson foi usado para semi-discretização da variável tempo.

Para a população de mosquitos, uma condição inicial do tipo caixa foi usada,

$$M(x, 0) = \begin{cases} 0 & , |x| > 1 \\ M_0 & , |x| \leq 1 \end{cases}$$

e, condições de contorno nulas, de Neumann

$$\frac{\partial M}{\partial x}(\pm L, t) = 0, t > 0$$

foram usados, enquanto que para a fase aquática, condição inicial nula foi usada:

$$A(x, 0) = 0,$$

Na Figura 2.7 o gráfico espacial de uma solução típica para muitos valores de tempo claramente mostra uma aproximação muito rápida para a solução onda viajante. Este comportamento limite foi sempre encontrado para diferentes valores de  $M_0$  e  $L$  das condições inicial e contorno que sustentam a conclusão de que a solução onda viajante é de fato uma solução muito atrativa. Biologicamente, isto significa que processos invasivos são um fenômeno típico para a dinâmica da população de *A. aegypti*. A velocidade da onda viajante limiar é  $0,32 \text{ Km/dia}$  que concorda com o aproximado  $c_m = 0,514$  adimensional obtido pelos argumentos apresentados na última seção.

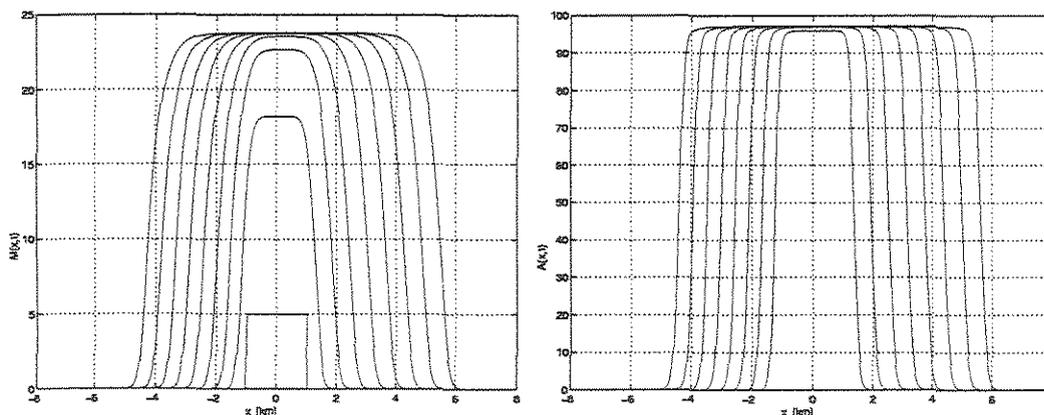


Figura 2.7: Gráficos de  $M(x, t)$  e  $A(x, t)$  com respeito a variável espacial  $x$  para valores fixos do tempo,  $t = 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16$  dias. A frente de onda à direita é mais rápida do que a frente de onda à esquerda.

Uma vez que  $c_m(\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2)$  é confirmada como um parâmetro vital para o fenômeno de invasão, o próximo passo deve ser analisar as estratégias para interromper o processo de onda ou, em outras palavras, determinar os valores para os parâmetros adimensionais  $\gamma, \nu, \mu_1$  e  $\mu_2$  que devem trazer um valor de  $c_m(\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2)$  tão próximo de zero quanto possível.

Em primeiro lugar analisaremos sua dependência em relação aos parâmetros vitais  $\gamma, \mu_1$  e  $\mu_2$  e, por último, em relação ao comportamento do movimento  $\nu$ .

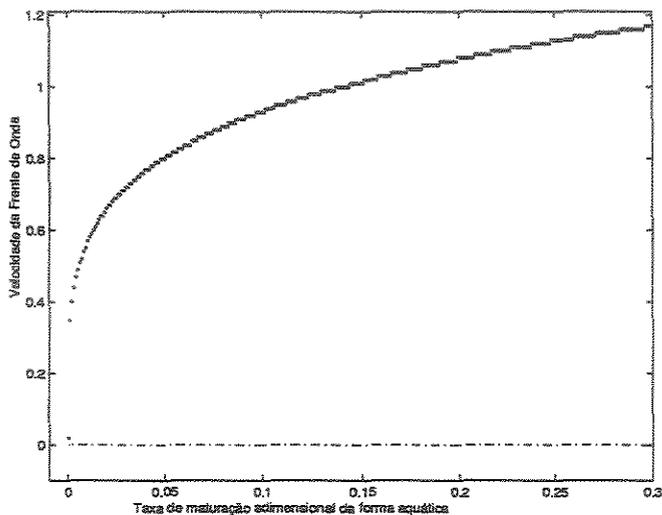


Figura 2.8: Variação de  $c_m(\gamma, \nu, \mu_1, \mu_2)$  com respeito ao parâmetro  $\gamma$ , quando  $\nu, \mu_1, \mu_2$  são fixados como na Tabela 2.2.

O parâmetro adimensional  $\gamma = \frac{\bar{\gamma}}{\bar{r}}$  é a razão entre duas unidades de tempo, o tempo médio para uma oviposição  $\frac{1}{\bar{r}}$  e o tempo médio tomado para a maturação da forma aquática,  $\frac{1}{\bar{\gamma}}$ . Figura 2.8 mostra uma esperada dependência monótona crescente de  $c_m$  em relação ao parâmetro  $\gamma$ , quando  $\nu, \mu_1$  e  $\mu_2$  são fixados como na Tabela 2.2, e também apresenta efeito de saturação para valores grandes de  $\gamma$ . Uma estratégia para uma parada completa com estes parâmetros é irreal, do ponto de vista prático, visto que decrescem substancialmente  $c_m$  somente é possível se trazer  $\gamma$  muito próximo de zero; para valores relativamente pequenos de  $\gamma$  ( $\approx 0,05$ ) a velocidade da onda ainda mantém-se alta ( $\approx 0,8$ ).

A Figura 2.9 mostra que uma aplicação de inseticida contra a fase alada (mosquito) é muito mais eficiente como estratégia para conter a infestação do que uma aplicação de larvicida contra a fase aquática, vide Figura 2.10. Isto não deve ser surpresa uma vez que a forma alada é a responsável pelo movimento do *A. aegypti*. Entretanto, como podemos ver na mesma figura, um efeito da saturação é muito aparente e massiva aplicação de inseticidas aumentará a taxa de mortalidade dos mosquitos em torno de 0,25 mostrando pouca eficiência sobre a redução da velocidade da onda.

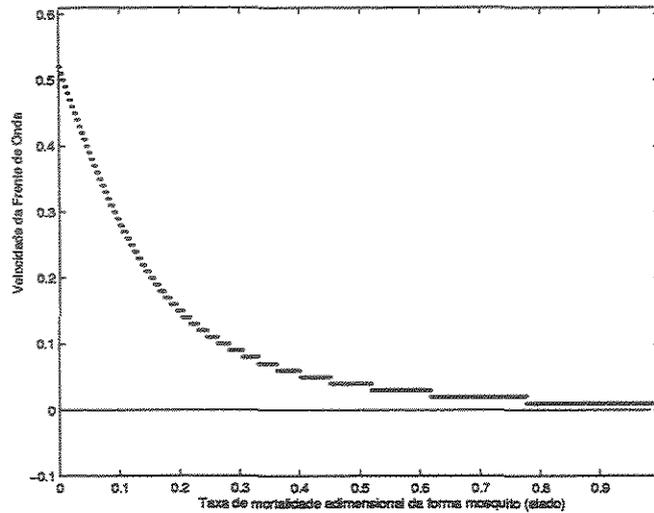


Figura 2.9: Dependência de  $c_m$  com respeito a  $\mu_1$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2.

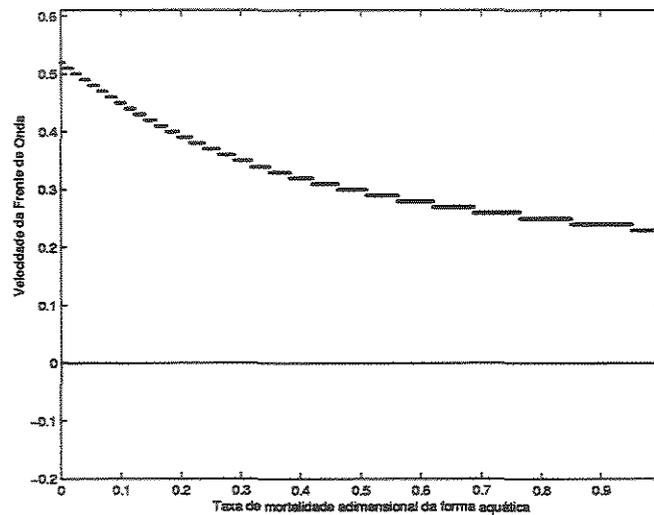


Figura 2.10: Dependência de  $c_m$  com respeito a  $\mu_2$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2.

Aplicação de larvicidas contra a forma aquática não é muito efetiva para o controle da onda, o que pode ser visto na Figura 2.10. Entretanto, um ataque químico contra a forma alada ( $\mu_1 \gg 1$ ) acoplada com a eliminação de criadouros infestados ( $k \gg 1$ ) traz resultados surpreendentemente efetivos como mostra a Figura 2.11.

Campanhas pública de educação e remoção de entulhos deve resultar na redução de criadouros de *A. aegypti* e, conseqüentemente, em um decréscimo da capacidade suporte  $\bar{k}_2$  da sua forma aquática. Desde que a capacidade suporte para mosquitos  $\bar{k}_1$  dependa somente da densidade da população humana, que é dificilmente controlada, a estratégia

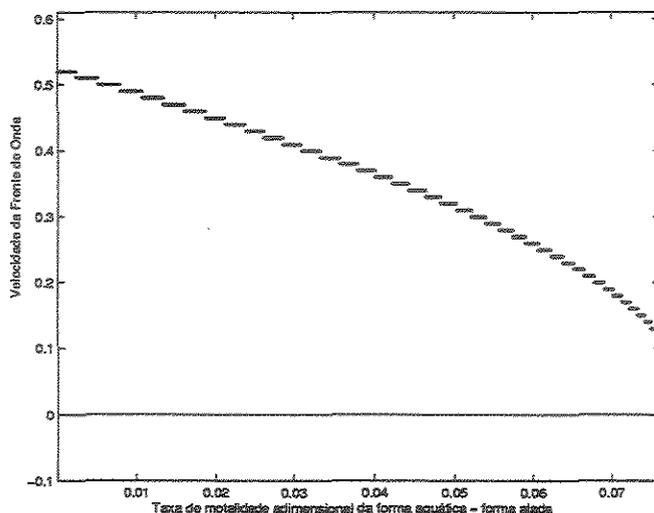


Figura 2.11: Dependência de  $c_m$  com respeito a  $\mu = \mu_1 = \mu_2$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2.

não-química pode ser representada por um crescimento do valor do parâmetro  $k = \frac{\bar{k}_1}{\bar{k}_2}$ . A Figura 2.10 mostra que esta é uma estratégia muito efetiva para a redução da velocidade da onda invasiva. Entretanto, na prática, a execução desta estratégia requer um longo período de tempo e uma extensa soma de mão-de-obra o que torna muito difícil baixar o valor de  $\bar{k}_2$  para uma extensa região. Então, este é um interessante problema para analisar o comportamento da onda viajante em um meio com  $\bar{k}_2$  variando (periodicamente, por exemplo [Shigesada e Kawasaki (1997)]) para esperançosamente encontrar uma estratégia eficiente para a eliminação dos criadouros em uma fração da área geográfica total, escolhendo um apropriado modelo espacial de ação. Intervenções dependentes do tempo sobre o parâmetro  $\bar{k}_2$  em específicas regiões podem ser uma eficiente estratégia para conter a frente de onda. O mesmo pode ser dito em relação a estratégia de inseticida que é notoriamente ineficiente e nociva para a saúde pública quando aplicada em áreas densamente povoadas. Nós não perseguiremos este assunto aqui; ele é tratado por uma aproximação matemática diferente.

Controle do movimento espacial do *A. aegypti* é muito difícil do ponto de vista prático. Entretanto, o estudo da dependência da velocidade de frentes de onda em relação a advecção, isto é, no nosso caso transporte pelo vento, é interessante do ponto de vista da prevenção. A Figura 2.12 mostra que a velocidade da frente de onda varia linearmente com a velocidade de advecção mas não da mesma forma do clássico modelo de Fisher. Desde que a advecção somente transporta a forma alada, e os mosquitos necessitam de algum tempo para a oviposição a dependência da velocidade da frente de onda no presente modelo em relação a velocidade de advecção não é tão forte quanto no modelo de Fisher.

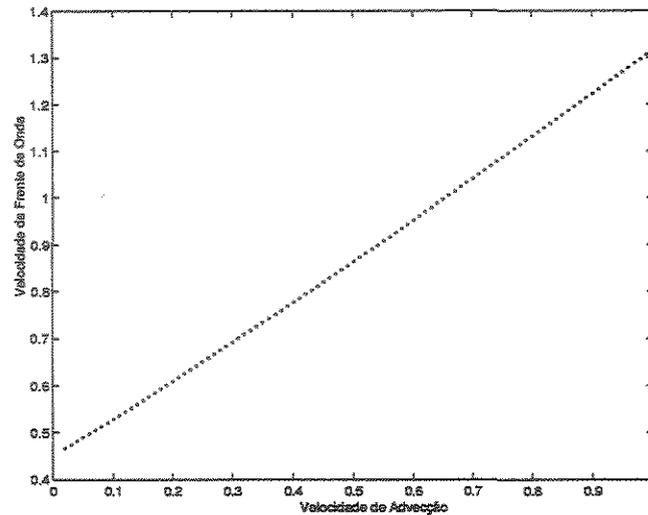


Figura 2.12: Dependência de  $c_m$  com respeito a  $\nu$ , e todos os parâmetros permanecendo com seus valores fixos como dados na Tabela 2.2.

Até agora temos considerado somente a velocidade da onda (positiva) no sentido da advecção, onda à direita. É claro deverá existir também uma frente de onda na direção contrária ao fluxo, onda à esquerda, como é o caso mostrado pelo lado esquerdo da Figura 2.7. Para encontrar o valor da velocidade da onda à esquerda é suficiente tomar  $\nu > 0$  e olhar para as soluções do problema de valor de contorno (2.5-2.6) para  $c < 0$ . Se parâmetros adimensionais tomam valores tais como aqueles dados pela Tabela 2.2, obtemos  $c_m \simeq 0,40$  (dimensionalmente  $\simeq 0,25 \text{ Km/dia}$ ) para a velocidade da onda invasiva na direção à esquerda. Note que para  $\nu = 0$ , temos  $c_m \simeq 0,45$ . Por outro lado, com  $\nu = 8,16 \times 10^{-2}$  a velocidade da onda à esquerda é  $c_m = 0,40$  enquanto que a velocidade da onda à direita é  $c_m \simeq 0,52$ . Então, concluímos que o efeito da advecção sobre a velocidade da onda é relativamente forte na direção contrária ao fluxo, do que na mesma direção do fluxo. É claro, podemos esperar que uma advecção suficientemente forte deva inverter a onda à esquerda para a direção a favor do fluxo. A Figura 2.13 mostra a velocidade da onda à esquerda em relação a velocidade de advecção fixando os valores dos parâmetros adimensionais tais como dados na Tabela 2.2. Neste caso,  $\nu = \nu_f \simeq 1,95$  é um (“freio”) valor limiar, após o qual a onda à esquerda inverte sua direção de propagação. A Figura 2.14 mostra que para uma velocidade de advecção próxima do valor de freio e para uma distribuição inicial “caixa” de mosquitos, a solução do modelo se desenvolve em uma onda viajante com somente frente à direita; na direção contrária ao fluxo, e em torno da origem, ambas, populações fases alada e aquática, estão “deslizando” para a extinção.

Como a advecção existe por causas naturais, ela não pode ser controlada, a discussão acima pode ser usada para predição de padrões da invasão do *A. aegypti* numa área urbana

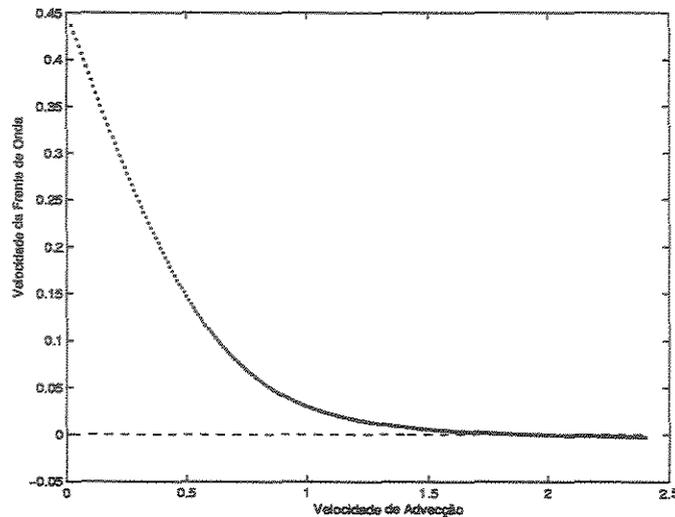


Figura 2.13: A dependência da velocidade da onda à esquerda com relação a velocidade de advecção obtida fixando todos os parâmetros adimensionais dados na Tabela 2.2. Para  $\nu_f \simeq 1,95$  a função “lentamente” muda seu sinal.

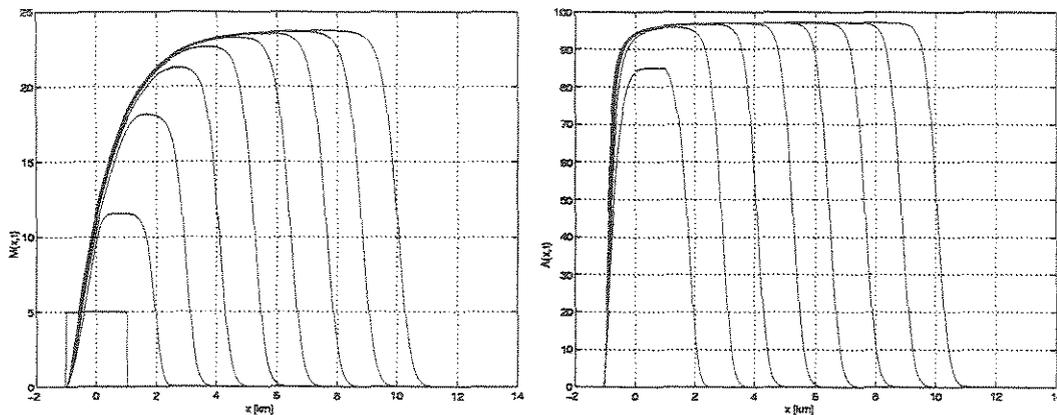


Figura 2.14: O desenvolvimento de uma onda viajante (esquerda: mosquitos alados, direita: aquática) quando a velocidade de advecção é o valor freio  $\nu = \nu_f \simeq 1,95$ , obtido fixando todos os parâmetros adimensionais dados na Tabela 2.2.

sob o efeito de forte e constantes ventos. Além do mais, intervenções sobre o processo de difusão, isto é, sobre o movimento de vôo dos mosquitos, podem também ser possíveis pela estratégia espacial tal como descrito acima [Shigesada e Kawasaki (1997)]. O tratamento deste assunto é deixado para um trabalho futuro.

## 2.5 Conclusões

Neste capítulo propomos o modelo contínuo (2.2), que é uma visão macroscópica para a dispersão do vetor da dengue, o *Aedes aegypti*. Para definir este modelo consideramos

que o mosquito pode ser identificado em duas fases a larval, estática, que depende de água (denominamos fase aquática) e a alada, móvel (fase adulta do mosquito). Para descrever a fase alada consideramos que o mosquito fêmea realiza um processo de busca aleatória por nutriente (sangue) e criadouros (oviposição), e que esta busca é influenciada por um transporte (vento). Já para a fase aquática consideramos que ela depende da disponibilidade de criadouros. Pela análise matemática e simulações numéricas mostramos que o modelo admite solução do tipo onda viajante. Dados realísticos confirmaram que a velocidade mínima da onda viajante de fato representa um cenário robusto para o fenômeno da invasão biológica visto que perturbações pequenas e gerais rapidamente evoluem para ela. Foi possível também determinar algumas estratégias de controle para interromper a onda invasora.

As Figuras 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.19, 2.20 e 2.21 exibem um esboço do Estado de São Paulo com sua divisão política, as áreas escuras em cada um deles correspondem aos municípios infestados por *Aedes aegypti* nos anos 1985, 1986, 1987, 1988, 1990, 1995 e 2000, respectivamente. Esta evolução da propagação do *Aedes aegypti* no Estado sugere um cenário de invasão do tipo onda viajante.

Este capítulo gerou os trabalhos: [Takahashi *et al.* (2003)] e [Takahashi *et al.* (2004)].



Figura 2.15: A figura exhibe o início da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1985, em apenas 9 cidades do interior paulista, região oeste, constatou-se a presença do mosquito. Esta figura foi cedida pela SUCEN - Superintendência de Controle de Endemias - Marília/CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica.

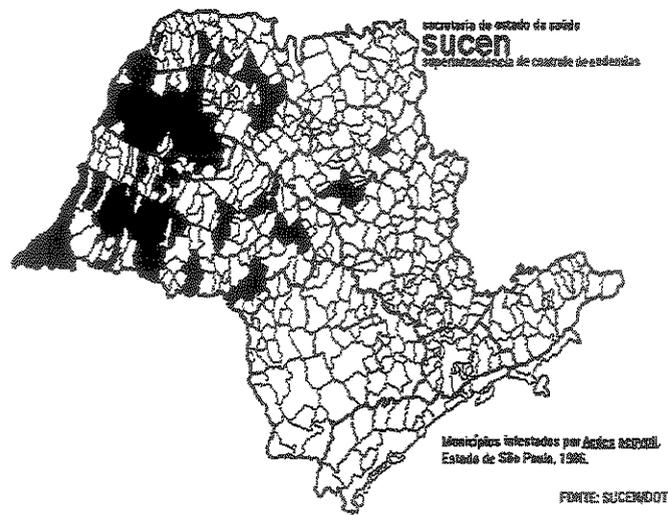


Figura 2.16: A figura exhibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1986. Comparando-a com a Figura 2.15 que exhibe a infestação no ano anterior vemos a grande eficiência com que este vetor se propaga, o que pode também ser constatado nas Figuras seguintes. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE.

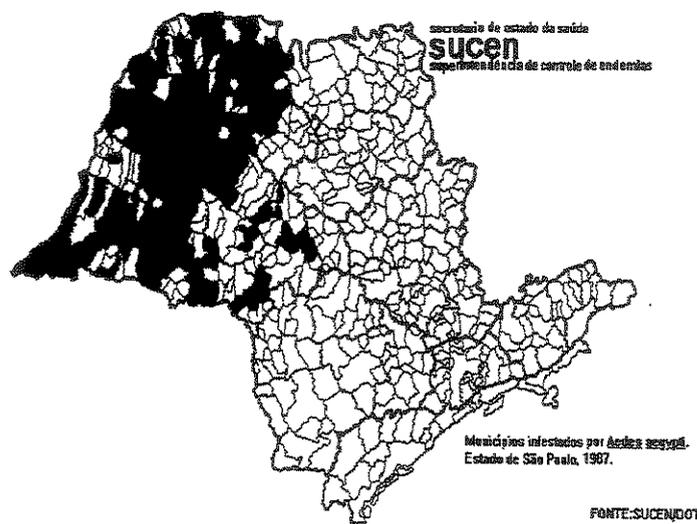


Figura 2.17: A figura exhibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1987. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE.



Figura 2.18: A figura exhibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1988. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE.

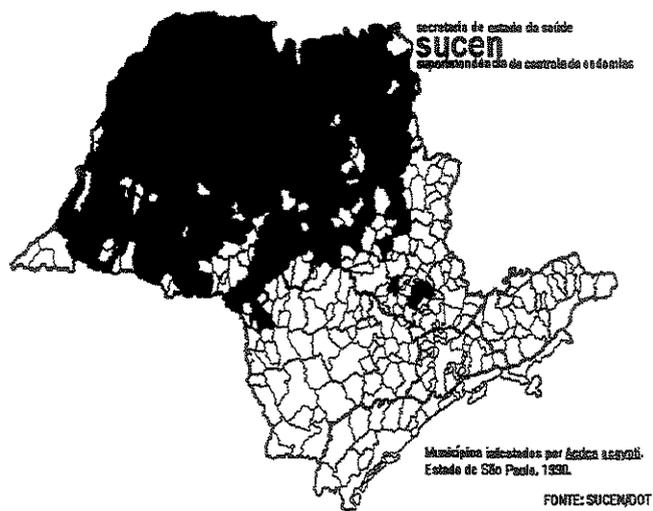


Figura 2.19: A figura exhibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1990. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE.

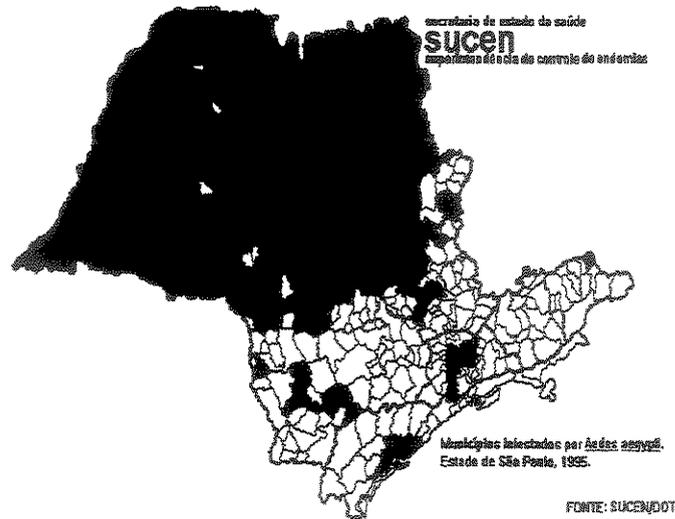


Figura 2.20: A figura exhibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano de 1995. Esta figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE.

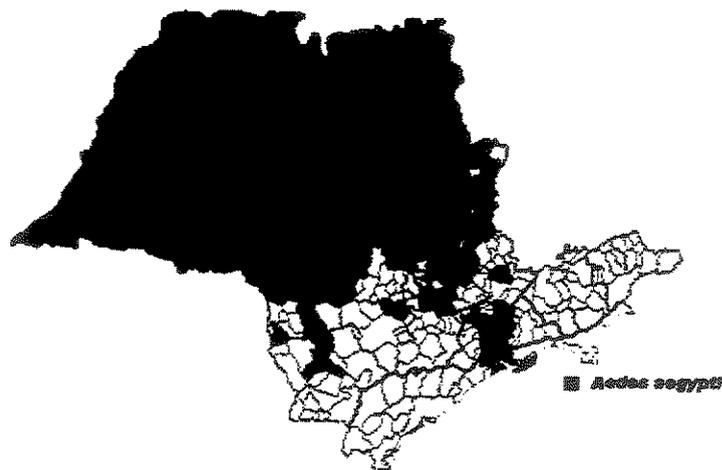


Figura 2.21: A figura exhibe o panorama da infestação do mosquito *Aedes aegypti* no Estado de São Paulo no ano 2000. A propagação teve início em 1985 com a constatação de infestação do mosquito em 9 cidades do interior paulista, região oeste, veja Figura 2.15. Avançou na direção leste “utilizando” as rodovias. Observe o seu avanço pelas rodovias SP-270 - Raposo Tavares e SP-330 Anhanguera. Esta figura foi cedida pela SUCEN - Marília / CVE.

## Capítulo 3

# Propagação da Dengue entre Cidades

*Original: “entia non sunt multiplicanda  
prater necessitatem”*

*“dentre todas as explicações consistentes  
para uma observação, aquela mais simples é,  
provavelmente, também a mais correta”*

*W. Ockam - Princípio da Parcimônia*

### 3.1 Introdução

A dengue não pode ser vista como um capricho da natureza, nós humanos temos uma enorme parcela de culpa por esta doença ter avançado e se estabelecido em nosso território nacional. Pois além do mosquito transmissor da dengue, o *Aedes aegypti*, ter adquirido resistência a inseticidas de baixa toxicidade e da falta de empenho dos municípios no seu combate, a pouca ou até mesmo a ausência da colaboração da população, nos trabalhos de prevenção têm agravado este quadro, que chegou a apresentar  $\sim 7,7 \times 10^5$  casos notificados no Brasil, no ano de 2002 [Ereno (2003)].

A dengue está ligada ao fato de existir uma infestação do mosquito transmissor. No Estado de São Paulo, em 2002, o *Aedes aegypti* já podia ser encontrado em 75% dos seus 645

municípios, o que em 1985 só acontecia em apenas 12 municípios localizados na parte centro-oeste do Estado (no final deste mesmo ano 9 municípios apresentaram infestação domiciliar) [Chiaravalloti Neto (1997), Glasser (1997), Leite (2002), Cardoso Jr *et al.* (1997)]. Além do comportamento humano (disponibilizando criadouros) e do inseto (busca por criadouros e comida), o comportamento do vírus (alta eficiência) e do meio ambiente (efeito estufa que amplia o *habitat* do mosquito), também são fatores importantes na dinâmica desta doença [Suwwan (2001)].

A epidemia de dengue aparece em uma cidade já infestada pelo mosquito pressionada na maior parte das vezes por casos ditos “importados”, isto é, pessoas que adquiriram o vírus em outras cidades, assim como pela migração de mosquitos infectados. Devido ao fluxo humano entre as cidades, rapidamente a dengue espalha-se para cidades vizinhas e até mesmo para outras regiões, onde também se registra a existência de focos do mosquito. Para se ter uma idéia desta velocidade vide a Tabela 1.1 apresentada no Capítulo 1, que mostra o número de casos de dengue confirmados nos estados brasileiros entre os anos de 1980 a 2001. Este fluxo é devido ao comportamento humano que, em geral, tem residência fixa em um local diferente daquele onde passeia, trabalha, compra, etc. Desta forma, os indivíduos criam condições de serem infectados e/ou de infectar mosquitos de outras cidades, além de transportá-los.

No Estado de São Paulo isto se verifica, pois o que mais pressionou o aumento de casos confirmados foram os “importados”. Por exemplo, na capital do Estado eles são provenientes principalmente do Rio de Janeiro. Assim com a presença dos casos “importados” no município, desde que este esteja infestado com o mosquito, há o surgimento de inúmeros casos ditos “autóctones”, que são casos contraídos no próprio município [Leite (2001)]. Ressaltamos que não só as pessoas que possuem o vírus viajam de uma cidade para outra, mas devemos também considerar que existe o transporte involuntário do mosquito portador do vírus (mosquito em sua forma adulta). A transmissão do vírus nos mosquitos não é a vertical. O transporte do mosquito de uma localidade à outra, em geral, ocorre quando este encontra-se em sua fase aquática na forma de ovos. Os ovos são transportados dentro de vasos, latas e principalmente em recipientes que são deixados nas carrocerias dos caminhões, por exemplo, pneus. Este transporte ocorre através da malha rodoviária, pois as produções agrícola e industrial vêm a cada ano aumentando e são basicamente transportadas por caminhões que cruzam o país.

Propomos neste capítulo um modelo epidêmico formulado sobre uma rede discreta formada por  $n$  cidades do Estado de São Paulo, que são consideradas como nós. A ligação entre elas representa o fluxo de veículos, ou seja, pessoas e mosquitos transitando pelo setor rodoviário entre as cidades escolhidas em cada dia do ano [Brauer e Driessche (2001),

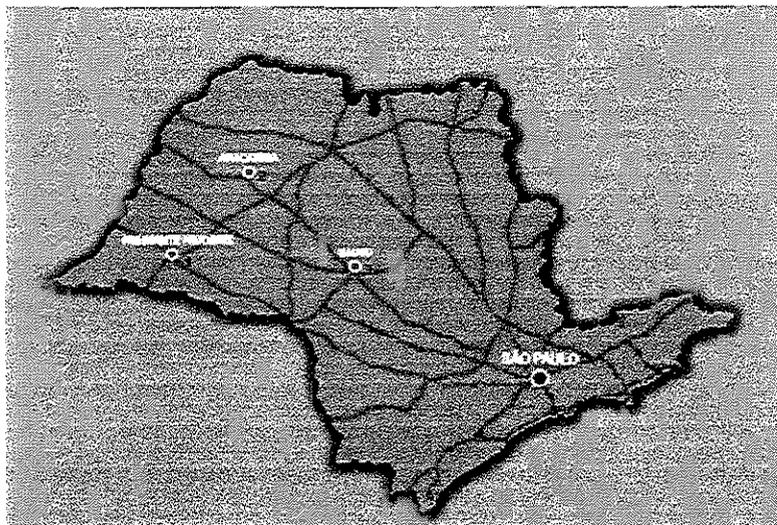


Figura 3.1: Esboço do estado de São Paulo considerando apenas três cidades, para efeito de exemplificação, 1-Presidente Prudente, 2-Araçatuba e 3-Bauru. As linhas escuras representam algumas das principais rodovias do Estado. A cidade de São Paulo aparece apenas como referência.

Gubler (1998), Hyman (2003), Smith *et al.* (2002), Vasconcelos *et al.* (1999)]. O modelo tem por objetivo descrever a propagação da dengue através desta rede. O conhecimento do processo de propagação numa região é de fundamental importância para definir as medidas mais adequadas de vigilância e controle em momentos epidêmicos ou não [Chiaravalloti Neto (1997)]. As Figuras 3.1 e 3.2 mostram um esquema simplificado do que estamos propondo. Determinamos o fluxo entre as cidades através de dados obtidos do Departamento de Estradas e Rodagem, DER, do Estado de São Paulo (<http://www.der.sp.gov.br>, última visita dia 28 de Abril de 2004), e os parâmetros em relação a dinâmica do mosquito e da dengue foram fornecidos pela Superintendência de Controle de Endemias, Sucen, órgão vinculado à Secretaria de Estado da Saúde, da cidade de Marília, São Paulo e também extraídos de artigo [Esteva e Vargas (2000)].

Neste trabalho estamos considerando apenas a primeira propagação da doença, a dengue clássica, não importando, portanto, o seu sorotipo. Consideramos, também, que as populações de humanos e mosquitos estão homogeneamente distribuídas em cada cidade considerada.

Para formular o modelo, nos baseamos no princípio da ação das massas: a taxa de transmissão de uma infecção dentro de uma população é proporcional ao número de encontros entre pessoas suscetíveis e mosquitos infecciosos que suporemos ser proporcional ao produto das respectivas densidades [Hamer (1906), Kermack e McKendrick (1927), Murray (1993),

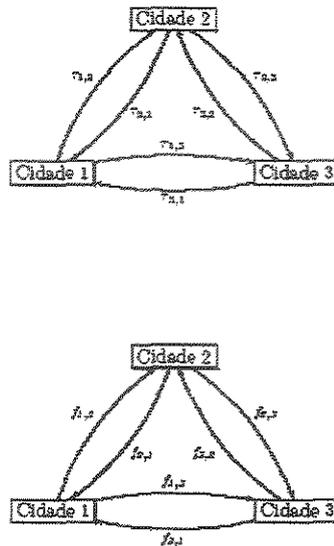


Figura 3.2: Grafo considerando as cidades (1), (2) e (3) da Figura 3.1 em seus nós e as conexões entre estes nós são dadas pelas rodovias que as ligam. No primeiro grafo  $\tau_{ij}$  é taxa de transporte da população de mosquitos que partem da cidade  $i$  e migram para a cidade  $j$ , ou seja, o fluxo está na direção  $\vec{i_j}$ , onde  $i, j = 1, 2, 3$ . Temos também entre as cidades a influência que a cidade  $i$  exerce sobre a cidade  $j$  em relação a propagação da dengue, dado por  $f_{ij}$  no segundo grafo.

Shigesada e Kawasaki (1997)]. A propagação geográfica da doença depende do fluxo humano entre as cidades.

A população humana, em relação a dengue, é distribuída em três diferentes estados: hospedeiro suscetível, infeccioso (portador do vírus e capaz de transmiti-lo aos mosquitos) e removidos (imunizados). Assim tomamos um modelo SIR, que é adequado para doenças virais [Esteva e Vargas (2000), Murray (1993), Yang (2001)].

A população de *Aedes aegypti* é distribuída em apenas dois estados diferentes: mosquito fêmea hospedeiro suscetível e infeccioso (portador do vírus e capaz de transmiti-lo aos humanos suscetíveis), encontram-se na fase adulta (alada). Consideramos o modelo *SI* (sem recuperação) [Kermack e McKendrick (1927), Murray (1993), Shigesada e Kawasaki (1997)]. O mosquito adulto fêmea, uma vez que adquire o vírus, torna-se portador e, assim, transmissor para o resto da sua vida, e esta em média dura 20 dias. A presença do vírus não altera o seu comportamento (incluindo sua dinâmica vital).

Dados levantados pela Sucec mostraram que, em geral, a colonização de uma região pelo mosquito se dá no sentido da maior cidade para as cidades menores, e destes para os distritos e aglomerados rurais [Chiaravalloti Neto (1997)]. Desta forma esperamos um comportamento análogo para a dengue. Consideramos assim  $n$  cidades no Estado de São Paulo, que são centros regionais e/ou cidades localizadas na fronteira do Estado. Nem todas

as cidades possuem ligação rodoviária direta entre si. Um elo epidemiológico forte entre elas são as cidades onde estão concentradas lojas, bancos, escolas, cartórios, etc. (as de maior porte). Estas por serem um forte ponto de atração para a população, em geral, possuem várias conexões (estradas) com outras cidades.

Consideramos também num primeiro momento que temos nas cidades a presença do mosquito. Conforme visto no capítulo anterior, a invasão pelo mosquito dá-se na forma de onda viajante, logo podemos pensar na propagação da dengue através das cidades localizadas atrás da frente de invasão, ou seja, as cidades onde os mosquitos já se estabeleceram. Num segundo momento vemos que a dengue propaga-se simultaneamente com os mosquitos.

### 3.2 Modelo Inter-Cidades: Propagação da Dengue

A escala de tempo da dinâmica da população de *Aedes aegypti* é diferente da escala de tempo da população humana [Lin e Segel (1988), Segel (1972)]. Para que haja uma mudança apreciável na população de mosquitos bastam alguns dias, pois o mosquito tem 20 *dias* de vida média, enquanto que para a população humana são necessários alguns *anos*, já que a sua expectativa média de vida é de 68 *anos*. Não existe um valor estrito para escala correta, mas sim uma ordem de grandeza adequada ao problema [Lin e Segel (1988), Rodrigues (1998)]. Por exemplo, neste trabalho, uma escala de tempo da ordem de *horas* não é adequado para descrevermos mudanças significativas na população humana. Por outro lado, considerando uma escala de tempo do modelo da ordem de *anos*, não é adequada para descrevermos o que ocorre com a população de mosquitos e assim com a dengue, nosso principal objetivo. Assim assumimos que a escala de tempo será da ordem de *dias* e o modelo deve descrever fenômenos que ocorrem em períodos de tempo desta ordem. Como as epidemias de dengue ocorrem, em geral, durante o verão, período quente e úmido, escolhemos o período de 270 *dias* como sendo a escala de tempo de observação. Portanto, consideramos que não haverá mudança na população humana total da cidade e nem mesmo dos residentes em cada cidade.

O modelo leva em consideração especial a dinâmica inter-cidades, e em cada uma delas ocorrem interações entre as diferentes sub-populações humanas e de mosquitos [Esteva e Vargas (2000), Maidana e Ferreira Jr.(2002)]. Consideramos que os indivíduos humanos têm endereço fixo numa cidade, ou seja, no período considerado não haverá migração humana. Entretanto, devido a movimentação interurbana, as pessoas podem adquirir o dengue de mosquitos infecciosos, assim como infectar mosquitos, em outras cidades, por onde passarem e ficarem por um período de tempo razoável, além é claro da sua própria.

Isto ocorre da seguinte forma se, por exemplo, considerarmos apenas duas cidades  $i$  e  $j$ :

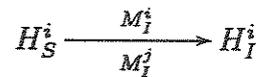
1. A população humana ao contrário da de mosquitos é constante  $H$ .

2. Cada cidade pode possuir as três sub-populações de humanos (suscetíveis, infecciosos e removidos) e as duas de mosquitos (suscetíveis e infecciosos).
3. As sub-populações de infecciosos humanos e mosquitos são portadores do vírus da dengue e podem transmiti-lo uns aos outros cruzadamente.
4. A população total humana,  $H$ , não apresenta mudanças significativas devido a escala de observação escolhida, logo é tomada constante em cada cidade. Estamos portanto considerando que nascimentos e mortes ocorrem com a mesma taxa. Os humanos são residentes, no sentido de não mudarem de cidade. A única mudança ocorre dentro de cada cidade pela passagem de um estado a outro, conforme o esquema compartimental abaixo



Esta passagem ocorre da seguinte maneira:

- Os humanos suscetíveis da cidade  $i$ ,  $H_S^i$ , tornam-se infecciosos,  $H_I^i$ , após um encontro bem sucedido com um mosquito infeccioso na mesma cidade,  $M_I^i$ , ou pelo encontro bem sucedido com um mosquito infeccioso na cidade  $j$ ,  $j \neq i$ ,  $M_I^j$ , durante sua visita a ela por um tempo razoável.



Esta última infecção recebe o nome de caso importado e este pode ser responsável pelas epidemias em sua cidade. Isto mostra que pode existir uma influência da cidade  $j$  sobre a  $i$  em relação a dengue e, vice versa, dependendo da conexão entre elas. Esta influência pode ser “estimada” através do fluxo dos “visitadores humanos” entres as cidades  $i$  e  $j$ . A expressão “bem sucedido” é no sentido de gerar um humano infeccioso,  $H_I^i$ , na cidade  $i$ . Ressaltamos que os encontros entre  $H_S^i$  e  $M_I^i$  dentro da cidade  $i$  são muito mais freqüentes do que  $H_S^i$  com  $M_I^j$ .

- O aumento de  $H_I^i$  é proporcional à quantidade de encontros de  $H_S^i$  com  $M_I^i$  e  $M_I^j$ . A diminuição de  $H_I^i$  é proporcional a sua própria quantidade, deve-se a recuperação dos indivíduos, que após um período de 3 a 14 dias tornam-se removidos (imunizados),  $H_R^i$ , e pela morte natural, pois, em geral, não ocorre morte devido a dengue clássica, que é o nosso caso.
- $H_S^i$  diminui devido ao encontro bem sucedido com mosquitos infecciosos e pela morte natural e é a única a ter nascimentos, pois o vírus não é transmitido verticalmente.

- $H_R^i$  aumenta pela passagem de indivíduos infecciosos que se tornaram imunes, que nesta escala, é permanente e portanto diminuem apenas por morte natural.

Ressaltamos que não há migração dos humanos residentes mas sim fluxo de visitantes, ou seja, as pessoas não mudam de cidade, apenas visitam outras retornando a sua, após um período. Por exemplo, uma grande cidade como Campinas-SP, com  $\sim 10^6$  habitantes, atrai inúmeras pessoas por dia que, em geral, moram nas cidades vizinhas mesmo tendo elas um porte razoável como é o caso de Americana com  $\sim 2 \times 10^5$  habitantes e distante a apenas 36 *km*. As pessoas vêm trabalhar, estudar, comprar ou simplesmente passear pela cidade, ficando assim um período razoável em Campinas, o suficiente para ter um possível contato com um mosquito seja ele suscetível ou infeccioso. Involuntariamente também transporta os mosquitos entre as cidades. Desta forma quanto aos mosquitos sim, temos o fluxo migratório entre as cidades e não influências. É razoável supor que o número de pessoas que saem de Americana para visitar Campinas é muito maior do que o contrário, ou seja, quanto à influência, em geral, elas podem ser altamente assimétricas. Dizemos então que Campinas tem grande influência na propagação de dengue em Americana e que Americana tem pequena sobre Campinas. Outro exemplo é o grande fluxo de turistas durante as férias e/ou feriados para as praias, o interior e até para outros Estados como o Rio de Janeiro que apresenta um problema grave com a dengue, tendo apresentado até inúmeros casos de dengue hemorrágica.

Fatores sociológicos importantes, para se determinar a importância epidemiológica de uma cidade sobre as outras, ao seu redor, são o grau de instrução da sua população assim como as condições de saúde a que o povo está exposto. Cidades grandes e ricas não são garantias para que a povo tenha estes fundamentos básicos de cidadania. Por exemplo, São José do Rio Preto, Ribeirão Preto e Santos apresentaram os maiores índices epidêmicos do Estado de São Paulo. Outros fatores intrínsecos como chuva, temperatura, altitude, topografia e umidade condicionam a sobrevivência dos vetores, logo devem ser também levados em consideração, mas não serão explicitados no modelo.

5. Com a escala de tempo que adotamos para observação temos variações na população total de mosquitos, pois estes têm vida média de 20 dias. Assim além da passagem de um estado (suscetível -  $M_S$ ) a outro (infeccioso -  $M_I$ ), a população de mosquitos possui nascimentos, mortes e transporte (fluxo) entre as cidades. Esta dinâmica se dá da seguinte forma:

- Consideramos somente a população de mosquitos fêmeas, pois apenas elas picam os humanos para efetuar o respasto sanguíneo, que é necessário para a maturação dos ovos. Ao picar um humano infeccioso ela reproduz o vírus em suas glândulas salivares, sendo elas, portanto, as responsáveis pela propagação da dengue.
- Os mosquitos suscetíveis na cidade  $i$ ,  $M_S^i$ , são formados pelas fêmeas não infecciosas em sua fase adulta. A presença do vírus não altera o seu comportamento e não consideramos a transmissão vertical do vírus, vide Capítulo 1. Logo, admitiremos que estes têm um crescimento logístico em que a capacidade suporte é função do número de criadouros (um parâmetro importante) e provém de toda a população de mosquitos, inclusive dos mosquitos infecciosos,  $M_I^i$ . A diminuição dos mosquitos suscetíveis ocorre na sua fase adulta (alada) decorrente da mortalidade e da sua infecção pelo encontro “bem sucedido” tanto com indivíduos infecciosos da própria cidade  $i$ ,  $H_I^i$ , quanto com indivíduos da população de infecciosos da cidade  $j$ ,  $H_I^j$  que visitam a cidade  $i$ . Esta população de mosquitos ainda pode crescer devido ao fluxo migratório da cidade  $j$ , que são transportados involuntariamente através da malha rodoviária em sua fase adulta ou em criadouros, recipientes artificiais, como, por exemplo, vasos e pneus, em sua fase aquática.

A chegada de poucos mosquitos (infecciosos) em uma região ainda não infestada é importante, mas a saída destes de uma cidade infectada não modifica em essência a sua condição de infestada. Portanto, o transporte de mosquitos também tem um caráter mais de influência do que de fluxo migratório.

- A população de mosquitos  $M_I^i$  é formada apenas pelas fêmeas adultas, e também é transportada involuntariamente como  $M_S^i$ . Recebe os mosquitos contaminados pelos encontros bem sucedidos entre  $M_S^i$  com  $H_I^i$  e  $H_I^j$ , e possui a mesma mortalidade de  $M_S^i$ .

Baseados nas informações acima definimos na próxima seção as variáveis e parâmetros que utilizaremos para construirmos o modelo da propagação da dengue entre as  $n$  cidades.

### 3.2.1 Variáveis e Parâmetros para o Modelo Inter-Cidades

Consideramos para as populações de mosquito e humanos que:

- $M_S^i = M_S^i(t)$ : população de mosquitos suscetíveis, não portadores do vírus da dengue, no instante  $t$  na cidade  $i$ ;
- $M_I^i = M_I^i(t)$ : população de mosquitos infecciosos, portadores do vírus da dengue que podem transmitir o vírus, no instante  $t$  na cidade  $i$ ;

- $H_S^i = H_S^i(t)$ : população humana suscetível da cidade  $i$ , podendo ser infectada quando em contato com o mosquito portador do vírus, no instante  $t$ ;
- $H_I^i = H_I^i(t)$ : população humana infecciosa da cidade  $i$  e que quando em contato com um mosquito suscetível o torna imediatamente infeccioso, no instante  $t$ ;
- $H_R^i = H_R^i(t)$ : população humana removida da cidade  $i$ , isto é, aqueles que estão curados e têm desenvolvido imunidade permante, no instante  $t$ ;

Consideramos que

$$- M^i(t) = M_S^i(t) + M_I^i(t)$$

é a população total de mosquitos no instante  $t$  na cidade  $i$ , e

$$- H^i = H_S^i(t) + H_I^i(t) + H_R^i(t)$$

é a população total de pessoas na cidade  $i$  para todo  $t$

(esta é constante devido a escala de tempo escolhida 270 dias e por estarmos considerando a dengue clássica).

- $\tilde{F}_{n \times n} = (\tilde{f}_{ij})$  é a matriz de fluxo de carros entre as  $n$  cidades.  $\tilde{f}_{ij}$  é o número diário médio de carros que viajam da cidade  $i$  para a cidade  $j$ . Consideramos  $\tilde{f}_{ii} = 0$  e  $\tilde{f}_{ij} \rightarrow \infty$  se  $i$  e  $j$  formam um conglomerado urbano (por exemplo, São Paulo e Osasco, “não” se sabe onde começa uma e termina a outra). Utilizaremos esta informação que é disponível como base para estimar as influências entre as cidades no que se refere a visitação humana e migração de mosquitos.

- Do total de veículos que viajam entre as cidades apenas uma parte destes,  $\sigma_H \cdot \tilde{F}$ ,  $0 \leq \sigma_H \leq 1$ , exerce alguma influência na visitação humana e na migração de mosquitos. Desta forma tomamos

$$f_{ij} = \frac{\tilde{f}_{ij}}{1 + \tilde{f}_{ij}} \cdot \sigma_H,$$

como sendo a medida da influência de uma cidade na outra entre 0 e 1, e é um padrão de influência, onde  $\sigma_H$  depende fortemente do comportamento humano (por exemplo, tempo de permanência em outra cidade, frequência de visitação) e das conexões entre as cidades, logo para cada conexão existe um  $\sigma_H$  associado, mas aqui tomamos o mesmo para todos.

**Observação:** Note que,

1. podemos tomar também as funções (de Hill)

$$\varphi_n(x) = \frac{x^n}{1+x^n}, \quad n \gg 1$$

que correspondem às formas

$$\frac{\tilde{f}^n}{1+\tilde{f}^n}, \quad n \gg 1;$$

2. dois valores extremos para  $f$  são:

$f_{ij} = 0$  ocorre se  $\sigma_H = 0$  ou quando a cidade  $i$  não tem conexão com a cidade  $j$  e  $f_{ij} = 1$  quando  $\sigma_H = 1$  e  $\tilde{f}_{ij} \rightarrow \infty$ ,  $i \neq j$ .

Consideramos que

–  $\sigma_M$ : é a capacidade média de transporte de mosquitos por carro, e que

$$\tau_{ij} = \sigma_M \cdot f_{ij},$$

onde  $T_{n \times n} = (\tau_{ij})$ ,  $i, j = 1, \dots, n$ , é a matriz da taxa de transporte da população de mosquitos entre as  $n$  cidades. Portanto consideramos cada entrada  $\tau_{ij}$  como sendo uma taxa de transporte dos mosquitos da cidade  $i$  para a cidade  $j$ .

Desta forma

$$+ \sum_{j=1}^n \tau_{ji} M_I^j - \sum_{j=1}^n \tau_{ij} M_I^i \quad (3.2)$$

é o fluxo (líquido) de mosquitos infecciosos para a cidade  $i$ . Resultado da conta na cidade  $i$  da taxa de infecciosos que foram trazidos de  $j$ , dado pelo termo

$$\left( + \sum_{j=1}^n \tau_{ji} M_I^j \right) \text{ em (3.2), menos os que foram levados para } j, \text{ dado pelo termo}$$

$$\left( - \sum_{j=1}^n \tau_{ij} M_I^i \right) \text{ em (3.2).}$$

- $\nu^i$  é a taxa de oviposição eficaz dos mosquitos fêmeas, na cidade  $i$ ;
- $k^i$  capacidade suporte do meio que regula o crescimento da população de mosquitos, na cidade  $i$ ;
- $\mu_M^i$  = taxa de mortalidade dos mosquitos suscetíveis e infecciosos na cidade  $i$ ;
- $\mu_H$  = taxa de mortalidade dos humanos;
- $\theta$  = taxa de natalidade dos humanos;

- $\alpha^{-1}$  = período médio de infecção nos humanos;

Considerando que o encontro entre os mosquitos e as pessoas da mesma cidade são muito mais freqüentes e ocorrem por um tempo muito maior, supomos as seguintes condições epidemiológicas,

- $\beta^i$  = taxa específica de infecção entre mosquitos suscetíveis,  $M_S^i$ , com humanos infecciosos,  $H_I^j$ , na cidade  $i$ , com  $j = 1, \dots, n$ ;
- $\lambda^i$  = taxa específica de infecção entre humanos suscetíveis,  $H_S^i$ , com mosquitos infecciosos,  $M_I^j$ , na cidade  $i$ , com  $j = 1, \dots, n$ .

#### Observações:

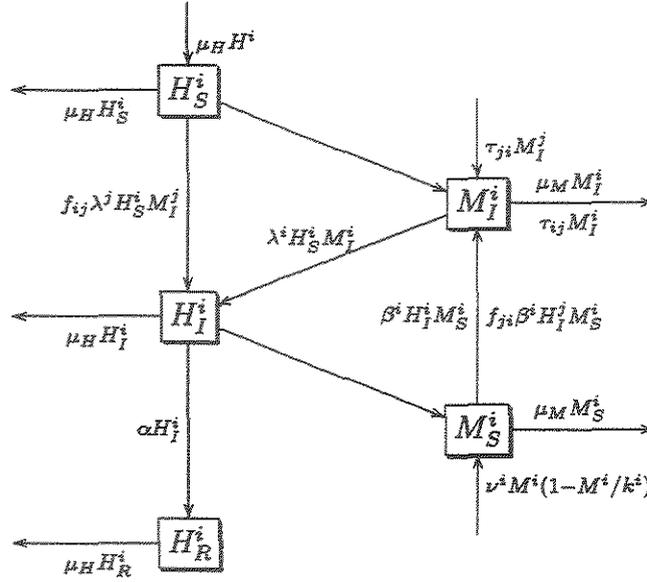
1. Em geral,  $f_{ji} \ll 1$  e  $f_{ij} \ll 1$  porque a taxa de permanência do visitante é em média menor do que em sua residência.
2. Note que  $F$ , que depende da permanência de  $H_I^j$  na cidade  $i$  (pois  $H_I^j$  fica algumas horas na cidade  $i$  e  $H_I^i$  fica a maior parte do tempo ao longo do período, nela), da freqüência e da conexão, é a influência de uma cidade na outra.
3. Note que  $\beta \neq \lambda$  porque os processos (influência de mosquitos/influência de humanos) são de dinâmicas diferentes.

Todos os parâmetros descritos nesta seção são tomados como constantes positivas.

### 3.2.2 O Modelo Inter-Cidades

Baseados nas informações do início da seção 3.2 e nos parâmetros definidos na sub-seção 3.2.1, a população humana é constante e o modelo é formulado com as sub-populações  $M_S^i$  e  $M_I^i$  de mosquitos e  $H_S^i$ ,  $H_I^i$  e  $H_R^i$  dos humanos em cada cidade  $i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , onde  $n$  é o número de cidades que compõem a rede. Logo,  $H_R^i = H^i - (H_S^i + H_I^i)$ , e assim é suficiente considerar as variações das sub-populações em relação ao tempo  $t$  na cidade  $i$ .

O modelo é representado pelo esquema compartimental abaixo que exemplifica como se dão as entradas e saídas em cada sub-população da cidade  $i$ , dependendo tanto da cidade  $i$  quanto da cidade  $j$ . Apresentamos em cada compartimento uma das 5 sub-populações da cidade  $i$ , a influência da cidade  $j$  ocorre somente sobre os compartimentos que sofrem influência dos termos de migração ou visitação.



Desta forma definimos o seguinte sistema dinâmico:

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_S^i}{dt} &= \nu^i M^i \left(1 - \frac{M^i}{k^i}\right) - \mu_M^i M_S^i - \beta^i M_S^i H_I^i - \sum_{j \neq i} f_{ji} \beta^j M_S^j H_I^j \\
 \frac{dM_I^i}{dt} &= -\mu_M^i M_I^i + \beta^i M_S^i H_I^i + \sum_{j \neq i} f_{ji} \beta^j M_S^j H_I^j \\
 &\quad + \sum_{j=1}^n \tau_{ji} M_I^j - \sum_{j=1}^n \tau_{ij} M_I^i \\
 \frac{dH_S^i}{dt} &= \mu_H (H^i - H_S^i) - \lambda^i H_S^i M_I^i - \sum_{j \neq i} f_{ij} \lambda^j H_S^i M_I^j, \\
 \frac{dH_I^i}{dt} &= -(\mu_H + \alpha) H_I^i + \lambda^i H_S^i M_I^i + \sum_{j \neq i} f_{ij} \lambda^j H_S^i M_I^j.
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

A seguir temos algumas argumentações biológicas para um melhor entendimento do modelo e condições sobre alguns termos do modelo.

As duas primeiras equações do sistema (3.3) correspondem à dinâmica da população de mosquitos na cidade  $i$ , que encontra-se dividida em duas sub-populações (os estados). Na primeira equação temos mosquitos fêmeas suscetíveis,  $M_S^i$ , e na segunda mosquitos fêmeas infecciosas aptas a transmitir o vírus,  $M_I^i$ . Estas equações fornecem a variação da densidade destas sub-populações em relação ao tempo. Devido a escala de tempo da ordem de 270 dias, é importante considerar a dinâmica vital. A presença do vírus não

altera o comportamento do mosquito. Temos fonte negativa para ambas sub-populações, os termos  $(-\mu_M M_S^i)$  e  $(-\mu_M M_I^i)$  na primeira e segunda equações, respectivamente, onde  $\mu_M (\geq 0)$  é a taxa de mortalidade dos mosquitos na fase adulta [Shigesada e Kawasaki (1997), Ludwig *et al.* (1979), Murray (1993)]. Assumimos ainda que a população total de mosquitos na cidade  $i$ ,  $M^i$ , tem um crescimento logístico (função de crescimento tipo Verhulst),  $\nu^i T_M^i \left(1 - \frac{T_M^i}{k^i}\right)$  [Murray (1993), Shigesada e Kawasaki (1997)], onde  $\nu^i$  é a taxa de oviposição eficaz, ou seja, corresponde aos ovos que conseguiram sobreviver a todas as fases (ovo, larva e pupa), da fase aquática, e transformaram-se em fêmeas adultas na cidade  $i$  e  $k^i$  é a capacidade suporte do meio que regula este crescimento. Assim o tamanho da população depende da cidade considerada, pois a altitude, a topografia, o clima e a disponibilidade de criadouros e alimentos (número de habitantes) interferem na dinâmica do mosquito. Sendo a transmissão do vírus não vertical, ou seja, não nascem mosquitos portadores, este termo de crescimento da população de mosquitos aparece somente na primeira equação do sistema (3.3), que corresponde a variação da população de mosquitos fêmeas suscetíveis e tem contribuição dos mosquitos infecciosos.

Nestas duas primeiras equações do sistema (3.3) os termos  $(\beta^i M_S^i H_I^i)$  e  $\left(\sum_{j \neq i} f_{ji} \beta^i M_S^i H_I^j\right)$  correspondem ao encontro “bem sucedido” entre mosquitos suscetíveis da cidade  $i$ ,  $M_S^i$ , com humanos infecciosos da cidade  $i$ ,  $H_I^i$ , e humanos infecciosos da cidade  $j$ ,  $H_I^j$ , que vieram visitar  $i$ , respectivamente. Assim, deste encontro, os  $M_S^i$  são transformados em  $M_I^i$ , logo são retirados (termo negativo) da primeira equação de (3.3) e inseridos (termo positivo) na segunda. A taxa específica de infecção  $\beta$  é também conhecida como coeficiente de transmissão [Shigesada e Kawasaki (1997)].

Na população de mosquitos consideramos ainda que ela sofre migração, no sentido de que o mosquito é transportado de uma cidade, para outra. Trata-se de um transporte involuntário, tanto da parte do mosquito quanto do motorista que desconhece a existência do carona, em geral, transportados por caminhões tanto em sua fase aquática quanto na adulta. Na fase aquática são transportados dentro de vários tipos de recipientes, os criadouros. Este tipo de transporte dos mosquitos ocorre e é fundamental, pois ele não voa mais que alguns metros por dia, e sendo essencialmente urbano, é incapaz de voar de uma cidade a outra. Como o modelo considera a propagação da dengue atrás da frente de onda de invasão dos mosquitos *Aedes aegypti* (vide Capítulo 2) é irrelevante considerarmos a migração dos mosquitos suscetíveis pois numa cidade infestada, a chegada ou partida de alguns poucos mosquitos suscetíveis não modificará o quadro pré-existente. Mas caso apareça numa cidade infestada de mosquitos mas livre da dengue, alguns mosquitos infecciosos estes sim podem dar início a uma epidemia; logo são muito importantes. Esta dinâmica de migração é dada então

apenas na segunda equação de (3.3) pelos termos  $\left( + \sum_{j=1}^n \tau_{ji} M_I^j \right)$  e  $\left( - \sum_{j=1}^n \tau_{ij} M_I^i \right)$ , onde o primeiro corresponde a chegada de mosquitos infecciosos vindos de  $j$ , logo aparece positivo e o segundo negativo, pois refere-se a partida dos infecciosos de  $i$  para  $j$ , que não muda em nada a condição nem o grau de infestação da cidade  $j$ . A migração dos mosquitos suscetíveis é desnecessária se pensarmos somente na dengue, mas a dengue sempre está acoplada a infestação do vetor. Mas se não existe vetor numa cidade  $i$  esta pode ser infestada se a cidade  $j$  enviar a ela uma certa quantidade de mosquitos (e vice-versa) e desta forma transformar-se numa cidade endêmica, podendo a qualquer momento desenvolver uma epidemia.

A população humana está sub-dividida em três diferentes estados: suscetíveis,  $H_S^i$ , infecciosos,  $H_I^i$ , e removidos,  $H_R^i$ , em cada cidade  $i$ . Existe em cada cidade a passagem de um estado para outro, conforme o esquema compartimental acima. As duas últimas equações do sistema (3.3) descrevem estas passagens.

A terceira equação do sistema (3.3) corresponde a variação dos humanos suscetíveis na cidade  $i$ ,  $H_S^i$ , que se dá pela sua transferência para o estado infeccioso,  $H_I^i$ , que decorre do encontro “bem sucedido” com os mosquitos infecciosos da sua cidade, que é representado pelo termo  $(-\lambda^i H_S^i M_I^i)$  e também pelo encontro “bem sucedido” com os mosquitos infecciosos da cidade  $j$ , durante a sua visita à cidade  $j$ , que é dado pelo termo  $\left( - \sum_{j \neq i} f_{ij} \lambda^j H_S^i M_I^j \right)$ , assim estes dois termos aparecem positivos na quarta e última equação do sistema (3.3), que corresponde a variação da população humana infecciosa na cidade  $i$ ,  $H_I^i$ .

Dois fatores que não contemplamos foram os períodos de latência do vírus nos mosquitos e nos humanos. Desta forma no momento que o mosquito, ou a pessoa, adquire o vírus, consideramos infeccioso no sentido de ser capaz de imediatamente transmitir o vírus. Já outro fator muito importante incorporado ao modelo é o período médio de infeciosidade dos humanos que para a dengue é, em geral, de 3 a 14 dias. Fez-se assim a necessidade de se ter uma sub-população de removíveis,  $H_R^i(t)$ , conforme o esquema compartimental acima. Este período de infeciosidade é representado pelo parâmetro  $(\alpha^{-1})$ . Assim o termo  $(\alpha H_I^i)$ , que corresponde as pessoas que estão adquirindo imunidade permanente, é extraído da equação dos  $H_I^i$ , ou seja, a quarta do sistema (3.3). Sem este termo os resultados seriam irreais, pois o humano uma vez infeccioso não fica neste estado o resto da vida [Veronesi (1991), Gubler (1998)].

Na população humana, por estarmos tratando da propagação da dengue clássica, não teremos morte devido à doença. Além disso, pela escala de tempo escolhida, 270 dias, não consideramos migração ou imigração, assim espera-se que a população total não mude durante um curto período. Desta forma, consideramos natalidade somente no estado  $H_S^i$  (a

transmissão do dengue não é vertical para os humanos) que é proporcional à população total da cidade, ou seja,  $(\theta H^i)$ , onde  $(\theta)$  é a taxa de natalidade, e esta taxa é tomada igual com a mortalidade em cada estado,  $(\mu_H H_S^i)$ ,  $(\mu_H H_I^i)$  e  $(\mu_H H_R^i)$  correspondem as pessoas que morrem (não devido a dengue), no estado suscetível, infeccioso e removido, respectivamente. Estes termos fazem se necessários para que haja o estabelecimento da dengue. Pois caso contrário existiria um tempo  $t$  no qual todos seriam infecciosos e conseqüentemente imunizados, logo o dengue não teria condições de permanecer na cidade.

As pessoas, em geral, adquirem o vírus em suas viagens e, ao retornarem à cidade de origem, podem iniciar uma epidemia, os chamados casos “importados” de dengue. Pode ocorrer também do indivíduo infeccioso iniciar uma epidemia na cidade que estiver visitando por um tempo razoável. Isto lembrando que na cidade haja uma infestação do vetor [Cummings *et al.* (2004), Veronesi (1991)]. Muitas vezes ocorre do indivíduo transportar mosquitos infecciosos durante suas viagens, o que pode gerar também uma epidemia.

Com este ponto de vista realizamos na seção 3.4 simulações numéricas para descrever a dinâmica através da variação dos parâmetros, e verificar se é possível, através da manipulação destes, desenvolver uma estratégia para conter a propagação da doença.

Na próxima seção faremos uma análise do modelo considerando uma única região sem ligações ou qualquer tipo de influência vinda de outra localidade.

### 3.3 Análise do Modelo

O modelo proposto, dado pelo sistema (3.3), considera uma rede de cidades interligadas, estas conexões definem influências sobre a dinâmica da dengue e a propagação do vetor. Um dos nossos objetivos é simular a propagação da dengue através de uma rede formada por 60 cidades do Estado de São Paulo. Assim, para um melhor entendimento do comportamento esperado, por estarmos inserindo esta influência, realizaremos a seguir uma análise do modelo sobre uma única região, como se fosse o Estado de São Paulo como um todo, ou seja, uma região isolada. Para esta região, considerando  $H_R = H - H_S - H_I$ , onde  $H = H_S + H_I + H_R$  é a população total de humanos e  $M(t) = M_S + M_I$  é a população total de mosquitos em cada instante  $t$ , temos do modelo (3.3) o sistema dinâmico abaixo:

$$\begin{aligned}
\frac{dM_S}{dt} &= \nu M \left(1 - \frac{M}{k}\right) - \mu_M M_S - \beta M_S H_I \\
\frac{dM_I}{dt} &= -\mu_M M_I + \beta M_S H_I \\
\frac{dH_S}{dt} &= \mu_H (H - H_S) - \lambda H_S M_I \\
\frac{dH_I}{dt} &= -(\mu_H + \alpha) H_I + \lambda H_S M_I.
\end{aligned} \tag{3.4}$$

Consideramos  $\nu$ ,  $k$ ,  $\beta$ ,  $\mu_M$ ,  $\mu_H$ ,  $\lambda$  e  $\alpha$  constantes positivas. Para a análise deste sistema, determinamos os pontos de equilíbrio que são soluções do sistema homogêneo associado, em seguida linearizamos (3.4) e determinamos a estabilidade destes pontos singulares pela análise dos autovalores da matriz jacobiana de cada um.

A primeira solução, o ponto

$$P_0 = (0, 0, H, 0), \tag{3.5}$$

é o que representa a situação mais simples que é a ausência do vetor, temos então somente humanos suscetíveis. Já

$$P_1 = (M, 0, H, 0) = \left( \frac{k}{\nu} (\nu - \mu_M), 0, H, 0 \right) \tag{3.6}$$

é o chamado ponto de equilíbrio trivial em relação a doença, ou seja, apesar da presença do vetor a região não apresenta mosquitos ou humanos infecciosos, esta é uma situação na qual dizemos que a região é infestada. Este ponto só existe se  $\nu > \mu_M$ . Por último consideramos o ponto equilíbrio não trivial dado por

$$P_2 = (M_S^*, M_I^*, H_S^*, H_I^*),$$

que representa a dengue em nível endêmico, onde  $H_I^* > 0$  e

$$\begin{aligned}
H_S^* &= \frac{1}{\mu_H} \{ \mu_H (H - H_I^*) - \alpha H_I^* \} \\
M_I^* &= \frac{k}{\nu} \left\{ \frac{\nu - \mu_M}{\beta H_I^* + \mu_M} \right\} \beta H_I^* \\
M_S^* &= \frac{k}{\nu} (\nu - \mu_M) - M_I^*.
\end{aligned} \tag{3.7}$$

No ponto trivial,  $P_0$ , dado pela equação (3.5), a matriz jacobiana correspondente é

$$\begin{bmatrix} (\nu - \mu_M) & \nu & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_M & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda H & -\mu_H & 0 \\ 0 & \lambda H & 0 & (-\alpha - \mu_H) \end{bmatrix},$$

e os correspondentes autovalores são as raízes do seguinte polinômio em  $\phi$ :

$$p_0(\phi) = [(\nu - \mu_M) - \phi] \{(-\mu_M - \phi)(-\mu_H - \phi)[(-\alpha - \mu_H) - \phi]\}.$$

Assim

$$P_0 \text{ é } \begin{cases} \text{estável se } \nu < \mu_M, \text{ e} \\ \text{instável se } \nu > \mu_M. \end{cases}$$

Agora para a estabilidade linear no ponto singular  $P_1$ , o trivial em relação a doença, dado pela equação (3.6), analisamos a matriz jacobiana

$$\begin{bmatrix} -(\nu - \mu_M) & -2(\nu - \mu_M) & 0 & -\frac{k}{\nu}(\nu - \mu_M)\beta \\ 0 & -\mu_M & 0 & \frac{k}{\nu}(\nu - \mu_M)\beta \\ 0 & -\lambda H & -\mu_H & 0 \\ 0 & \lambda H & 0 & (-\alpha - \mu_H) \end{bmatrix},$$

e os correspondentes autovalores, que são as raízes do polinômio em  $\phi$ :

$$\begin{aligned} p_1(\phi) &= -(\nu - \mu_M + \phi)(\mu_H + \phi) \\ &\times \left\{ -(\mu_M + \phi)(\alpha + \mu_H + \phi) + \frac{k}{\nu}(\nu - \mu_M)\lambda\beta H \right\} \\ &= (\nu - \mu_M + \phi)(\mu_H + \phi) \\ &\times \left\{ \phi^2 + (\alpha + \mu_H + \mu_M)\phi + \mu_M(\alpha + \mu_H) - \frac{k}{\nu}(\nu - \mu_M)\lambda\beta H \right\}. \end{aligned} \tag{3.8}$$

Os dois primeiros fatores do polinômio determinam duas raízes dadas por  $\phi_1 = -(\nu - \mu_M)$  e  $\phi_2 = -\mu_H$  mais as raízes da equação de segundo grau

$$\phi^2 + (\alpha + \mu_H + \mu_M)\phi + \mu_M(\alpha + \mu_H) - \frac{k}{\nu}(\nu - \mu_M)\lambda\beta H = 0.$$

Para que  $P_1$  seja estável, deve-se ter  $\nu > \mu_M$  e, pelo critério de *Routh-Hurwitz* [Edelstein-keshet (1988), Murray (1993)], para que  $P_1$  seja estável deve-se ter

$$\mu_M(\alpha + \mu_H) - \frac{k}{\nu}(\nu - \mu_M)\lambda\beta H > 0$$

pois,

$$(\alpha + \mu_H + \mu_M) > 0.$$

Note que,

$$\begin{aligned} \mu_M(\alpha + \mu_H) - \frac{k}{\nu}(\nu - \mu_M)\lambda\beta H &> 0 \\ \Leftrightarrow \mu_M(\alpha + \mu_H) [1 - R_0] &> 0, \end{aligned} \quad (3.9)$$

onde

$$\begin{aligned} R_0 &= \frac{\lambda\beta k(\nu - \mu_M)H}{\nu\mu_M(\alpha + \mu_H)} \\ &= \frac{\beta'}{\alpha + \mu_H} \frac{\lambda'}{\mu_M}, \end{aligned} \quad (3.10)$$

com

$$\lambda' = \lambda H \quad \text{e} \quad \beta' = \beta M. \quad (3.11)$$

Portanto,  $(\lambda, \beta)$  são taxas per-capitas e  $(\lambda', \beta')$  são taxas totais.

O primeiro fator de  $R_0$ ,  $\left(\frac{\beta'}{\alpha + \mu_H}\right)$ , dado na equação (3.10) é o número médio de mosquitos suscetíveis,  $M_S$ , que picam humanos infecciosos,  $H_I$ , durante o seu período infeccioso e o segundo fator  $\left(\frac{\lambda'}{\mu_M}\right)$  é o número médio de indivíduos suscetíveis,  $H_S$ , que foram picados por mosquitos infecciosos,  $M_I$ , durante o seu período infeccioso. Logo  $R_0$  é o número médio de mosquitos infecciosos secundários,  $M_I$ , que foram gerados por um mosquito infeccioso e é chamado de razão de reprodutibilidade basal [Yang (2001)].

Assim

- Se  $\nu < \mu_M$ ,  $R_0 < 0$ , e  $M < 0$ . Logo, não é possível biologicamente, então  $P_1$  é estável.
- Se  $\nu > \mu_M$  (primeira condição, existência do mosquito), então, se

$$R_0 \text{ é } \begin{cases} < 1, & \text{então, } P_1 \text{ é estável} \\ > 1, & \text{então, } P_1 \text{ é instável.} \end{cases}$$

E sendo  $\nu > \mu_M$  e  $R_0 > 1$  temos que,  $P_2$  é estável.

Agora, se dividirmos o Estado de São Paulo ao meio, definindo duas sub-regiões 1 e 2 que só estejam ligadas por rodovia, o modelo proposto neste caso teria apenas dois sistemas. Para a sub-região 1 o modelo (3.3) define o sistema:

$$\begin{aligned}\frac{dM_S^1}{dt} &= \nu^1 M^1 \left(1 - \frac{M^1}{k^1}\right) - \mu_M^1 M_S^1 - \beta^1 M_S^1 H_I^1 - (\beta^1 M_S^1 H_I^2) f_{21} \\ \frac{dM_I^1}{dt} &= -\mu_M^1 M_I^1 + \beta^1 M_S^1 H_I^1 + (\beta^1 M_S^1 H_I^2) f_{21} + \tau_{21} M_I^2 - \tau_{12} M_I^1 \\ \frac{dH_S^1}{dt} &= \mu_H (H^1 - H_S^1) - \lambda^1 H_S^1 M_I^1 - (\lambda^2 H_S^1 M_I^2) f_{12} \\ \frac{dH_I^1}{dt} &= -(\mu_H + \alpha) H_I^1 + \lambda^1 H_S^1 M_I^1 + (\lambda^2 H_S^1 M_I^2) f_{12},\end{aligned}\tag{3.12}$$

e para a sub-região 2, temos o sistema

$$\begin{aligned}\frac{dM_S^2}{dt} &= \nu^2 M^2 \left(1 - \frac{M^2}{k^2}\right) - \mu_M^2 M_S^2 - \beta^2 M_S^2 H_I^2 - (\beta^2 M_S^2 H_I^1) f_{12} \\ \frac{dM_I^2}{dt} &= -\mu_M^2 M_I^2 + \beta^2 M_S^2 H_I^2 + (\beta^2 M_S^2 H_I^1) f_{12} + \tau_{12} M_I^1 - \tau_{21} M_I^2 \\ \frac{dH_S^2}{dt} &= \mu_H (H^2 - H_S^2) - \lambda^2 H_S^2 M_I^2 - (\lambda^1 H_S^2 M_I^1) f_{21} \\ \frac{dH_I^2}{dt} &= -(\mu_H + \alpha) H_I^2 + \lambda^2 H_S^2 M_I^2 + (\lambda^1 H_S^2 M_I^1) f_{21}.\end{aligned}\tag{3.13}$$

Estudar a propagação da dengue no Estado de São Paulo considerando-o como um todo, utilizando assim o sistema (3.4), não é adequado, pois São Paulo possui regiões bem distintas em diversos aspectos, inclusive, com relação ao clima, o que afeta diretamente a dinâmica do vetor. Por exemplo, a região litorânea apresenta condições favoráveis de estabelecimento para o vetor, enquanto que a região localizada na Serra da Mantiqueira é exatamente o oposto, apesar de serem próximas. Os sistemas (3.12) e (3.13) poderiam ser utilizados se dividíssemos São Paulo em duas regiões, Oeste e Leste, por exemplo, mas ainda temos grandes contrastes dentro de cada uma. O que estamos propondo é considerar uma rede de 60 cidades, conectadas entre si, que são centros regionais e/ou por estarem localizadas na fronteira do Estado, portas de entrada para a dengue vinda de outra região, e que cobrem todas as regiões administrativas do Estado, vide as Tabelas 3.2 e 3.3 e as Figuras 3.12 e 3.13. Com o objetivo de mostrar que existe influência de uma cidade sobre outra, cuja influência definimos através do fluxo de veículos que circulam pela malha rodoviária que as conecta. As simulações são apresentadas na próxima seção.

$\beta$	$\lambda$	$\alpha$	$\nu$	$\mu_M$	$\mu_H$	$k$	$\sigma_H$	$\sigma_M$
$3,75 \times 10^{-1}$	$7,5 \times 10^{-1}$	$10^{-1}$	$10^{-1}$	$5 \times 10^{-2}$	$4,0849 \times 10^{-5}$	$10^{-1}$	$10^{-1}$	$10^{-9}$

Tabela 3.1: Parâmetros extraídos de [Esteve e Vargas (2000)] e Tabela 2.1 para as dinâmicas do mosquito *Aedes aegypti* e da dengue. O valor do parâmetro  $k$  é diferente do utilizado no Capítulo 2, para se evitar problemas com a resolução numérica pois trata-se de um sistema de equações diferenciais do tipo Stiff.

### 3.4 Simulações Numéricas

No Estado de São Paulo a época mais favorável à propagação da dengue é de Outubro a Maio, pois trata-se do período de chuvas e calor, quando ocorre a proliferação do seu vetor, o mosquito *Aedes aegypti* [Chiaravalloti Neto (1997)]. Temos portanto um período de 4 meses de ambiente desfavorável ao mosquito, mas mesmo neste período de frio e pouca chuva ele consegue sobreviver e contaminar as pessoas com o vírus. Logo a dengue não desaparece de um ano para outro, apenas é reduzido o número de casos no inverno. Realizamos nossas simulações considerando apenas 9 meses, o que abrange desde o início até o final das chuvas, ou seja, de setembro a maio do próximo ano [Leite (2001)a]. A idéia é: se controlarmos a dengue neste período que é favorável à sua propagação (pois ocorre a proliferação do mosquito), as condições desfavoráveis do período frio e seco irá contê-la como dito acima. Fazendo, assim, as simulações em um curto período onde temos condições favoráveis, tomamos todos os nossos parâmetros constantes positivas.

O objetivo destas simulações numéricas é descrever a dinâmica através da variação dos parâmetros, e verificar se é possível, através da manipulação destes, desenvolver uma estratégia para conter a propagação da doença. Dados levantados pela Sucen mostraram que, em geral, a colonização de uma região pelo mosquito se dá no sentido da maior cidade para as cidades menores, e destas para os distritos e aglomerados rurais [Chiaravalloti Neto (1997)]. Desta forma mostramos com o nosso modelo que o processo de propagação da dengue deve-se dar de forma análoga.

As simulações foram feitas utilizando o pacote ode23s do Matlab, que resolve Equações Diferenciais do tipo Stiff utilizando o método de Runge-Kutta de segunda ordem [Enright *et al.* (1975)], com os parâmetros de referências dados na Tabela 2.1 do Capítulo 2, além dos extraídos de Esteve e Vargas (2000) para as dinâmicas do mosquito *Aedes aegypti* e da dengue, numa região com condições favoráveis à propagação da doença. Estes, juntamente com os parâmetros  $\sigma_H$ ,  $\sigma_M$  e  $k$  cujos valores são heurísticos, compõem a Tabela 3.1.

Sabemos [Cummings *et al.* (2004), Veronesi (1991)] que indivíduos infecciosos, humanos ou mosquitos, podem iniciar uma epidemia de dengue na população humana muito rapidamente quando localizada numa região previamente infestada pelo *A. aegypti*. Baseados neste

fato escolhemos as condições iniciais sobre as sub-populações nas simulações.

Dividimos as simulações em dois passos, no primeiro consideramos algumas cidades, com o objetivo de determinar quais parâmetros estão mais fortemente influenciando o modelo e no segundo passo temos as simulações envolvendo 60 cidades do Estado de São Paulo, com características baseadas na Tabela 3.1 e em Glasser (1997).

### 3.4.1 Primeiro Passo - Avaliação do Modelo

Nesta sub-seção, para as simulações, consideramos dois conjuntos de cidades: no primeiro temos **Cidades com Parâmetros Iguais** e o segundo, **Cidades com Parâmetros Diferentes**, apenas por uma questão de ordem.

#### Cidades com Parâmetros Iguais

Aqui trabalhamos com seis cidades fictícias, chamadas de cidade 1 ( $C1$ ), cidade 2 ( $C2$ ),..., e cidade 6 ( $C6$ ), logo temos  $n = 6$  no modelo (3.3). A matriz

$$\tilde{F}_{6 \times 6} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

representa o fluxo de veículos entre as seis cidades. Esta matriz indica que  $C1$  está conectada somente com  $C2$ , e é igual o número diário médio de veículos de uma cidade para a outra,  $\tilde{f}_{12} = 1 = \tilde{f}_{21}$ . A unidade corresponde a  $10^3$  veículos. Já  $C2$  também encontra-se conectada com  $C3$ , e  $C3$  com  $C4$ , supomos o mesmo fluxo entre elas. Este tipo de conexão podemos encontrar quando percorremos uma grande rodovia onde as cidades se desenvolveram à sua margem, ou por causa delas a rodovia foi construída, como exemplo tome as cidades Araraquara, São Carlos e Rio Claro na SP 310 - Rodovia Washington Luiz, com  $\sim 2 \times 10^5$  habitantes em cada uma, vide Figura 3.12 e Tabela 3.2. As cidades  $C5$  e  $C6$  não possuem conexões, por este motivo as linhas e colunas 5 e 6 de  $\tilde{F}$  são nulas. Assumimos esta forma para que possamos comparar o que ocorre numa rede de cidades conectadas com uma cidade isolada.  $C5$  é isolada apenas por motivo estético, para facilitar a visualização e comparação dos gráficos das cidades  $C3$  (conectada) e  $C6$  (isolada), estas são idênticas em relação aos parâmetros, tamanho e condições iniciais. Apresentamos em cada figura dois tipos de visualização a da esquerda, visão tri-dimensional, exibe no eixo- $x$  o tempo, no eixo- $y$  as cidades e no eixo- $z$  o número de humanos infecciosos, enquanto que na da direita, visão

bi-dimensional, cada curva corresponde ao número de humanos infecciosos (eixo- $z$  anterior) pelo tempo (eixo- $x$  anterior) em uma cidade.

O objetivo das simulações nesta sub-seção é destacar as diferenças entre as cidades  $C3$  e  $C6$  que terão a única e fundamental diferença de  $C3$  estar conectada a outras cidades,  $C2$  e  $C4$ , enquanto que  $C6$  está isolada (sem conexões). Variamos os parâmetros  $\lambda$  e  $\beta$  para obtermos diferentes valores de  $R_0$ , vide a equação (3.10); outras escolhas serão consideradas na próxima sub-seção. Modificar os valores de  $\lambda$  e  $\beta$  na prática é diminuir o impacto do encontro entre os infectantes e suscetíveis, que pode ser feito se as pessoas suscetíveis e/ou infectadas usarem repelentes, mosquiteiros e os humanos infecciosos serem isolados quando da constatação da doença, por exemplo.

Iniciamos as simulações utilizando os valores da Tabela 3.1 para os parâmetros das 6 cidades. Com os valores de  $\sigma_H$  e  $\sigma_M$  determinamos,

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0,05 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,05 & 0 & 0,05 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,05 & 0 & 0,05 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,05 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

e

$$(3.14)$$

$$T = \begin{bmatrix} 0 & 0,5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,5 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \cdot 10^{-10},$$

as matrizes de medida da influência de uma cidade sobre a outra e da taxa de transporte da população de mosquitos entre elas, respectivamente. Obtemos assim a Figura 3.3 que exhibe o comportamento da sub-população humanos infecciosos,  $H_I^i$ , com  $i = 1, \dots, 6$ , considerando as condições iniciais  $M_S = 0,1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades, com exceção das cidades  $C3$  e  $C6$ , onde tomamos diferentemente das outras,  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$ , ou seja, perturbamos a solução trivial em relação a dengue, nestas. **A unidade, no total da população humana, corresponde a  $10^5$  habitantes residentes, desta forma vai ser exibido em todas as figuras desta seção.** Assim, consideramos a entrada de 1 pessoa infecciosa em  $C3$  e  $C6$ . Com estes parâmetros em  $C6$  temos  $R_0 = 2,8144$ . Apesar das cidades  $C3$  (conectada) e  $C6$  (isolada) serem iguais, em relação aos parâmetros, houve não só um atraso mas também uma menor intensidade na epidemia de  $C6$ , isto porque  $C3$

recebeu influência das cidades conectadas a ela, alimentando-a com indivíduos infecciosos.

Na Figura 3.4 mantivemos os mesmos parâmetros da Figura 3.3 exceto que agora  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,5$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,3$ . Com esta mudança para  $C6$ ,  $R_0 = 1,4994$  menor do que o anterior, mas ainda maior que 1. Assim, nos 9 meses a dengue apresenta um quadro epidêmico, mas com uma força bem menor. Alteramos  $\lambda$  e  $\beta$  existentes em todas as cidades, logo os valores limiares para uma epidemia nas demais cidades também foram menores, comparando com o resultado anterior. Nestas cidades observamos um comportamento análogo ao de  $C6$ , mas, como na figura anterior, com um comportamento mais cedo e intenso do que de  $C6$ . Note que, em ambas as Figuras 3.3 e 3.4, existe um período de  $\sim 100$  dias no qual os valores de  $H_I^3$  e  $H_I^6$  são praticamente iguais, isto ocorre porque no início as cidades conectadas a  $C3$  não possuem infecciosos, mosquitos ou humanos, logo é necessário um tempo para que  $C3$  as influencie no sentido de “enviar” mosquitos infecciosos,  $M_I^3$ , ou de seus indivíduos infecciosos,  $H_I^3$ , as visitarem. Após esta “influência” é ainda necessário um tempo para que elas possam desenvolver seus próprios infecciosos e assim poderem enviá-los a  $C3$ . Resumindo, no início, devido a fraca ou até inexistente influência das cidades conectadas a  $C3$ ,  $C3$  comporta-se como se fosse  $C6$ , mas com o passar do tempo  $H_I^{2,4}$ ,  $M_I^{2,4}$  vão crescendo até que iniciam uma influência em  $C3$  no sentido de aumentar sua população de infecciosos. Este ganho impulsiona o crescimento de seus infecciosos, fazendo com que  $C3$  apresente um comportamento mais intenso do que  $C6$ . De modo análogo temos que  $C2$  é também influenciada por  $C1$ , por isto apresenta um comportamento diferenciado de  $C4$ , que está conectado apenas a  $C3$ .

Nas Figuras 3.5, 3.6 e 3.7 alteramos os parâmetros  $\lambda$ , para  $\lambda = 0,5; 0,495$  e  $0,4$  e  $\beta$  para  $\beta = 0,2001; 0,2$  e  $0,2$ , respectivamente, e mantivemos o restante como nas Figuras 3.3 e 3.4, inclusive as condições iniciais. Nas três o comportamento de  $C3$  e  $C6$  são equivalentes nos 25 dias iniciais, após o qual, na Figura 3.5,  $H_I^6$  tem um crescimento muito lento quase que estacionário, observe que  $R_0 = 1,0001$ , enquanto que  $H_I^3$  cresce comparativamente muito rápido, na Figura 3.6,  $R_0 = 0,9896$ , o que provoca em  $H_I^6$  um decrescimento, mas  $R_0 < 1$  em  $C6$  não implica que o valor limiar da cidade  $C3$ , que possui os mesmos parâmetros de  $C6$ , seja também capaz de provocar o mesmo comportamento, observe que  $H_I^3$  cresce. No entanto, na Figura 3.7, temos  $R_0 = 0,7997$ , agora tanto  $H_I^6$  quanto  $H_I^3$  têm comportamento decrescente. Logo existe um limiar no qual  $H_I^3$  cresce ou vai para  $P_2$  (ponto estacionário não trivial, vide equação (3.7)), a erradicação, que depende além dos parâmetros de  $R_0$ , vide equação (3.10), de  $F$  e de  $T$ . São estes que dão o diferencial do caso cidade isolada com cidade conectada, e são fatores possíveis de se controlar no sentido de baixá-los, mas sabemos que o fluxo entre as cidades, além de ser um importante fator, mesmo que sejam reduzidos, é impossível baixá-lo mais que um certo patamar, pois não existem cidades completamente

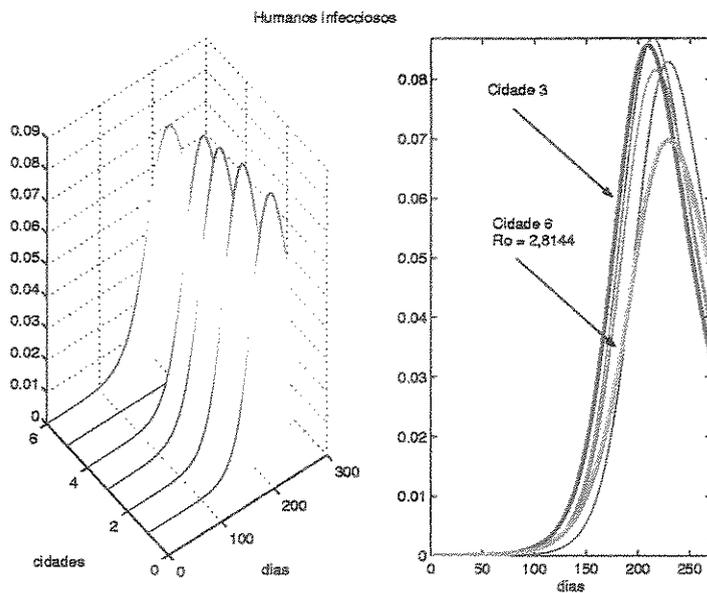


Figura 3.3: Simulação feita com os dados da Tabela 3.1 e condições iniciais:  $M_S = 0,1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades com exceção das cidades 3 e 6, onde tomamos diferentemente das outras  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$  como sendo as condições iniciais para as sub-populações de humanos. A cidade 6 possui  $R_0 = 2,8144$ . Consideramos para a população humana que a unidade  $\sim 10^5$  habitantes residentes, eixo vertical nas figuras.

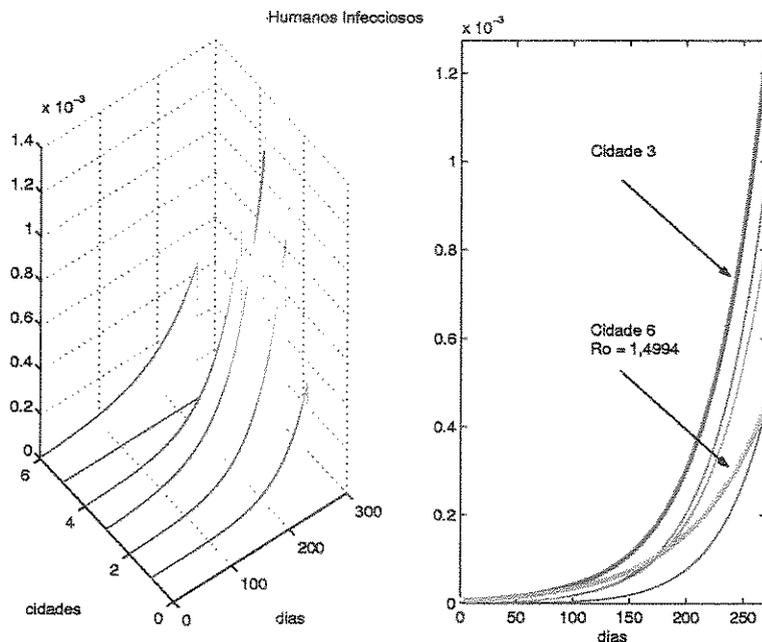


Figura 3.4: Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3, com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,5$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,3$ . Agora com esta mudança temos para a cidade 6,  $R_0 = 1,4994$  menor do que o obtido na Figura 3.3.

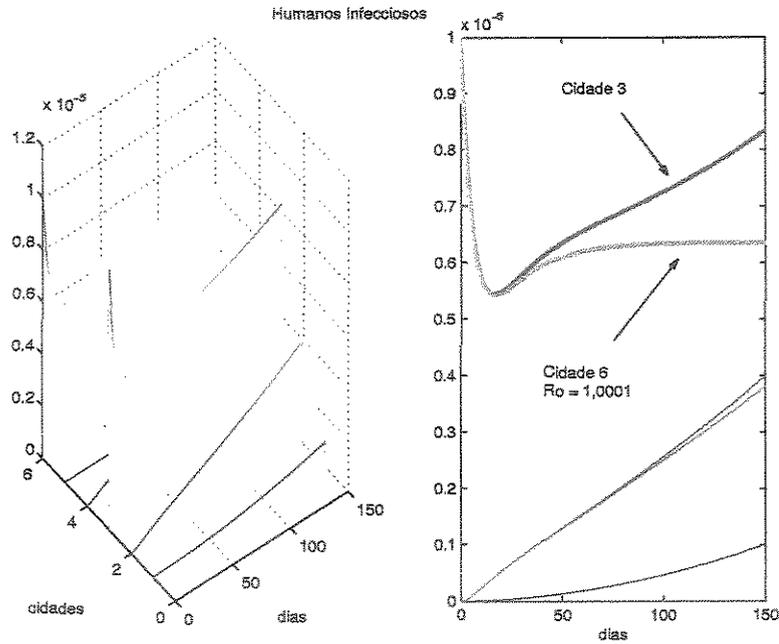


Figura 3.5: Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3 com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,5$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,2001$ . Agora, com esta mudança, temos para a cidade 6  $R_0 = 1,0001$ , note que,  $H_I^6$  após um momento de queda que é acompanhado por  $H_I^3$  recupera-se, mas não cresce substancialmente como  $H_I^3$  e é quase que estacionário. O crescimento de  $H_I^3$  só ocorre devido ao crescimento de  $H_I$  nas suas conexões.

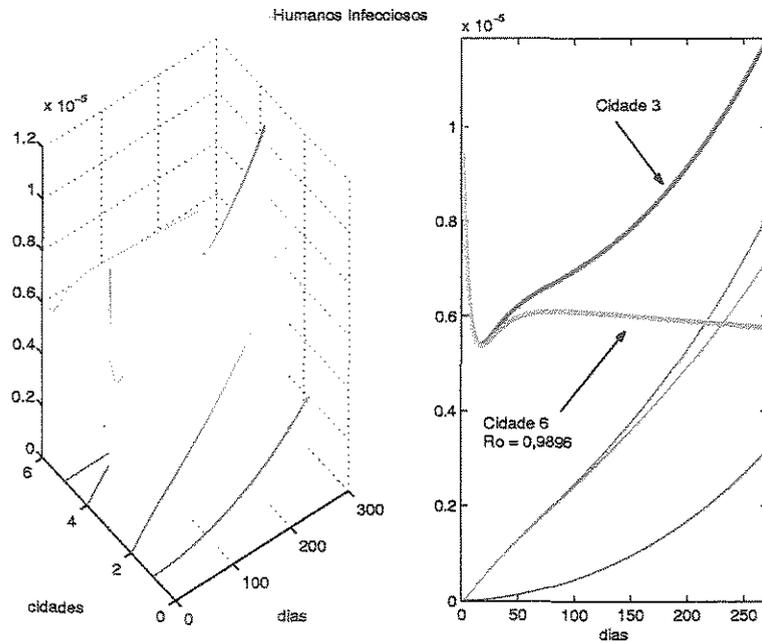


Figura 3.6: Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3 com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,495$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,2$ . Com esta mudança temos para C6  $R_0 = 0,9896 < 1$ .

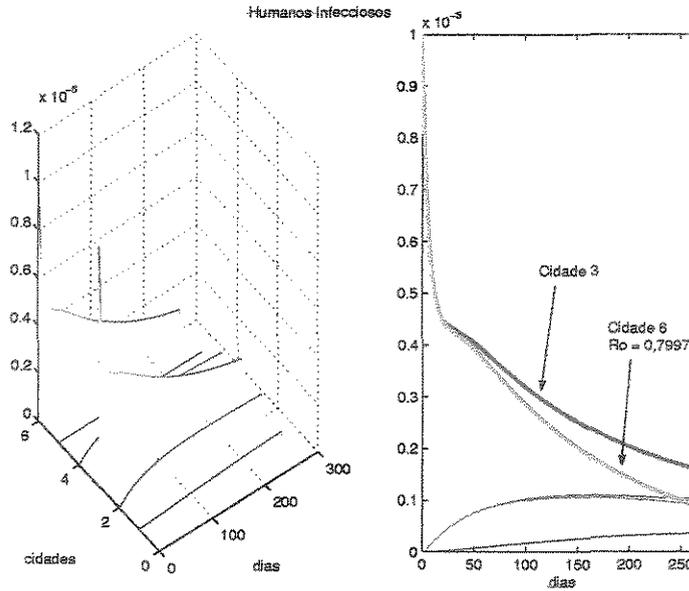


Figura 3.7: Simulação realizada com as mesmas condições iniciais e parâmetros da Figura 3.3 com exceção de  $\lambda^3 = \lambda^6 = 0,4$  e  $\beta^3 = \beta^6 = 0,2$ . Agora com esta mudança temos para a cidade 6  $R_0 = 0,7997$  menor do que o obtido na Figura 3.6. Nestas condições  $H_I^3$  mesmo que alimentado pelas suas conexões não consegue reagir e tende a desaparecer.

isoladas, e sempre vai haver fluxos de pessoas e mosquitos por menores que sejam. Assim o ideal, como visto no Capítulo 2, é a manipulação destes juntamente com outros fatores que são menos facilmente manipulados, como é o caso dos parâmetros  $\lambda$  e  $\beta$ , do  $k$  que depende fortemente do comportamento da população, assim como  $\mu_M$  que depende da eficiência da política pública de saúde.

### Cidades com Parâmetros Diferentes

Consideramos o caso em que 6 cidades eram iguais e que  $C_5$  e  $C_6$  estavam isoladas, acrescentando agora mais uma cidade  $C_7$ ,  $n = 7$  no modelo (3.3), e alterando em algumas delas os parâmetros referências da Tabela 3.1, mas não manipularemos  $\mu_H$ ,  $\alpha$  e  $\nu$  devido as suas definições. A matriz

$$\tilde{F}_{7 \times 7} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

é a do fluxo de veículos entre as 7 cidades, note que agora todas as cidades possuem conexão.

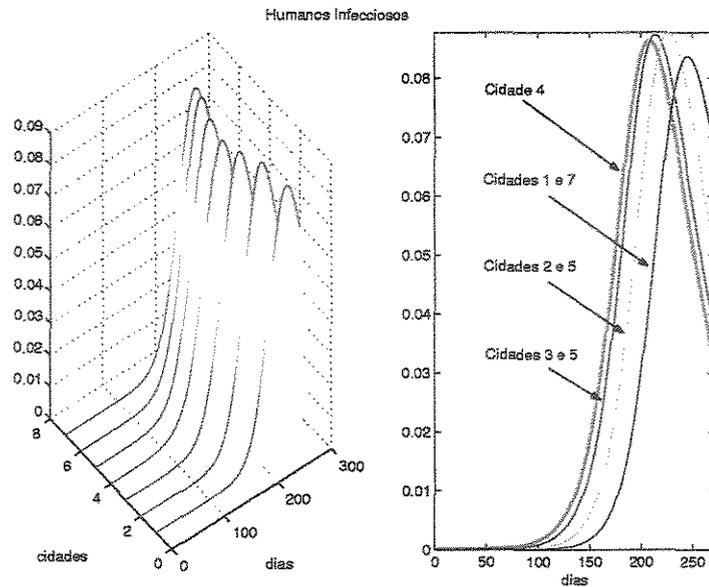
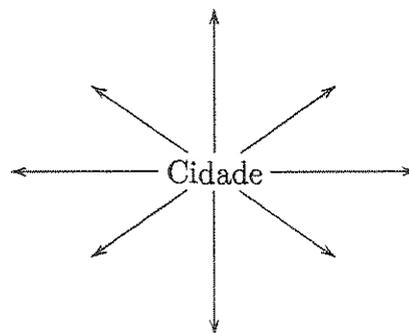


Figura 3.8: Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.1 e condição inicial  $M_S = 0, 1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades com exceção da cidade  $C4$ , onde teremos  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$ . O comportamento das cidades adjacentes é análogo. Consideramos para a população humana que a unidade  $\sim 10^5$  habitantes residentes, eixo vertical nas figuras.

A Figura 3.8 foi gerada com os parâmetros da Tabela 3.1 e as condições iniciais  $M_S = 0, 1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades, com exceção da cidade  $C4$ , onde temos  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$ . Na visualização da direita aparecem somente 4 curvas, pois as cidades adjacentes têm um comportamento simétrico em relação a  $C4$ , logo coincidem, isto porque temos a mesma quantidade de cidades para a esquerda e direita, além de serem iguais. Caso contrário, seriam como as cidades  $C1, C2, C3$  e  $C4$  da Figura 3.3.

Admitindo o comportamento de simetria das cidades adjacente, vide Figura 3.8, uma cidade pode ter conexões em diferentes sentidos como no esquema abaixo,



vamos manipular os parâmetros das cidades que circundam a cidade infectada. Mas é suficiente tomarmos aquelas que estejam em uma das direções e sentido do esquema acima,

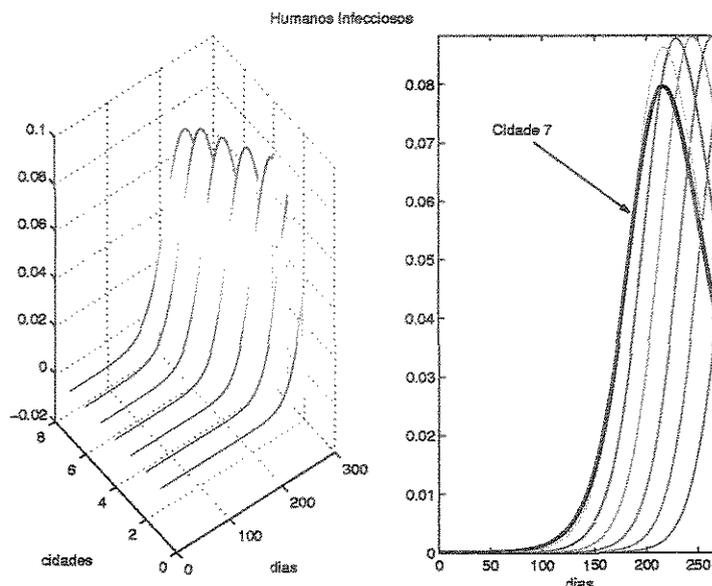


Figura 3.9: Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.1 e condições iniciais  $M_S = 0, 1$ ,  $M_I = 0$ ,  $H = 1$ ,  $H_S = 1$  e  $H_I = 0$  para todas as cidades com exceção da cidade  $C7$ , onde temos  $H_S = 9,999 \times 10^{-1}$  e  $H_I = 10^{-5}$ .

como o comportamento é simétrico não importa qual. Daqui em diante a cidade 7,  $C7$ , é a infectada.

Na Figura 3.9 podemos ver com maior clareza o chamado tempo de espera tratado em **Cidades com Parâmetros Iguais**, que refere-se ao tempo para que as cidades adjacentes inicialmente não infectadas possam receber e desenvolver seus próprios infectiosos e assim poder enviá-los a outras cidades, provocando um atraso na epidemia em cada cidade.

A idéia de controle é formarmos uma “faixa de segurança”, ou seja, uma faixa de cidades ao redor da infectada a partir do qual não teremos epidemias. Esta idéia se baseia em manipularmos os parâmetros de tal forma que as cidades que circundam a infectada tenham o valor limiar para uma epidemia bem baixo, e assim determinar uma estratégia para conter a eficiência da dengue através da rede. Com estas suposições realizamos simulações que geraram as Figuras 3.9, 3.10 e 3.11. Buscamos este tipo de recurso pois caso concentremos somente no controle de  $C7$ , a cidade onde surge os casos de dengue, não teremos sucesso em conter a epidemia nela e muito menos em suas adjacentes.

A tentativa de formar a “faixa de segurança” variando nas cidades simultaneamente apenas um dos parâmetros da Tabela 3.1, “segura” a epidemia, mas o custo é muito alto, às vezes impossível de ser alcançado, além das cidades  $C6$ ,  $C5$  e  $C4$  sempre apresentarem um quadro epidêmico. Por exemplo, se nos fixarmos em  $\mu_M$ , reduzindo o período de vida do inseto que é de 20 dias (morte natural) através da aplicação de inseticidas, não conseguiremos

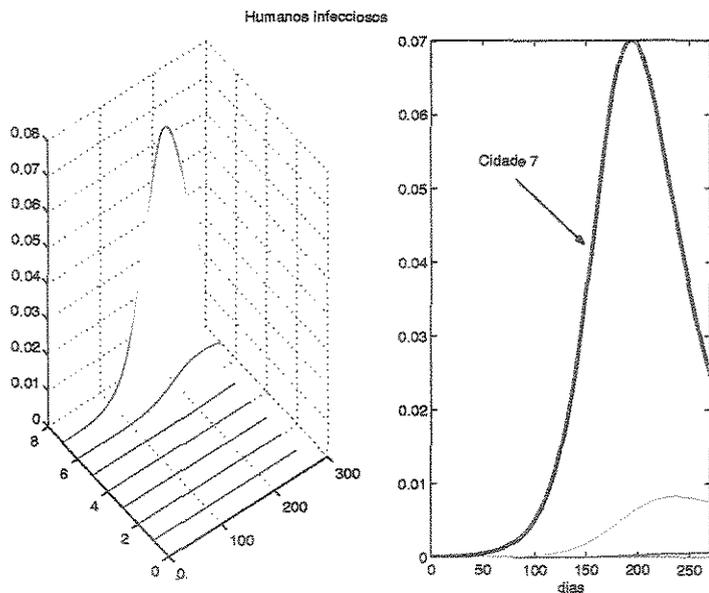


Figura 3.10: Simulação gerada com os parâmetros da Figura 3.9 para  $C1$ ,  $C2$ ,  $C3$  e  $C7$ , as cidades  $C4$ ,  $C5$  e  $C6$  diferem apenas nos parâmetros  $\beta = 0,3$ ,  $\kappa = 0,05$  e  $\mu_M = 0,0666$ , tomamos também  $\sigma_H = 0,05$ . As condições iniciais são iguais as da Figura 3.9 mudando apenas  $k^{4,5,6} = 0,05$ .

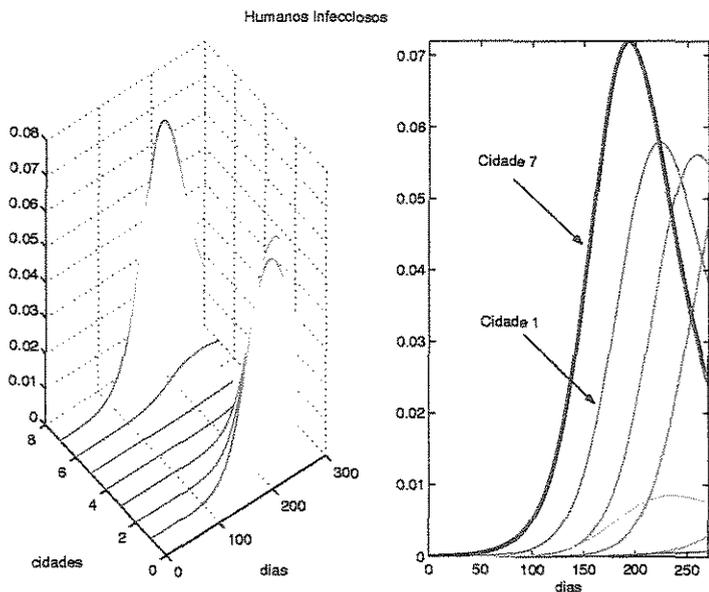


Figura 3.11: Simulação gerada com as condições iniciais e parâmetros da Figura 3.10, mas alteramos a matriz  $\tilde{F}$ , tomando  $\tilde{f}_{1,7} = f_{7,1} = 1$ .

controlar a epidemia em  $C6$ ,  $C5$  e  $C4$ , mesmo se tomarmos  $\mu_M = 8,33 \times 10^{-2}$  que corresponde a um período de vida de 12 dias, o que implicaria quase que uma aplicação semanal de inseticida e, como dito no Capítulo 1, esta é uma estratégia perigosa. Passamos então a alterar mais de um parâmetro por simulação e, assim, não precisamos de reduções drásticas nos valores dos parâmetros para obtermos o mesmo resultado e, as vezes, até melhor. Como é o caso da simulação descrita na Figura 3.10 tomamos  $C1$ ,  $C2$ ,  $C3$  e  $C7$  como na Figura 3.9, e as cidades  $C4$ ,  $C5$  e  $C6$  diferem apenas nos parâmetros  $\beta = 0,3$ ,  $k = 0,05$  e  $\mu_M = 0,0666$  (15 dias de vida para os mosquitos), tomamos também para esta simulação  $\sigma_H = 0,05$ . As condições iniciais são iguais as da Figura 3.9 mudando apenas  $k^{4,5,6} = 0,05$ . Outra possibilidade é diminuir a intensidade das medidas de controle conforme fôssemos nos afastando de  $C7$ , por exemplo,  $\mu_M^6 > \mu_M^5 > \dots > \mu_M^1$ , mas isto envolveria um número maior de cidades, o que não é muito interessante. Se a faixa for formada por apenas uma cidade, ela não conteria a propagação da dengue e serviria como “ponte” de acesso da cidade infectada para as outras.

Ressaltamos também que, em geral, as pessoas não visitam somente a cidade vizinha, muitas vezes elas percorrem quilômetros sem parar até chegarem ao seu destino. Cidades com forte polo industrial, de tecnologia, comercial e até de educação atraem diariamente milhares de pessoas, no interior paulista; podemos citar como exemplos Campinas, Ribeirão Preto, São José do Rio Preto e São Carlos. Estas são fortes elos epidemiológicos, pois mesmo que uma epidemia esteja ocorrendo a centenas de quilômetros pode um indivíduo infeccioso chegar a uma delas e a dengue espalhar-se pela região, ou até mesmo pelo Estado. Assim, um evento local como uma epidemia em uma pequena cidade na divisa do Estado pode tomar proporções gigantescas, ou seja, ter conseqüências globais podendo atingir grandes centros mesmo que distantes [Watts (1999)].

Desta forma, mesmo que consigamos formar a “faixa de segurança” precisamos tomar algumas precauções nas cidade além faixa. Veja a Figura 3.11 onde tomamos os mesmos parâmetros da Figura 3.10 e condições iniciais, mas alteramos a matriz  $\tilde{F}$ , tomando  $\tilde{f}_{1,7} = \tilde{f}_{7,1} = 1$ , ou seja,  $C1$ , que está fora da faixa de segurança formada pelas cidades  $C4$ ,  $C5$  e  $C6$ , está também conectada a  $C7$ . Na Figura 3.10,  $C1$ , durante o período, não apresentou casos de dengue, isto se perde com a nova conexão e passa a ser uma nova fonte da doença para as outras cidades fora da faixa.

Outro fator importante é se as cidades já possuem uma infestação do mosquito ou não, isto vai influenciar diretamente no tempo que vai levar para a cidade ter problemas com a dengue, pois uma cidade já infestada (portanto, localizada atrás da frente de onda de invasão dos mosquitos, vide Capítulo 2) é uma cidade endêmica, e aquela que ainda não possui o vetor (à frente da onda invasora) terá um atraso, pois a dinâmica do mosquito leva tempo

para mostrar o seu efeito.

As simulações que apresentamos foram feitas com as condições iniciais indicando a presença de humanos infecciosos numa cidade. Se ao invés de humanos considerássemos a presença de mosquitos infecciosos, isto não modificaria os resultados.

### 3.4.2 Segundo Passo - Sessenta Cidades

O *Aedes aegypti* foi erradicado no Brasil em 1958 e a sua re-infestação no Estado de São Paulo se deu a partir de 1985 que, segundo Chiaravalloti Neto (1997) e Glasser (1997) iniciou-se na parte Oeste, e deve ter sido proveniente de Campo Grande, Ponta Porã e Novo Mundo, no Estado do Mato Grosso do Sul e Foz do Iguaçu e mais 2 municípios vizinhos a Foz no Estado do Paraná que, em 1984, estavam infestados. Estes últimos não são municípios populosos mas mantêm um forte laço comercial com o oeste paulista havendo, desta forma, um grande fluxo de veículos nas rodovias ligando estas regiões [Glasser (1997)].

Nesta sub-seção trabalharemos com uma rede com 60 cidades cobrindo o Estado de São Paulo, vide Tabela 3.2, entre elas estão São José do Rio Preto, Araçatuba e Presidente Prudente que, em 1985, junto com outras 9 cidades, iniciaram a propagação do *Aedes aegypti* no Estado [Chiaravalloti Neto (1997), Glasser (1997)]. Estas 60 cidades pertencem às 14 regiões da divisão administrativa do Estado (vide Tabela 3.3 e Figuras 3.12 e 3.13).

O Estado pode ser dividido em 4 parte distintas, a Litorânea (ou costeira) localização das regionais DR-05 e DR-06, a de Serra, das DR-01 e DR-06, o Planalto, da DR-10 e o Interior do Estado, das outras DRs. Cada região apresenta características uniformes em relação a ocupação do solo, clima e índice pluviométrico [Glasser (1997)].

Por exemplo, na região Interior, temos taxas de 31 a 51 *habitantes/Km<sup>2</sup>*, a cobertura vegetal é formada basicamente por pastagem e/ou plantações de cana-de-açúcar, apresentando pequenas áreas de cobertura vegetal natural e com taxas de urbanização na ordem de 80 a 90%. Estas regiões não se destacam do ponto de vista econômico, mas apresentam melhores condições de vida da população tanto em relação a saúde quanto à educação, além de possuírem a mesma média anual de temperatura que está entre 20 a 24°C e a média das máximas é superior a 30°C [Glasser (1997)].

As 60 cidades selecionadas, Tabela 3.2, para as simulações, foram escolhidas por serem centros regionais e/ou cidades localizadas na fronteira com outros estados, vide suas localizações no esboço do Estado, Figura 3.12. As Tabelas A.1, A.2, A.3, A.4, A.5 e A.6 do Apêndice fornecem o fluxo diário médio de veículos entre elas.

Para as simulações precisamos definir  $\tilde{F}_{60 \times 60}$ , a matriz do número diário médio de veículos entre as 60 cidades. O tempo a ser considerado nas simulações, da ordem de 270 dias, é muito curto para que se tenha variações no tamanho da população humana, e o fluxo

Cidade	População	Cidade	População
01.São Paulo	10.600.060	31.Itapeva	84.824
02.Campinas	995.024	32.Caraguatatuba	84.401
03.S. J. dos Campos	559.710	33.Avaré	79.706
04.Ribeirão Preto	520.502	34.S. J. da Boa Vista	79.121
05.Sorocaba	517.551	35.Votuporanga	77.953
06.Santos	418.095	36.Bebedouro	76.299
07.S. J. do Rio Preto	374.745	37.Cruzeiro	74.512
08.Piracicaba	339.772	38.Ubatuba	70.956
09.Jundiaí	330.578	39.Lins	67.498
10.Bauru	327.626	40.Mococa	67.089
11.Franca	299.233	41.Tupã	64.176
12.Limeira	257.731	42.Fernandópolis	62.805
13.Taubaté	251.992	43.Andradina	55.740
14.Marília	204.957	44.Peruíbe	55.381
15.São Carlos	200.315	45.Registro	54.762
16.Presidente Prudente	194.173	46.Porto Ferreira	49.319
17.Americana	188.643	47.Itararé	47.546
18.Araraquara	187.363	48.Jales	47.200
19.Rio Claro	174.525	49.Capão Bonito	47.000
20.Araçatuba	172.768	50.S. Joaquim da Barra	42.770
21.Itapetininga	130.552	51.Dracena	40.670
22.Bragança Paulista	130.323	52.Presidente Epitácio	40.234
23.Atibaia	116.553	53.Adamantina	33.793
24.Jaú	115.889	54.Juquituba	27.825
25.Botucatu	111.998	55.Santa Fé do Sul	27.228
26.Catanduva	109.017	56.Igarapava	26.683
27.Guaratinguetá	106.722	57.Miracatu	23.101
28.Barretos	105.701	58.I.Parapanema	16.081
29.Ourinhos	97.421	59.Itaporanga	14.342
30.Assis	89.657	60.Cardoso	11.463

Tabela 3.2: Apresenta as estimativas de 2002 para as populações residentes, nos 60 Municípios do Estado de São Paulo que foram escolhidos por serem centros regionais e/ou cidades localizadas na fronteira do Estado. Com data de referência de 01 de julho de 2002, publicadas no Diário Oficial da União de 30 de agosto de 2002, retiradas da página <http://www.ibge.gov.br/>, última visita dia 28 de abril de 2004. Na Figura 3.12 temos suas localizações.

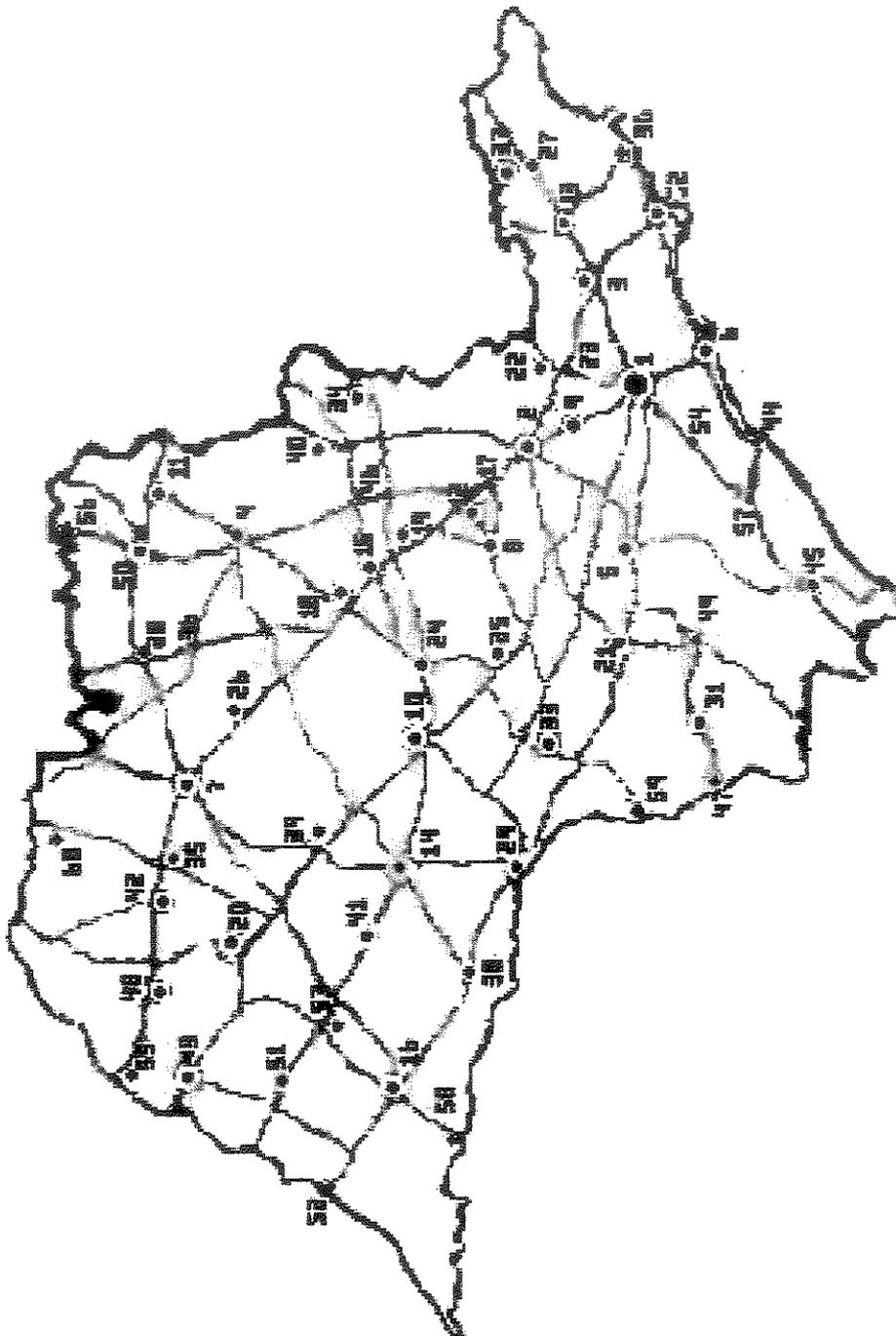


Figura 3.12: Esboço do mapa do Estado de São Paulo, com as 60 cidades citadas na Tabela 3.2, com algumas das principais rodovias que as ligam. As cidades: Araçatuba, Bauru, Campinas, Presidente Prudente, Registro, São Paulo, Sorocaba e Taubaté aparecem apenas como referências.

Região	Cidades
DR-01	Campinas, Jundiaí, Bragança Paulista e Atibaia
DR-02	Sorocaba, Itapetininga, Itapeva, Itararé, Capão Bonito e Itaporanga
DR-03	Bauru, Jaú, Botucatu e Lins
DR-04	São Carlos e Araraquara
DR-05	Santos, Peruíbe, Registro e Miracatu
DR-06	São José dos Campos, Taubaté, Guaratinguetá, Caraguatatuba, Cruzeiro e Ubatuba
DR-07	Marília, Ourinhos, Assis, Avaré e Tupã
DR-08	Ribeirão Preto, Franca, São Joaquim da Barra e Igarapava
DR-09	São José do Rio Preto, Catanduva, Votuporanga, Fernandópolis, Jales, Santa Fé do Sul e Cardoso
DR-10	São Paulo e Juquituba
DR-11	Araçatuba e Andradina
DR-12	Presidente Prudente, Dracena, Presidente Epitácio, Adamantina e Mirante do Paranapanema
DR-13	Piracicaba, Limeira, Americana, Rio Claro, São João da Boa Vista, Mococa e Porto Ferreira
DR-14	Barretos e Bebedouro

Tabela 3.3: Regiões administrativas e suas respectivas cidades que estão sendo consideradas nesta subseção, vide Tabela 3.2.

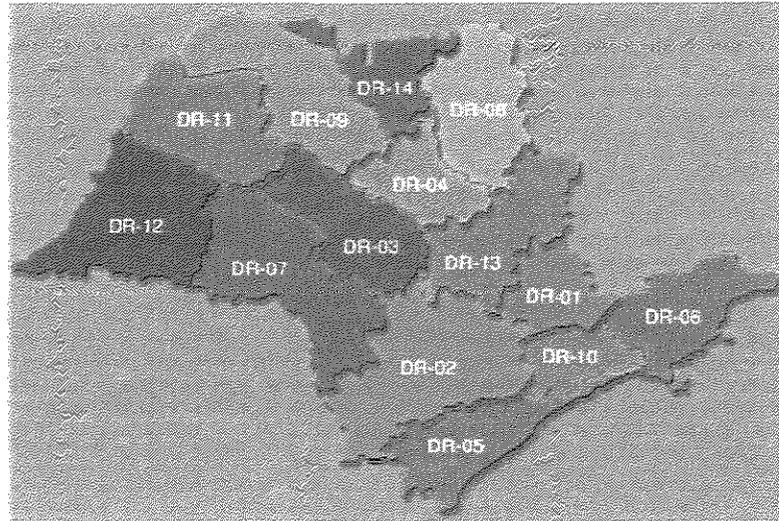


Figura 3.13: Esboço do mapa do Estado de São Paulo com sua divisão administrativa, onde temos as seguintes regionais DR01-Campinas, DR02-Itapetininga, DR03-Bauru, DR04-Araraquara, DR05-Cubatão, DR06-Taubaté, DR07-Assis, DR08-Ribeirão Preto, DR09-São José do Rio Preto, DR10-São Paulo, DR11-Araçatuba e DR12-Presidente Prudente, DR13-Rio Claro e DR14-Barretos, conforme Tabela 3.3.

de carros entre as cidades também não deve variar. Tomamos  $\tilde{F}$  constante e será extraída das Tabelas A.1, A.2, A.3, A.4, A.5 e A.6 do Apêndice, usando o simples critério: metade do fluxo para cada cidade; desta forma manteremos  $\tilde{F}$  simétrica e será mantida a proporção unidade  $\sim 10^3$  veículos, como na sub-seção anterior. Baseados então nesta matriz de fluxo, construímos nossas matrizes de influência  $F$  e migração  $\tau$  para esta sub-seção. O número diário médio de veículos dos tipos médio, pesado, semi-reboque e reboque foram considerados para a definição de  $\sigma_M$ , pois destinam-se ao transporte de cargas, e veículos dos tipos leves e ônibus para a definição de  $\sigma_H$ , pois destinam-se ao transporte de pessoas. Esta classificação em relação ao tipo de veículo, assim com o seu respectivo fluxo, foi obtido na página <http://www.der.sp.gov.br> do DER do Estado de São Paulo (última visita dia 28 de abril de 2004), onde pudemos constatar que o número diário médio de veículos do primeiro grupo corresponde em média a 30% do total. Logo, nas simulações, assumimos  $\sigma_M \ll \sigma_H$ , como na Tabela 3.1.

Nas simulações assumiremos também como na sub-seção anterior que

- unidade de população =  $10^5$  habitantes, por exemplo consideramos as cidades 2-Campinas e 15-São Carlos com 10 e 2 habitantes, respectivamente. Os valores foram arredondados apenas por uma questão de simplificação;
- para cada  $10^5$  habitantes temos 0,1 de capacidade suporte para os mosquitos. Então

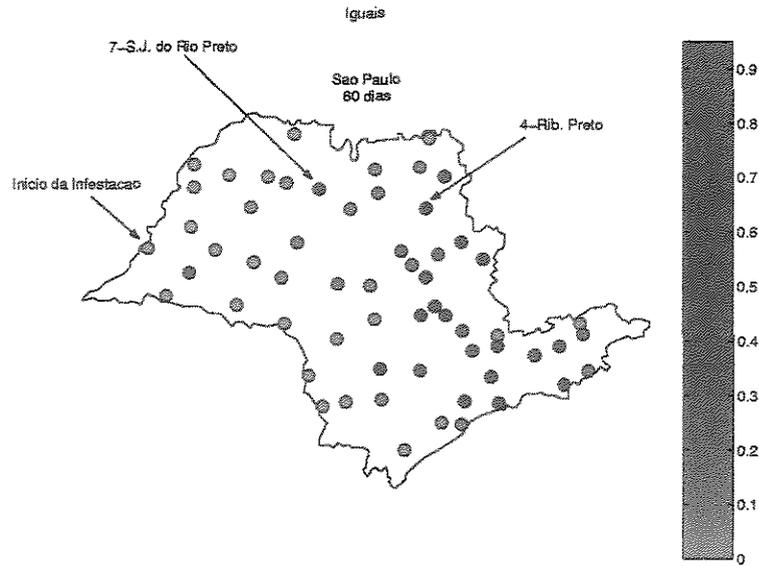


Figura 3.14: Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.1 para todas as cidades. Com perturbação inicial na cidade de 52-Presidente Epitácio localizada na divisa com o Estado do Mato Grosso do Sul (vide Figura 3.12). A simulação apresenta o quadro da dengue após 60 dias do início da entrada de  $H_I^{52} = 2 \times 10^{-4}$  na cidade. Note que existem cidades com até 90% da população no estado removido.

para as cidades de 2-Campinas e 15-São Carlos temos que

$$k^2 = 0,1 \times H^2 = 0,1 \times 10 = 1 \quad \text{e} \quad k^{15} = 0,1 \times H^{15} = 0,1 \times 2 = 0,2$$

são as suas respectivas capacidades suportes.

Os resultados serão exibidos com o auxílio de um esboço do mapa do Estado de São Paulo e uma barra de graduação. Nos mapas cada círculo corresponde a uma das 60 cidades listadas na Tabela 3.2 conforme a Figura 3.12 e a variação da cor é de acordo com a graduação na barra, à direita do mapa, que representa a variação da porcentagem de humanos removidos no período, que pode ser de 60, 90 ou 270 dias. Todos os parâmetros são tomados constantes.

Num primeiro momento consideramos todas as 60 cidades exatamente iguais em relação às dinâmicas do mosquito e da doença, utilizando os valores da Tabela 3.1. Além disso, consideramos que as cidades estão atrás da frente de onda de invasão dos vetores (vide Capítulo 2), ou seja, a população de mosquitos encontra-se em cada uma delas em sua capacidade máxima de suporte. Consideramos também que a cidade 52-Presidente Epitácio, localizada na divisa com o Estado do Mato Grosso do Sul, vide Figura 3.12, inicialmente apresenta  $H_I^{52} = 0,0002$  (humanos infecciosos),  $H_S^{52} = 0,3998$  (pessoas suscetíveis),  $H_R^{52} = 0$  (nenhuma removida) e  $M_S^{52} = k^{52}$  (mosquitos suscetíveis = capacidade suporte), enquanto que as demais cidades não apresentam a presença da doença, logo  $H_S^i = H^i$  e  $M_S^i = k^i$ , para  $i = 1, \dots, 60, i \neq 52$ . Qualquer cidade pode ser escolhida para iniciar a propagação, mas pelas

Região	$\beta$	$\lambda$	$\nu$	$\mu_M$	$k$
Interior	$3,75 \times 10^{-1}$	$7,5 \times 10^{-1}$	$10^{-1}$	$5 \times 10^{-2}$	$10^{-1}$
Planalto	$2 \times 10^{-1}$	$5 \times 10^{-1}$	$1,25 \times 10^{-1}$	$5 \times 10^{-2}$	$2 \times 10^{-2}$
Serra	$1,5 \times 10^{-1}$	$4 \times 10^{-1}$	$1,42 \times 10^{-1}$	$5 \times 10^{-2}$	$10^{-2}$

Tabela 3.4: Parâmetros escolhidos para as regiões Interior, Planalto e Serra. A região Litoral foi tomada idêntica ao Interior. As regiões mais favoráveis à degue são o Litoral e o Interior, depois o Planalto e por último a Serra. O parâmetro  $\sigma_H = 5 \times 10^{-2}$  também é considerado.

simulações sempre obtemos resultados semelhantes. Por exemplo, a dengue rapidamente propaga na direção leste chegando a 1-São Paulo, capital. São Paulo, devido ao seu tamanho e intenso fluxo, é um elo epidemiológico muito forte, torna-se rapidamente fonte da doença e infecta suas vizinhas, fazendo com que a dengue tenha refluxo e comece a fazer o caminho contrário, ou seja, para o oeste. As taxas aqui chegaram a 90% de removidos nos grandes centros, pois estamos considerando que os parâmetros são constantes. Não estamos levando em consideração que a população modifique seu comportamento quando está à frente de uma epidemia. Estes resultados foram obtidos com  $\sim 60$  dias, o que está dentro do observado, pois segundo a FUNASA em três meses o sorotipo 3 foi disseminado em oito Estados brasileiros. A Figura 3.14 mostra o estado após 60 dias de propagação da dengue nestas condições.

Para sermos um pouco mais precisos, realizamos simulações considerando o Estado dividido em quatro partes: Litoral, Planalto, Serra e Interior conforme descrito acima (para maiores detalhes ver Glasser (1997)), e em cada parte tomamos distintos parâmetros, que são definidos na Tabela 3.4. A Figura 3.15 apresenta o resultado das simulações no período de 60 dias, com as mesmas condições iniciais utilizadas para a Figura 3.14. Devido às novas restrições sobre cada parte do Estado, a cidade de 1-São Paulo deixa de ser a grande distribuidora da doença. Agora, com menos intensidade, as cidades de 7-São José do Rio Preto e 4-Ribeirão Preto passam a ser as grandes fontes de dengue. Acompanhe estes resultados na Figura 3.16 que destaca as cidades C1 (São Paulo), C2 (Campinas), C4 (Ribeirão Preto), C7 (São José do Rio Preto), C10 (Bauru), C14 (Marília) e C16 (Presidente Prudente), extraídas da simulação que determinou a Figura 3.15, os removidos pelo tempo (onde consideramos a unidade  $\sim 10^5$  habitantes residentes, eixo vertical nas figuras).

A variação de  $\sigma_H$  implica diretamente na variação de  $F$  e  $T$  (vide a sub-seção 3.2.1). Esta variação influencia consideravelmente o processo de propagação da dengue. Podemos avaliar esta influência através da comparação entre as Figuras 3.15, 3.17 e 3.18 que, com exceção do parâmetro  $\sigma_H$ , que é tomado igual a 0, 1, 0,99 e  $10^{-10}$ , respectivamente, foram geradas com os mesmos valores dos parâmetros da Tabela 3.4 e condições iniciais. A Figura 3.17, obtida com  $\sigma_H = 0,99$ , apresenta um quadro epidêmico muito mais crítico do que o da

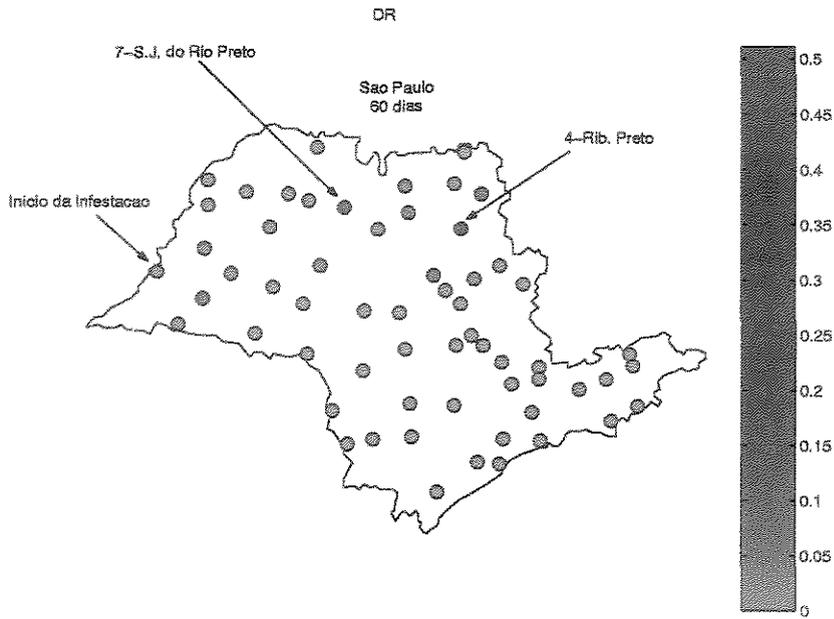


Figura 3.15: Simulação gerada com os parâmetros da Tabela 3.4 e condições iniciais da Figura 3.14 que leva em conta a divisão do Estado de São Paulo em quatro partes distintas. Com perturbação inicial na cidade de 52-Presidente Epitácio (vide Figura 3.12), localizada na divisa com o Estado do Mato Grosso do Sul. A simulação apresenta o quadro da dengue após 60 dias do início da entrada de  $H_I^{52} = 2 \times 10^{-4}$  na cidade.

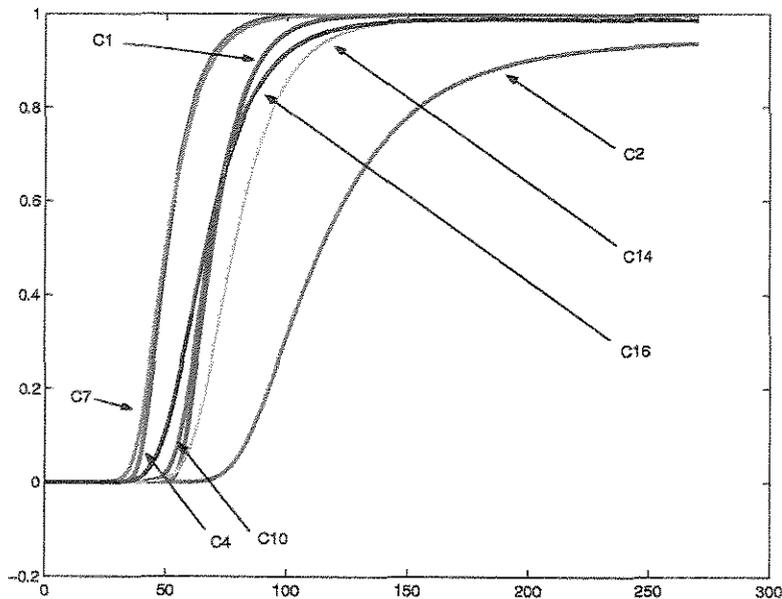


Figura 3.16: Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou a Figura 3.15.

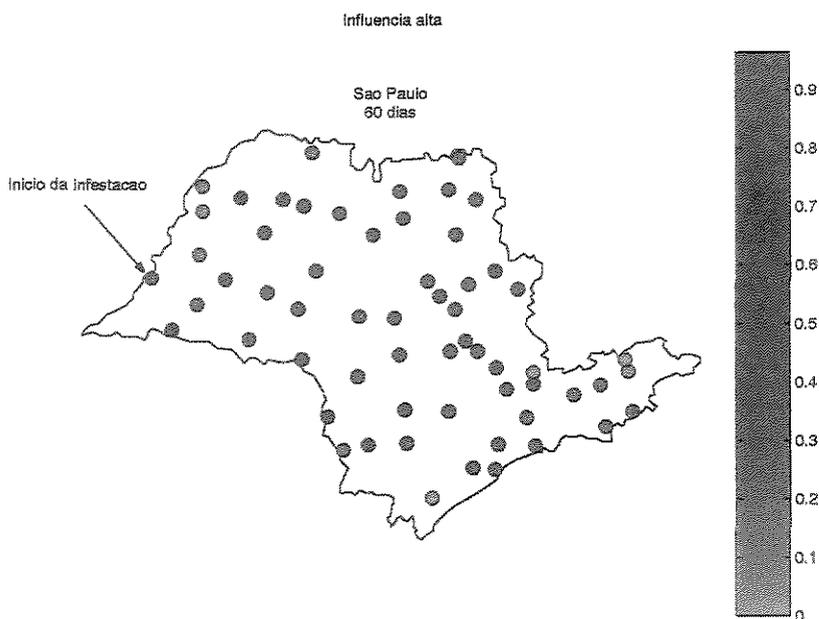


Figura 3.17: Simulação gerada como a Figura 3.15 num período de 60 dias, mas tomamos  $\sigma_H = 0,99$  bem maior do que o  $\sigma_H = 0,1$ , que foi usada na simulação que determinou a Figura 3.15.

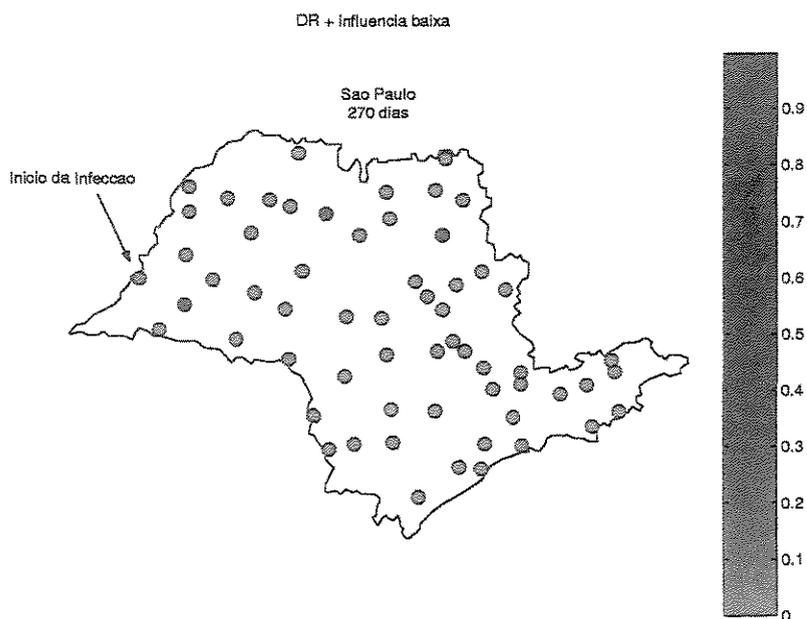


Figura 3.18: Simulação gerada como a Figura 3.15 num período de 270 dias, mas tomamos  $\sigma_H = 10^{-10}$  bem menor do que o  $\sigma_H = 0,1$  e  $\sigma_H = 0,99$ , que foram usados para gerar as Figuras 3.15 e 3.17, respectivamente.

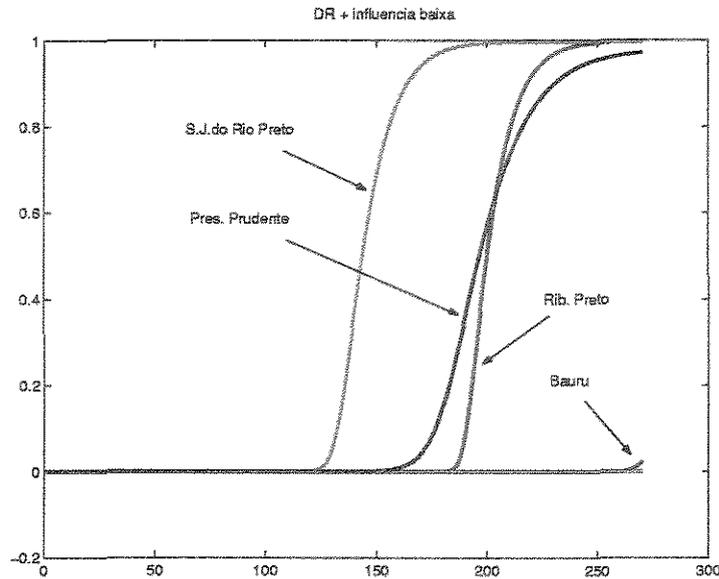


Figura 3.19: Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou a Figura 3.18. As cidades C4, C7 e C16 apresentam um quadro epidêmico após 110 dias, bem mais tarde do que o apresentado na Figura 3.16. Quase no final do período de observação (270 dias) a cidade C10 apresenta um crescimento no número de casos de dengue, enquanto que nas outras cidades (C1, C2 e C14) temos controle.

Figura 3.15, com  $\sigma_H = 0, 1$ , no mesmo período de 60 dias. Já para  $\sigma_H = 10^{-10}$  (Figura 3.18) temos um ótimo resultado apesar de ser parecido com o da Figura 3.15 mas, note que, esta figura apresenta um quadro no período de 60 dias; já a Figura 3.18 apresenta num período de 270 dias, para uma melhor visualização basta comparar as Figuras 3.16 e 3.19, onde as curvas representam os removidos pelo tempo num período de 270 dias de alguns principais centros regionais. Na Figura 3.16 temos que os centros apresentam um quadro epidêmico após 30 dias, enquanto que na outra figura ocorre somente após 110 dias. Além disso, na Figura 3.19, apenas 3 cidades apresentam epidemias e o restante, assim como as cidades vizinhas a elas, está, neste período, livres da dengue; já na Figura 3.16 temos um quadro epidêmico para todos os centros escolhidos assim como em várias outras cidades ao redor destes.

Portanto, pelas simulações, valores baixos para  $F$  e  $T$  apresentam um bom resultado frente a propagação da dengue, isto significa redução tanto na influência entre as cidades, quanto na migração dos mosquitos.

A construção de uma “faixa de segurança” como proposto na sub-seção anterior, ao redor de 52-Presidente Epitácio (cidade onde inicia a propagação da dengue) como uma forma de controle (Figura 3.10), pode nos propiciar um bom resultado (Figura 3.20), que,

$\beta$	$\mu_M$	$k$	$\sigma_H$
$3 \times 10^{-1}$	$6,66 \times 10^{-2}$	$5 \times 10^{-2}$	$5 \times 10^{-2}$

Tabela 3.5: Parâmetros como os da faixa de segurança proposta na Figura 3.10, como um possível controle da propagação da dengue através da rede.



Figura 3.20: Simulação gerada com os parâmetros e condições iniciais da Figura 3.15, mas nesta acrescentamos uma faixa de segurança que possui valores de alguns parâmetros modificados conforme a Tabela 3.5.

além da divisão do Estado em 4 partes distintas, considera os valores descritos na Tabela 3.5 para as cidades 7, 14, 16, 20, 29, 30, 35, 39, 41, 43, 48, 51, 53, 55 e 58 (Figura 3.12). Ribeirão Preto (4) ainda continua a ser uma fonte de dengue, mas com uma diminuição de 10% de casos, enquanto que em S.J. do Rio Preto (7) parece ter se livrado da doença. Para uma melhor visualização acompanhe estes resultados na Figura 3.21.

A Figura 3.22 apresenta o resultado da simulação após 60 dias, utilizando a proposta natural, que é incluir a cidade Ribeirão Preto (4) no controle, ou seja, que assuma os valores de  $\beta$ ,  $\mu_M$  e  $k$  conforme a Tabela 3.5, além das cidades que compõem a faixa. Obsevamos que São Paulo passa a ser novamente, tal como na Figura 3.14, a mais problemática, com a ressalva de que a porcentagem de removidos caiu bruscamente de 90% na Figura 3.14 para 3,5%, e Ribeirão Preto (4) parece estar livre.

As Figuras 3.23 e 3.24 apresentam a propagação da dengue após 90 e 270 dias, respectivamente, utilizando esta nova proposta (Faixa + Ribeirão Preto) para melhorar o controle.

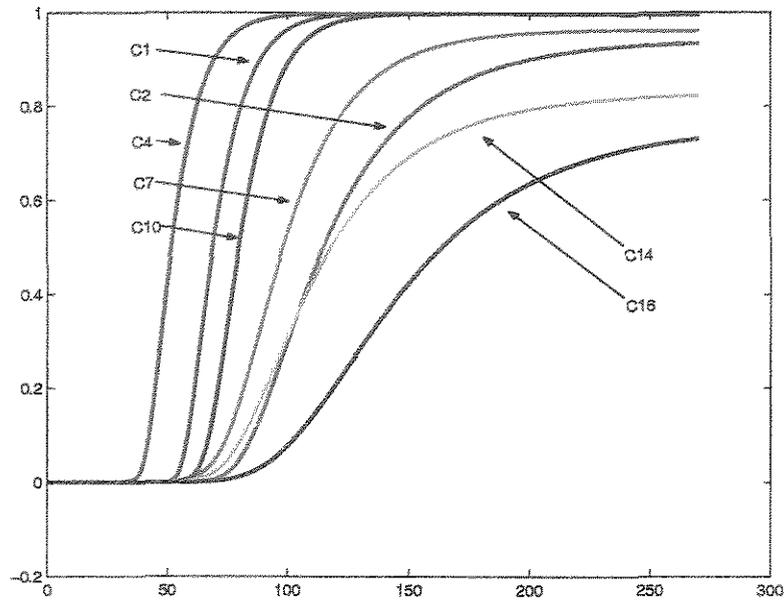


Figura 3.21: Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou a Figura 3.20.

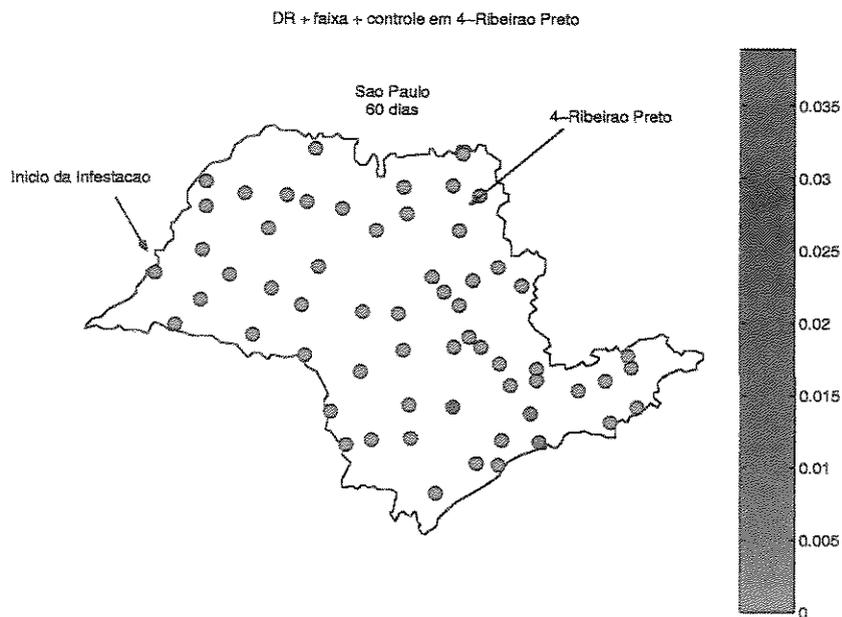


Figura 3.22: Simulação gerada com os parâmetros e condições iniciais da Figura 3.20, com exceção dos valores de  $\beta$ ,  $\mu_M$  e  $k$  que para a cidade 4-Ribeirão Preto, estão conforme a Tabela 3.5.

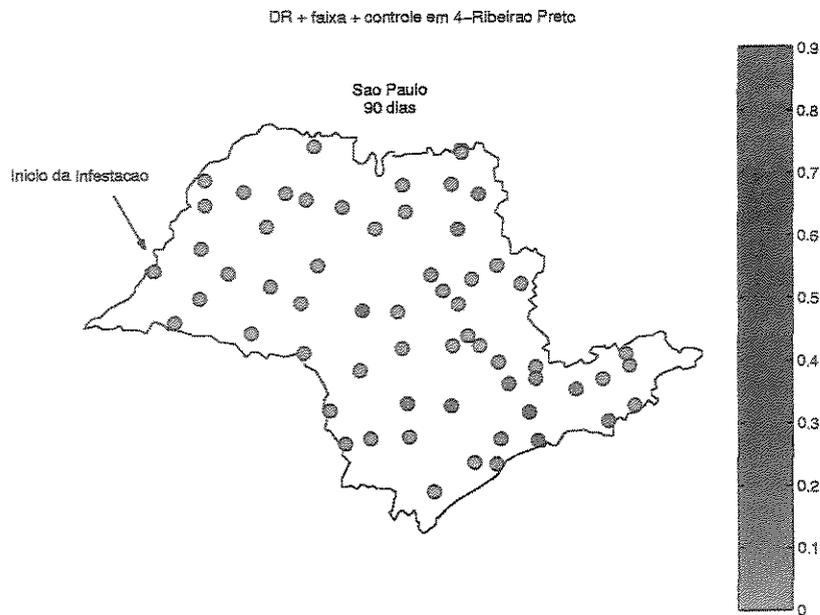


Figura 3.23: Simulação gerada exatamente como a Figura 3.22, apenas foi aumentado o período de observação de 60 para 90 dias.

Para sua melhor visualização em relação ao tempo, escolhemos algumas cidades (centros regionais) e fizemos o gráfico dos removidos em função do tempo (Figura 3.25). Neste caso, a dengue novamente atinge os grandes centros do leste e começa o seu caminho de volta ao interior. Ao final de 270 dias a sua intensidade é alta, mas é bem menor se comparada aos resultados gerados sem os métodos de controle sugeridos acima. Ressaltamos novamente que os grandes centros do leste com seus fluxos intensos forçam a volta da dengue para o interior, e assim vemos que é difícil conter sua influência sobre as demais.

Todas as simulações apresentadas nesta sub-seção foram realizadas no período de observação de 270 dias, mas em algumas figuras (Esboço do mapa do Estado) apresentamos o resultado após o período de 60 dias, para que seja observada as diferenças entre as suposições em relação aos parâmetros e a influência dos fluxos em gerar novas fontes de dengue. Enquanto que em outras figuras (gráficos de removidos pelo tempo) tiveram como objetivo mostrar a evolução da propagação da dengue em algumas importantes cidades do Estado.

Se tomarmos  $\beta$  e  $\lambda$  nulos estaremos considerando apenas a propagação do mosquito *Aedes aegypti* entre estas cidades. Mas ao invés disto faremos novas simulações com o objetivo de ver como a dengue se propaga e não saber quantas pessoas ficaram doentes ou estão doentes em cada dia. Por este motivo propomos as seguintes condições: as cidades são como na Figura 3.15, ou seja, não existe a faixa de segurança, apenas a divisão do Estado em Litoral, Interior, Planalto e Serra. No início somente as cidades São José do Rio Preto (7),

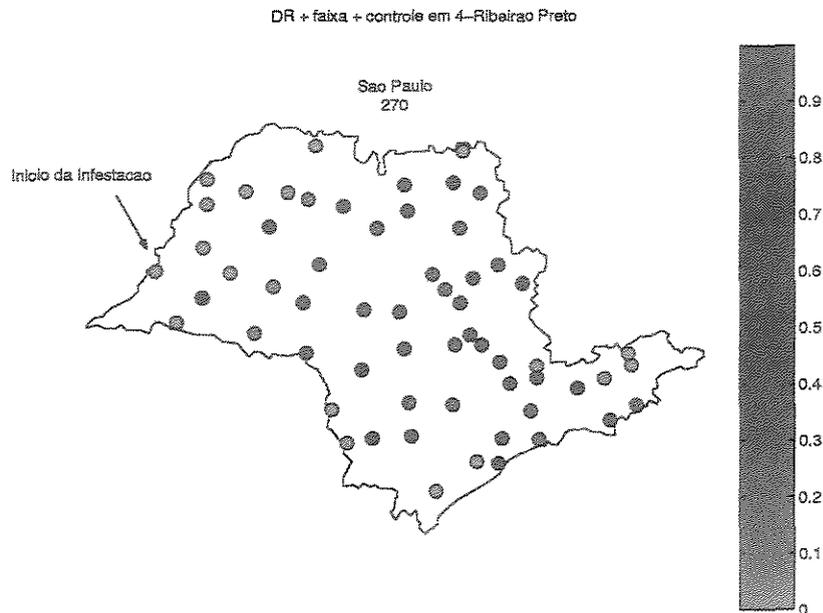


Figura 3.24: Simulação gerada exatamente como a Figura 3.22, apenas foi aumentado o período de observação de 60 para 270 dias.

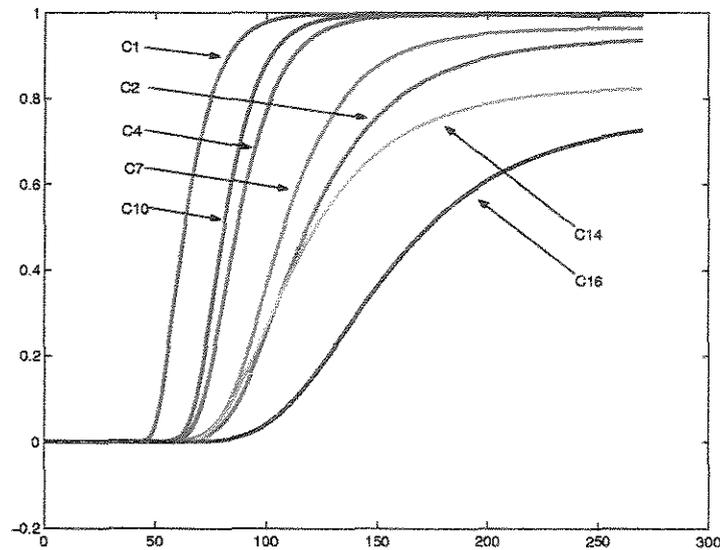


Figura 3.25: Apresentamos nesta figura a evolução dos removidos nas cidades C1-São Paulo, C2-Campinas, C4-Ribeirão Preto, C7-São José do Rio Preto, C10-Bauru, C14-Marília e C16-Presidente Prudente, extraídas da simulação que determinou as Figuras 3.22, 3.23 e 3.24.

Presidente Prudente (16) e Araçatuba (20) têm mosquitos suscetíveis e humanos infecciosos, estando portanto o resto do Estado livre da doença e dos mosquitos (estas fazem parte do grupo de cidades que iniciaram a reinfestação do Estado em 1985). Estamos considerando, portanto, que a frente da onda de invasão ainda não passou pelo Estado, ou seja, estamos à sua frente. Realizamos o seguinte procedimento: após o período de 270 dias interrompemos a simulação e identificamos quais cidades, ao final deste, apresentavam a presença de pessoas infectadas, o que imediatamente implica na presença de mosquitos. Às condições iniciais incluímos estas novas cidades como focos de mosquitos suscetíveis e humanos infecciosos, mas em número bem menor daquele ao final dos 270 dias iniciais, levando em consideração o período desfavorável (inverno) ao mosquito, quando decresce o seu número e, conseqüentemente, a intensidade da dengue. Nestas cidades, no início, temos  $M_S = k \times 10^{-1}$  e  $H_I = 2 \times 10^{-4}$ . Repetimos este procedimento 5 vezes o que corresponde a 5 anos seguidos, e não levamos em consideração possíveis mudanças tanto no comportamento das pessoas nem no clima das cidades.

A propagação da dengue pode ser acompanhada de acordo com este modelo e utilizando a idéia acima, nas Figuras 3.26, 3.27, 3.28 e 3.29 (omitimos o quarto ano da propagação). Observa-se um cenário de onda viajante para a dengue, o que é perfeitamente esperado uma vez que na realidade o vetor também apresenta este comportamento. Compare-as com as Figuras 2.16, 2.17, 2.18 e 2.19 do Capítulo 2, que correspondem à propagação do mosquito *Aedes aegypti* nos anos 1986, 1987, 1988 e 1990, respectivamente. Existe uma grande semelhança entre os nossos resultados para dengue com os dados históricos sobre a infestação do mosquito.

### 3.5 Conclusões

Conhecendo então o processo de dispersão do *Aedes aegypti*, vide Capítulo 2, e sabendo que áreas infestadas por ele são endêmicas a dengue, propomos então neste capítulo, um modelo que objetivou descrever a propagação desta doença através de uma rede onde os nós são cidades. Pelas simulações vemos a forte influência do fluxo entre as cidades como agente propagador da dengue. Devido a estes fluxos as grandes cidades tornam-se fontes de vetores e de infecção para todo o Estado. Foram também apresentados possíveis métodos de controle, os quais mostraram um bom resultado nas simulações, para se conter a propagação da dengue.

Inúmeras simulações com diferenciados valores para os parâmetros, e inúmeras outras situações poderiam ser analisadas com este modelo. Selecionamos algumas simulações que apresentaram resultados interessantes para exemplificar a validade do modelo.

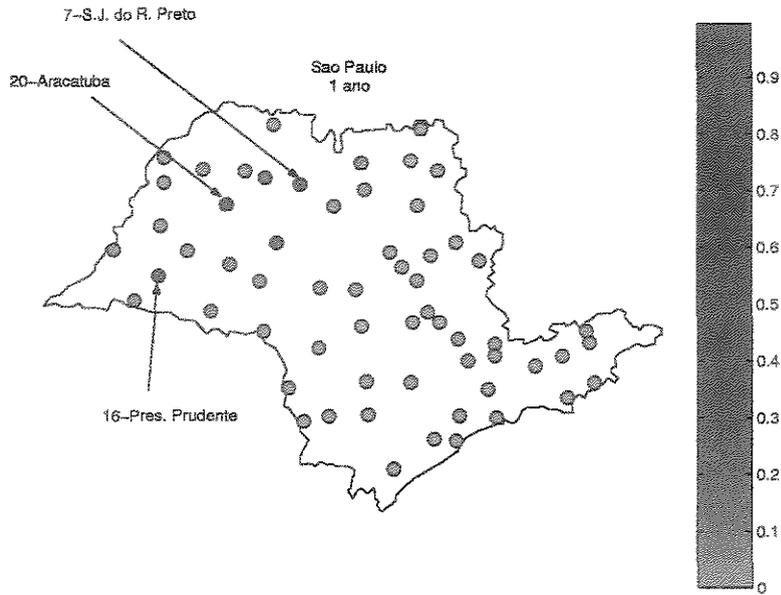


Figura 3.26: Simulação gerada com os parâmetros da Figura 3.15, mas num período de 270 dias que corresponde a um período favorável a dengue. Modificamos as condições iniciais, agora exceto as cidades 7-São José do Rio Preto, 16-Presidente Prudente e 20-Araçatuba que possuem mosquitos e humanos infecciosos, o restante está livre da doença.

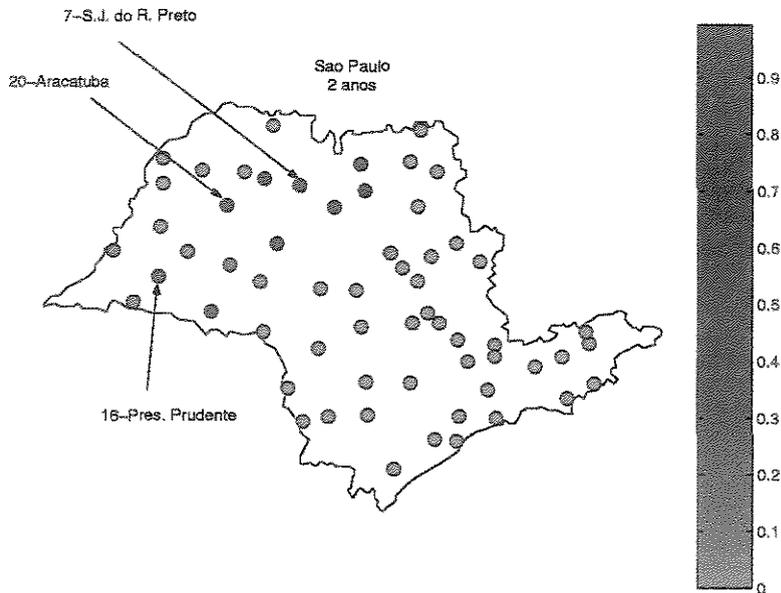


Figura 3.27: Simulação gerada com os parâmetros da Figura 3.15, mas num período de 270 dias. Modificamos as condições iniciais, agora além das cidades 7-São José do Rio Preto, 16-Presidente Prudente e 20-Araçatuba que iniciaram a propagação foram acrescentadas as cidade que ao final da simulação que forneceu a Figura 3.26 encontravam-se com mosquitos e humanos infecciosos. Esta corresponde ao segundo ano de propagação.

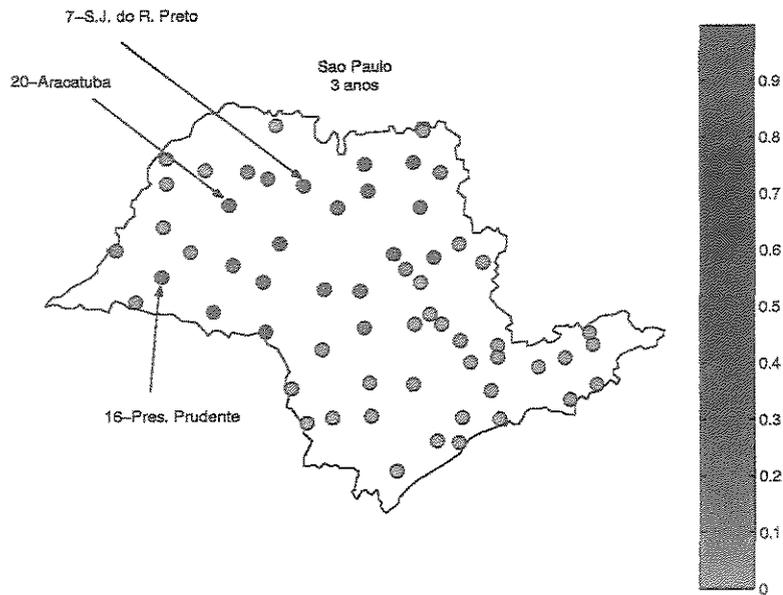


Figura 3.28: Simulação gerada como a Figura 3.27, mas modificamos as condições iniciais novamente. Tomamos as cidade que ao final da simulação que forneceu a Figura 3.27 encontravam-se com mosquitos e humanos infecciosos. Esta corresponde ao terceiro ano de propagação.

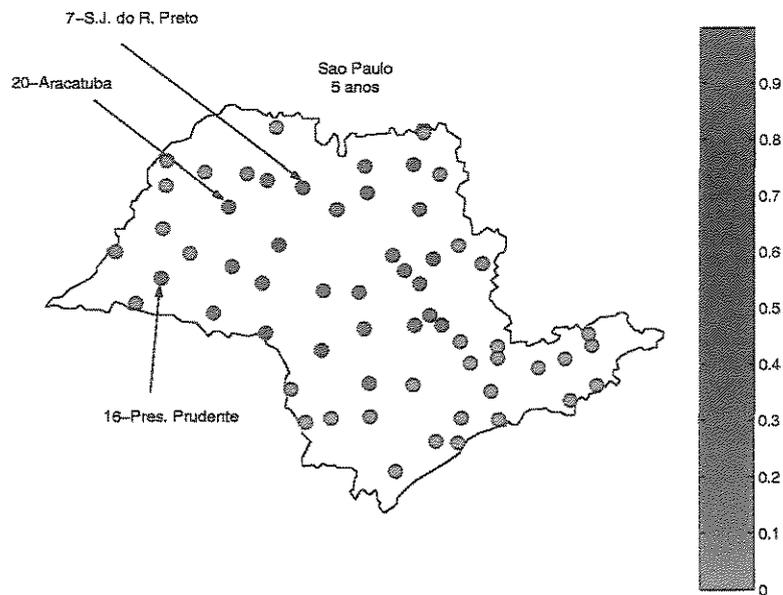


Figura 3.29: Esta simulação repete a idéia das Figuras 3.26, 3.27 e 3.28. Modificamos novamente as condições iniciais, atualizando as cidade tomando aquelas que ao final da simulação que corresponde ao quarto ano de propagação (foi omitido) encontravam-se com mosquitos e humanos infecciosos. Esta corresponde ao quinto ano de propagação.

# Capítulo 4

## Comentários Finais

Reservamos este espaço para fazermos as últimas considerações, sobre este trabalho e sobre possíveis trabalhos futuros.

### 4.1 Deste Trabalho

Invasão biológica é uma área especialmente importante da pesquisa quando diz respeito a vetores biológicos de doenças que ameaçam a saúde pública de extensas populações. Este é certamente o caso do *Aedes aegypti* e das epidemias de dengue na América do Sul e Sudeste Asiático [Vasconcelos *et al.* (1999), Gubler (1998)]. Sem uma perspectiva de se ter uma vacina em pouco tempo, qualquer política pública viável para controlar as epidemias de dengue devem levar em conta estratégias apropriadas para minimizar o fator população de mosquitos. Além disso, até mesmo quando a disposição política para atacar tal problema de saúde pública são mostrados (que não é tão comum quanto deveria ser), os recursos econômicos disponíveis são sempre muito insuficientes nos países infestados. Então, para garantir um impacto razoável sobre a saúde pública, estratégias profiláticas devem contar com o melhor palpite possível, o que pode ser significativamente ajudado pela análise de modelos matemáticos epidemiológicos.

O Capítulo 2 foca sua atenção sobre um modelo matemático para a dispersão da população de *A. aegypti* considerando duas sub-populações acopladas, a de mosquitos fêmeas alados (o eficiente vetor) e uma sub-população aquática na qual inclui suas outras fases: ovo, larva e pupa. O modelo matemático consiste de duas leis de conservação, onde movimentos são considerados somente para a sub-população de mosquitos (alados) e são descritos pelo processo de reação-difusão. Condições para a existência de ondas viajantes foram analisadas e suas velocidades mínimas foram encontradas, seguindo a hipótese folclórica que a onda correspondente é a estável e, conseqüentemente, que realmente pode representar uma invasão biológica. Simulações numéricas com dados realísticos confirmaram que a velocidade mínima

da onda viajante de fato representa um cenário robusto para o fenômeno da invasão biológica, visto que pequenas e bastante perturbações iniciais rapidamente evoluem para ela. Também, a ordem de magnitude da velocidade de invasão obtida pela análise, e corroborada pelas simulações, reflete bem com as observações de campo. Tudo que dá suporte ao modelo matemático pode então ser analisado para possíveis estratégias para conter e prever o processo de dispersão do *A. aegypti*. Alguns casos são analisados, especialmente em relação ao passo da maturação e o efeito de ataques químicos contra a população alada, tanto quanto o efeito da advecção (vento) sobre as frentes de onda à esquerda e à direita. Um ataque químico contra a forma alada acoplada à redução de criadouros é mostrado ser uma estratégia muito eficiente. Algumas sugestões para a análise do modelo matemático em relação a redução e interferência cirúrgica no meio de cultura (que são interessantes economicamente e razoáveis ambientalmente) são discutidas, mas seus detalhes são deixados para um trabalho futuro.

O estudo realizado no Capítulo 3 teve como objetivo entender a propagação da dengue através de uma rede formada por cidades do Estado de São Paulo. Esta é uma questão importante se considerarmos o fato que o sorotipo 3 em três meses foi disseminado em oito Estados brasileiros [FUNASA]. Isto evidencia a facilidade da circulação de velhos e novos sorotipos, assim como das cepas do vírus, circulam através das multidões que se deslocam diariamente pelo país. Mostra também como estamos suscetíveis a novas epidemias de dengue e dengue hemorrágica.

Através das simulações foi possível detectar que os grandes centros são fortes elos epidemiológicos pois, rapidamente são infestados pelos mosquitos e tornam-se fontes da doença.

Nas simulações cada cidade estava imediatamente conectada somente com as suas vizinhas e secundariamente com todas as outras. Esta é uma limitação, não do modelo mas dos dados empregados, cujo efeito pode ser verificado comparando a Figura 3.29 (onde a dengue encontra-se em um bloco de cidades que vem aumentando sua extensão na direção leste), com a Figura 2.19 que mostra, além do bloco, duas cidades isoladas infestadas de mosquitos. Destacamos uma delas, Campinas (2) (o maior município), que é um grande polo comercial, industrial e de tecnologia em várias áreas do conhecimento, logo é de se esperar que Campinas tenha um comportamento como descrito na Figura 3.11, ou seja, existem cidades que mesmo distantes estão diretamente ligadas a ela. Estas ligações podem fazer com que o mosquito e, conseqüentemente, a dengue extrapole o bloco de infestação, gerando novas fontes além bloco.

Os valores que assumimos para os parâmetros foram no máximo diferenciados em quatro blocos, que formam o Estado: Litoral, Interior, Planalto e Serra. Sabemos entretanto que isto não é exatamente o que ocorre, pois existem cidades numa mesma região, as vezes, vizinhas, que possuem um diferenciado comportamento frente a dengue. Uma pode ter um

eficiente controle enquanto que a outra sofre com epidemias anuais. O nível educacional da população muitas vezes é mais importante que o poder econômico das prefeituras. Estas particularidades de cada cidade não foram contempladas nas simulações apresentadas, mas podem ser incluídas no modelo desde que os dados estejam disponíveis. Para que isso seja possível é necessário um estudo somente sobre os fatores que podem diferenciar uma cidade da outra, uma tarefa difícil de interpretação e depende de acesso às informações. As informações que utilizamos para determinar a influência entre as cidades foram muito simplificadas, como não podia deixar de ser, mas aperfeiçoam consideravelmente o tratamento matemático desta questão que usualmente é abordada com modelos uniformes sem qualquer referência a heterogeneidade geográfica e populacional. Estas diferenças existem e podemos observá-las na Figura 4.1 que exhibe cidades no meio do bloco epidêmico que resistem a influência de suas vizinhas.

Pela análise das simulações vemos que não basta tomar medidas de controle apenas em volta da cidade onde a doença inicia-se. Para que não haja uma propagação através dos nós, devemos nos preocupar também com aquelas que, mesmo distantes, podem ter forte influência. Em geral, estes são grandes centros com fluxo intenso, mas podem ser também pequenas localidades com alta capacidade suporte para mosquitos e uma conexão estratégica. A determinação destes nós de propagação é crucial para o combate à epidemia. É aconselhável não concentrar esforços em um único dos possíveis parâmetros de controle, pois demandaria grande aporte de recursos, em geral, impossível de ser realizada. Assim como no Capítulo 2, propomos modificações em conjunto.

Alterar as taxas de contato entre infectados e não infectados (humanos e insetos) não é uma tarefa muito simples, por exemplo, as pessoas não tem o hábito de diminuir os criadouros e usar repelentes, pois exigiria uma modificação de comportamento que nem sempre é possível. Outro fator, importante, é a não detecção do vírus sem sintoma da doença. Nos mosquitos é ainda mais difícil pois o vírus não altera sua dinâmica. O mosquito infectado parece ser, neste ponto de vista, mais perigoso do que a pessoa infectada, uma vez que não é possível identificar o agente infeccioso e isolá-lo.

Foram realizadas inúmeras simulações com diferenciados valores para os parâmetros, e inúmeras outras situações poderiam ser analisadas com este modelo. Seleccionamos algumas simulações que apresentaram resultados interessantes para exemplificar a validade do modelo.

## 4.2 Perspectivas Futuras

No modelo (2.2) do Capítulo 2 podemos sugerir interferências no processo de difusão, por exemplo, ao invés de considerarmos um espaço homogêneo como no Capítulo 2,

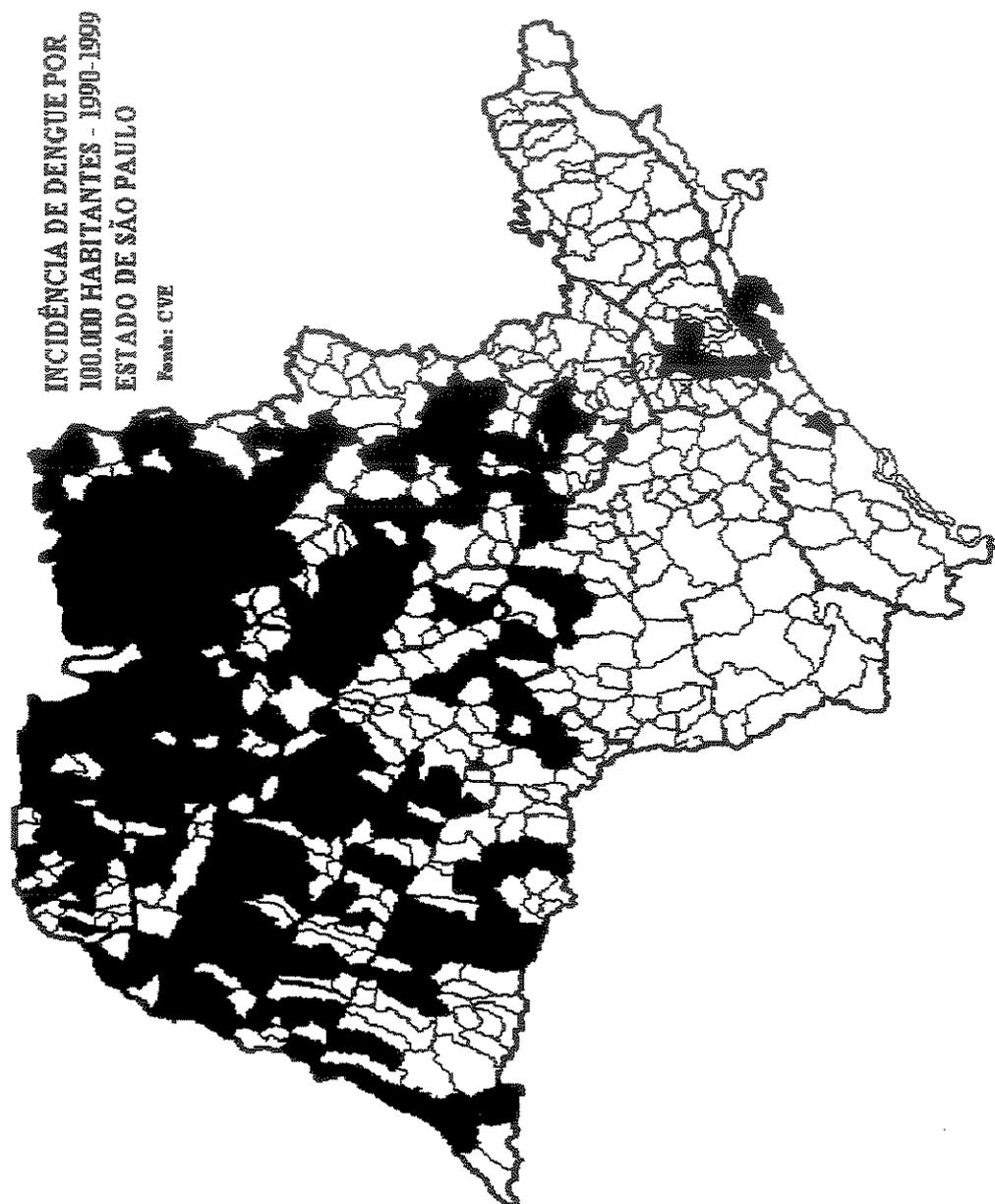


Figura 4.1: A Figura exhibe o panorama da dengue no Estado de São Paulo entre os anos de 1990 a 1999. Esta Figura foi cedida pela SUCEN-Marília/CVE.

podemos dar um tratamento de meios heterogêneos [Lewis e Keener (2000), Shigesada e Kawasaki (1997)]. Outro possível tratamento para a propagação do mosquito é dado no Capítulo 3, basta tomar os parâmetros  $\beta$  e  $\lambda$  nulos no modelo (3.3).

No Capítulo 3, no modelo (3.3), consideramos que a população de mosquitos sofre migração, no sentido de que o mosquito é transportado de uma cidade para outra, ao contrário de indivíduos que apenas “visitam” uma (no tempo de observação) e mantém o domicílio. Pretendemos também aperfeiçoá-lo para ser estendido a uma rede de cidades em uma macro-região que poderia incluir o Estado de São Paulo e eventualmente todo o Brasil, assim como considerá-lo em uma única região metropolitana, assunto de importância óbvia que recentemente tem se tornado tema de alguns trabalhos notáveis [Eubank *et al.* (2004)].

Dois fatores que não contemplamos no modelo (3.3) foram os períodos de latência do vírus nos mosquitos e nos humanos. Em (3.3), no momento que mosquito, ou pessoa, adquire o vírus consideramos infeccioso no sentido de serem capazes imediatamente de transmitir o vírus. Isto poderá ser acrescentado diminuindo a escala dinâmica de tempo e utilizando equações com retardamento o que certamente poderá resultar em oscilações.

### Observações:

- Escala dinâmica de tempo = intervalo de tempo a partir do qual se considera que alguma coisa importante ocorre;
- Escala de tempo de Observação = intervalo de tempo no total que se deseja observar o fenômeno.

Esperamos que este trabalho ajude-nos a entender melhor o processo de dispersão do *A. aegypti* e dinâmica da dengue e forneça novas ferramentas para o avanço de nosso conhecimento destes importantes assuntos.

# Apêndice A

## Tabelas de Fluxo para o Capítulo 3

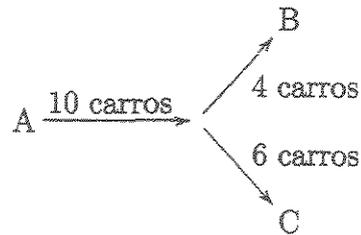
Apresentamos neste apêndice as tabelas do número diário médio de veículos entre as 60 cidades escolhidas no Capítulo 3, para as simulações.

### A.1 Critérios para a Definição das Tabelas

As cidades foram escolhidas por serem centros regionais e/ou cidades localizadas na fronteira com outros Estados, estão definidas na Tabela 3.2. As Tabelas A.1, A.2, A.3, A.4, A.5 e A.6 fornecem o número diário médio de carros entre as 60 cidades, foram construídas levando em conta os seguintes critérios após consultar os registro do DER do Estado de São Paulo:

- Consideramos apenas o fluxo entre cidades adjacentes com ligação direta por rodovia. Por exemplo, a cidade 50-São Joaquim da Barra terá fluxo somente com as cidades 4-Ribeirão Preto, 11-Franca, 28-Barretos e 56-Igarapava. Acompanhe na Figura 3.12 que apresenta o esboço do mapa do Estado de São Paulo com as 60 cidades da Tabela 3.2 e algumas de suas principais rodovias que as ligam.
- As entradas das Tabelas são formadas pelo número diário médio entre as cidades fornecido pelo DER, que não discrimina qual é o seu sentido, ou seja, apenas informa quantos carros passaram pela rodovia.
- Quando de uma cidade parte uma rodovia que mais a frente apresenta entroncamento (bifurcação), estando ligada assim a mais de uma cidade pela mesma rodovia, dividimos o fluxo proporcionalmente ao tamanho das cidades que se seguem, veja a exemplificação no esquema abaixo considerando 3 cidades A, B com  $4 \times 10^4$  habitantes

e C com  $6 \times 10^4$  habitantes.



- Consideramos  $2 \times 10^4$  o fluxo máximo entre duas cidades.

## A.2 Tabelas

A seguir apresentamos 6 tabelas, que juntas formam a matriz  $\tilde{F}_{60 \times 60}$  de fluxo, vide Capítulo 3, seção 3.2.1. Cada entrada desta matriz representa, portanto, conforme os critérios definidos na seção anterior, o número diário médio de veículos entre as 60 cidades escolhidas do Estado de São Paulo no ano de 2002, para as simulações do Capítulo 3. Apresentamos somente a parte triangular superior. Estes dados foram extraídos da página <http://www.der.sp.gov.br> do DER do Estado de São Paulo, última visita dia 28 de abril de 2004.

Cidade	1.São Paulo	2.Campinas	3.S.J.dos Campos	4.Ribeirão Preto	5.Sorocaba	6.Santos	7.S.J.R.Preto	8.Piracicaba	9.Jundiaí	10.Bauru
1.São Paulo			$2 \times 10^4$		$2 \times 10^4$	$2 \times 10^4$			$2 \times 10^4$	
2.Campinas									$2 \times 10^4$	
3.S.J.Campos										
4.R.Preto										
5.Sorocaba										
6.Santos										
7.S.J.R.Preto										
8.Piracicaba										
9.Jundiaí										
10.Bauru										
11.Franca										
12.Limeira										
13.Taubaté										
14.Marília										
15.São Carlos										
16.P.Prudente										
17.Americana										
18.Araraquara										
19.Rio Claro										
20.Araçatuba										
21.Itapetininga										
22.B.Paulista										
23.Atibaia										
24.Jaú										
25.Botucatu										
26.Catanduba										
27.Guaratinguetá										
28.Barretos										
29.Ourinhos										
30.Assis										
31.Itapeva										
32.Caraguatatuba										
33.Avaré										
34.S.J.B.Vista										
35.Votuporanga										
36.Bebedouro										
37.Cruzeiro										
38.Ubatuba										
39.Lins										
40.Mococa										
41.Tupã										
42.Fernadópolis										
43.Andradina										
44.Peruíbe										
45.Registro										
46.P.Ferreira										
47.Itararé										
48.Jales										
49.C.Bonito										
50.S.J.Barra										
51.Dracena										
52.P.Epitácio										
53.Adamantina										
54.Juquituba										
55.S.F.Sul										
56.Igarapava										
57.Miracatu										
58.Paranapanema										
59.Itaporanga										
60.Cardoso										

Tabela A.1:

Cidade	11.Franca	12.Limeira	13.Taubaté	14.Marília	15.São Carlos	16.P.Prudente	17.Americana	18.Araraquara	19.Rio Claro	20.Araçatuba
1.São Paulo			0000		0000					
2.Campinas							$2 \times 10^4$			
3.S.J.Campos										
4.R.Preto	1.635							2.844		
5.Sorocaba										
6.Santos										
7.S.J.R.Preto						2.342				220
8.Piracicaba		8.166					16.000		2.053	
9.Jundiaí										
10.Bauru				7.871						
11.Franca										
12.Limeira							$2 \times 10^4$		$2 \times 10^4$	
13.Taubaté										
14.Marília										
15.São Carlos								7.068	14.304	1.568
16.P.Prudente										
17.Americana										
18.Araraquara										
19.Rio Claro										
20.Araçatuba										
21.Itapetininga										
22.B.Paulista										
23.Atibaia										
24.Jaú										
25.Botucatu										
26.Catanduva										
27.Guaratinguetá										
28.Barretos										
29.Ourinhos										
30.Assis										
31.Itapeva										
32.Caraguatatuba										
33.Avaré										
34.S.J.B.Vista										
35.Votuporanga										
36.Bebedouro										
37.Cruzeiro										
38.Ubatuba										
39.Lins										
40.Mococa										
41.Tupã										
42.Fernadópolis										
43.Andradina										
44.Peruíbe										
45.Registro										
46.P.Ferreira										
47.Itararé										
48.Jaíes										
49.C.Bonito										
50.S.J.Barra										
51.Dracena										
52.P.Epítácio										
53.Adamantina										
54.Juquituba										
55.S.F.Sul										
56.Igarapava										
57.Miracatu										
58.Paranapanema										
59.Itaporanga										
60.Cardoso										

Tabela A.2:

Cidade	21.Itapetininga	22.Brag. Paulista	23.Atibaia	24.Jaú	25.Botucatu	26.Catanduva	27.Guaratinguetá	28.Barretos	29.Ourinhos	30.Assis
1.São Paulo			2 × 10 <sup>4</sup>							
2.Campinas	6.607									
3.S.J.Campos										
4.R.Preto										
5.Sorocaba	1.721									
6.Santos										
7.S.J.R.Preto						1.251		2.570		
8.Piracicaba					303					
9.Jundiaí										
10.Bauru				10.844	6.429				2.702	
11.Franca										
12.Limeira										
13.Taubaté							10 <sup>4</sup>			
14.Marília									3.000	4.605
15.São Carlos				1.932						
16.P.Prudente										4.179
17.Americana										
18.Araraquara			1.806		9.056					
19.Rio Claro			7.696							
20.Araçatuba										
21.Itapetininga										
22.B.Paulista										
23.Atibaia										
24.Jaú					2.682					
25.Botucatu										
26.Catanduva										
27.Guaratinguetá										
28.Barretos										
29.Ourinhos										9.169
30.Assis										
31.Itapeva										
32.Caraguatatuba										
33.Avaré										
34.S.J.B.Vista										
35.Votuporanga										
36.Bebedouro										
37.Cruzeiro										
38.Úbatuba										
39.Lins										
40.Mococa										
41.Tupã										
42.Fernadópolis										
43.Andradina										
44.Peruíbe										
45.Registro										
46.P.Ferreira										
47.Itararé										
48.Jales										
49.C.Bonito										
50.S.J.Barra										
51.Dracena										
52.P.Epitácio										
53.Adamantina										
54.Juquituba										
55.S.F.Sul										
56.Igarapava										
57.Miracatu										
58.Paranapanema										
59.Itaporanga										
60.Cardoso										

Tabela A.3:

Cidade	31. Itapeva	32. Caraguatatuba	33. Avaré	34. S.J.B. Vista	35. Votuporanga	36. Bebedouro	37. Cruzeiro	38. Ubatuba	39. Lins	40. Mococa
1. São Paulo	0000									
2. Campinas										4.544
3. S.J. Campos		5.392								
4. R. Preto						3.202				
5. Sorocaba										
6. Santos		3.867								
7. S.J.R. Preto					7.041	1.447			4.528	
8. Piracicaba										
9. Jundiaí										
10. Bauru			439						8.873	
11. Franca										
12. Limeira				1.000						
13. Taubaté								1.073		
14. Marília						2.409			2.385	
15. São Carlos										
16. P. Prudente					587					
17. Americana										
18. Araraquara						3.554				
19. Rio Claro				1.000						
20. Araçatuba					520				4.900	
21. Itapetininga			1.916							
22. B. Paulista										
23. Atibala										
24. Jaú			1.341							
25. Botucatu			1.341							
26. Catanduva						2.361				
27. Guaratinguetá							22			
28. Barretos						4.971				
29. Ourinhos			1.916							
30. Assis										
31. Itapeva										
32. Caraguatatuba								6.023		
33. Avaré										
34. S.J.B. Vista										306
35. Votuporanga									204	
36. Bebedouro										
37. Cruzeiro										
38. Ubatuba										
39. Lins										
40. Mococa										
41. Tupã										
42. Fernadópolis										
43. Andradina										
44. Peruíbe										
45. Registro										
46. P. Ferreira										
47. Itararé										
48. Jales										
49. C. Bonito										
50. S.J. Barra										
51. Dracena										
52. P. Epitácio										
53. Adamantina										
54. Juquituba										
55. S.F. Sul										
56. Igarapava										
57. Miracatu										
58. Paranapanema										
59. Itaporanga										
60. Cardoso										

Tabela A.4:

Cidades	41.Tupã	42.Fernadópolis	43.Andradina	44.Peruíbe	45.Registro	46.P.Ferreira	47.Itararé	48.Jales	49.Capão Bonito	50.S.J.Barra
1.São Paulo										
2.Campinas										
3.S.J.Campos										
4.R.Preto						14.747				10.988
5.Sorocaba									289	
6.Santos				12.026						
7.S.J.R.Preto	82									
8.Piracicaba										
9.Jundiaí										
10.Bauru										
11.Franca										2.087
12.Limeira						27.538				
13.Taubaté										
14.Marília	4.586									
15.São Carlos						857				
16.P.Prudente	906		42							
17.Americana										
18.Araquara										
19.Rio Claro						8.079				
20.Araçatuba	579							1.463		
21.Itapetininga									6.138	
22.B.Paulista										
23.Atibaia										
24.Jaú										
25.Botucatu										
26.Catanduva										
27.Guaratinguetá										
28.Barretos										1.783
29.Ourinhos										
30.Assis										
31.Itapeva							3.538		2.641	
32.Caraguatatuba										
33.Avaré										
34.S.J.B.Vista						306				
35.Votuporanga		907								
36.Bebedouro										
37.Cruzeiro										
38.Ubatuba										
39.Lins										
40.Mococa						306				
41.Tupã										
42.Fernadópolis								2.440		
43.Andradina										
44.Peruíbe										
45.Registro										
46.P.Ferreira										
47.Itararé										
48.Jales										
49.C.Bonito										
50.S.J.Barra										
51.Dracena										
52.P.Epitácio										
53.Adamantina										
54.Juquituba										
55.S.F.Sul										
56.Igarapava										
57.Miracatu										
58.Paranapanema										
59.Itaporanga										
60.Cardoso										

Tabela A.5:

Cidade	51.Dracena	52.P.Epitácio	53.Ademantina	54.Juquituba	55.S.F.Sul	56.Igarapava	57.Miracatu	58.Paranapanema	59.Itaporanga	60.Cardoso
1.São Paulo				$2 \times 10^4$						
2.Campinas										
3.S.J.Campos										
4.R.Preto										
5.Sorocaba										
6.Santos										
7.S.J.R.Preto			42							
8.Piracicaba										
9.Jundiaí										
10.Bauru										
11.Franca										
12.Limeira										
13.Taubaté										
14.Marília										
15.São Carlos										
16.P.Frudente	28	1.031	467					2.909		
17.Americana										
18.Araraquara										
19.Rio Claro										
20.Araçatuba			290							
21.Itapetininga									735	
22.B.Paulista										
23.Atibaia										
24.Jaú										
25.Botucatu										
26.Catanduva										
27.Guaratinguetá										
28.Barretos										
29.Ourinhos									500	
30.Assis										
31.Itapeva										
32.Caraguatatuba										
33.Avaré									500	
34.S.J.E.Vista										
35.Votuporanga										898
36.Bebedouro										
37.Cruzeiro										
38.Úbatuba										
39.Lins										
40.Mococa										
41.Tupã			2.243							
42.Fernadópolis										
43.Andradina	2.813	17			1.370					
44.Ferúbe							4.835			
45.Registro				$2 \times 10^4$						
46.P.Ferreira										
47.Itararé										
48.Jales					2.261					
49.C.Bonito										
50.S.J.Barra						8.179				
51.Dracena		10	1.442							
52.P.Epitácio										
53.Adamantina										
54.Juquituba							$10^4$			
55.S.F.Sul										
56.Igarapava										
57.Miracatu										
58.Paranapanema										
59.Itaporanga										
60.Cardoso										

Tabela A.6:

# Referências Bibliográficas

- [Barata *et al.* (2001)] Barata, E.A.M.F, A.I.P. da Costa, F. Chiaravalloti Neto, C.M. Glasser, J.M.S. Barata e D. Natal (2001), População de *Aedes aegypti* (I.) em área endêmica de dengue, Sudeste do Brasil. *Revista Saúde Pública* 35 (3), 237-242.
- [Becnel (1990)] Becnel, J.J. (1990), *Edhazardia aedis* (Microsporida: Amblyosporidae) as a Biocontrol Agent of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), VTH International Colloquium on Invertebrate Pathology and Microbial Control - Proceedings and Abstracts, Adelaide, Austrália.
- [Brauer e Driessche (2001)] Brauer, F. e P. van den Driessche (2001), Models for transmission of disease with immigration of infectives. *Mathematical Biosciences* 171, 143-154.
- [Cardoso Jr *et al.* (1997)] Cardoso Junior, R.P., S.A.S. Scandar, N.V. de Mello, S. Ernandes, M.V. Botti e E.M.M. Nascimento (1997), Detecção de *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopitus*, na zona urbana do município de Catanduva-SP, após controle de epidemia de dengue, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(1), 37-40.
- [Carr (1981)] Carr, J. (1981), *Applications of Centre Manifold Theory*, Springer-Verlag.
- [CDC] Center of Disease Control, USA. CDC Dengue Fever Home Page - CDC Division of Vector-Borne Infectious Diseases. <http://www.cdc.gov>, atualizada em 10 de novembro de 2003, última visita dia 28 de abril de 2004.
- [Chiaravalloti Neto (1997)] Chiaravalloti Neto, F. (1997), Descrição da colonização de *Aedes aegypti* na região de São José do Rio Preto, São Paulo, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(4), 279-285.
- [Cummings *et al.* (2004)] Cummings, D.A.T., R.A. Irizarry, N.E. Huang, T.P. Endy, A. Nisalak, K. Ungchusak e D.S. Burke (2004), Travelling Waves in the occurrence of dengue haemorrhagic fever in Thailand, *Nature* 427, 344-347.
- [Edelstein-keshet (1988)] Edelstein-keshet, L. (1988), "Mathematical Models in Biology", The Random House.

- [Enright *et al.* (1975)] Enright, W. H., Hull, T. E. e Lindberg, B. (1975), "Comparing Numerical Methods for Stiff Systems of ODEs.", *BIT* 15, 10-48.
- [Ereno (2003)] Ereno, D. (2003), Novas armas contra a dengue, *Revista Pesquisa Fapesp* 85, <http://revistapesquisafapesp.br>.
- [Ermentrout (2002)] Ermentrout, B. (2002), *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems A Guide to XPPAUT for Researchers and Students*, SIAM.
- [Esteva e Vargas (2000)] Esteva, L. e C. Vargas (2000), Influence of vertical and mechanical transmission on the dynamics of dengue disease, *Mathematical Biosciences* 167, 51-64.
- [Eubank *et al.* (2004)] Eubank, S., H. Guclu, V.S.A. Kumar, M.V. Maraths, A. Srinivasan, Z. Toroczka e N. Wang, Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks, *Nature* 429, 180-184.
- [Ferreira e Yang (2003)] Ferreira, C.P. e H.M. Yang (2003), Estudo dinâmico da população de mosquitos *Aedes aegypti*, *TEMA - Seleção do XXV CNMAC 4.2*, SBMAC e FAPESP, São Carlos e São Paulo, 187-196.
- [Focks *et al.* (2000)] Focks, D.A., R.J. Brenner, J. Hayes e E. Daniels (2000), Transmission Thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 62(1), 11-18.
- [FUNASA] Fundação Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, Vigilância Epidemiológica, <http://www.funasa.gov.br>, última visita dia 28 de abril de 2004.
- [Gerhardt (2001)] Gerhardt, I. (2001), Mosquito transgênico combate malária, *Jornal Folha de São Paulo*, 20 de abril de 2001.
- [Glasser (1997)] Glasser, C.M. (1997), Estudo da Infestação do Estado de São Paulo por *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, Tese de Mestrado, Departamento de Epidemiologia/USP.
- [Gubler (1998)] Gubler, D.J. (1998), Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, *Clinical Microb. Rev.* 11, 480-496.
- [Hamer (1906)] Hamer, W.H. (1906), Epidemic disease in England, *Lancet* i, 733-739.
- [Hartman (1964)] Hartman, P. (1964), *Ordinary Differential Equations*, John Wiley, N.Y.-London-Sydney.

- [Hyman (2003)] Hyman, J.M. (2003), Modeling the spread of influenza among cities, *Los Alamos Report*.
- [Irvin *et al.* (2004)] Irvin, N., M.S. Hoddle, D.A. O'Brochta, B. Carey e P.W. Atkinson (2004), Assessing fitness costs transgenic *Aedes aegypti* expressing the GFP marker and transposase genes, *PNAS* 101, 891-896.
- [Jornal O Estado de São Paulo] Sessão Curtas - Dengue, Jornal O Estado de São Paulo, Março de 2000.
- [Keller (1977)] Keller, H.B. (1977), *Numerical Solution of Bifurcation and Nonlinear Eigenvalue Problems, in Application of Bifurcation Theory*, Academic Press - N.Y., 359-384.
- [Keller (1992)] Keller, H.B. (1992), *Numerical Solution of Two Point Boundary Value Problems*, Soc. for Ind. and Applied Philadelphia PA.
- [Kermack e McKendrick (1927)] Kermack, W.O. e G.A. McKendrick (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proceedings of the Royal Society of London, Series A* 115, 700-721.
- [Leite (2001)a] Leite, F., Dengue atinge mais duas regiões em SP, *Jornal Folha de São Paulo*, 14 de abril de 2001.
- [Leite (2001)] Leite, F., Dengue hemorrágica é nova ameaça em SP, *Jornal Folha de São Paulo*, 14 de novembro de 2001.
- [Leite (2002)] Leite, F., Municípios combatem a dengue no 'escuro', *Jornal Folha de São Paulo*, 8 de abril de 2002.
- [Lewis e Keener (2000)] Lewis, T.J. e J.P. Keener (2000), Wave-Block in Excitable Media due to Regions of Depressed Excitability, *SIAM J. Appl. Math.* 61, 293-316.
- [Lin e Segel (1988)] Lin, C.C. e L.A. Segel (1988), "Mathematics Applied to Deterministic Problems in the Natural Sciences", SIAM.
- [Lopes (2004)] Lopes, R.J., *Aedes* transgênico têm menos filhotes, *Jornal Folha de São Paulo*, 6 de janeiro de 2004.
- [Ludwig *et al.* (1979)] Ludwig, D., D.G. Aronson e H.F. Winberger, Spatial Patterning of the Spruce Budworm, *Journal of Mathematical Biology* 8, 217-258.

- [Maidana e Ferreira Jr. (2002)] Maidana, N.A. e W.C. Ferreira Jr (2002), Estudo matemático da propagação de uma doença de transmissão indireta, *Revista de Biomatemática* 12, 157-168.
- [Murray (1993)] Murray, J.D. (1993). *Mathematical Biology*, Berlim: Springer-Verlag.
- [Pauwelussen (1981)] Pauwelussen, J.P. (1981), Nerve impulse propagation in a branching nerve system: A simple model, *Physica 4D*, 67-88.
- [Rodrigues (1998)] Rodrigues, L.A.D. (1998), O Acaso e a Decisão: Modelos Matemáticos para Dispersão Populacional, Tese de doutorado, Matemática Aplicada, IMECC/UNICAMP.
- [Segel (1972)] Segel, L.A. (1972), Simplification and Scaling, *SIAM Review* 14, 547-571.
- [Shigesada e Kawasaki (1997)] Shigesada, N. e K. Kawasaki (1997), *Biological Invasions: Theory and Practice*, Oxford University Press.
- [Smith *et al.* (2002)] Smith, D.L., B. Lucey, L.A. Waller, J.E. Childs e L.A. Real (2002), Predicting the spatial dynamics of rabies epidemics on heterogeneous landscapes, *PNAS* 99, 3668-3672.
- [Suwwan (2001)] Suwwan, L., 65% das cidades têm focos do mosquito, *Jornal Folha de São Paulo*, 21 de abril de 2001.
- [Sweeney e Becnel (1991)] A.W. Sweeney e J.J. Becnel (1991), Potential of Microsporidia for the Biological Control of Mosquitoes, *Parasitology Today* 7(8), 217-220.
- [Takahashi *et al.* (2003)] Takahashi, L.T., N.A. Maidana e W.C. Ferreira Jr. (2003), O *Aedes* e sua Onda, *Revista de Biomatemática* 13, 33-44.
- [Takahashi *et al.* (2004)] Takahashi, L.T., N.A. Maidana, W.C. Ferreira Jr., P. Pulino e H.M. Yang (2004), Mathematical Models for the *Aedes aegypti* dispersal dynamics: Travelling waves by wing and wind, *Bulletin of Mathematical Biology*, submetido em Fevereiro de 2004.
- [Teixeira *et al.* (2003)] Teixeira, C.F., L.G. da S. Augusto e T.C. Morata (2003), Hearing health of workers exposed to noise and insecticides, *Rev. Saúde Pública* 37, 417-423.
- [Vasconcelos *et al.* (1999)] Vasconcelos, P.F.C., A.P.A.T. Rosa, F.P. Pinheiro, S.G. Rodrigues, E.S.T Rosa, A.C.R Cruz e J.F.S.T. Rosa (1999), *Aedes aegypti*, Dengue and Reurbanization of Yellow Fever in Brazil and other South American Countries - Past and

Present Situation and Future Perspectives, *Dengue Bulletin* 23, 1-10. <http://www.cepis.ops-oms.org/bvsair/e/repindex/ repi78/pagina/text/fulltext/vol23.pdf>

[Veronesi (1991)] Veronesi, R. (1991). *Doenças Infecciosas e Parasitárias*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

[Watts (1999)] Watts, D.J (1999), "Small Worlds", Princeton University Press.

[Weinberger (1982)] Weinberger F.H.(1982), Long-time behavior of a class of biological models, *SIAM J. Math. Anal.*, 13 353-396.

[Yang (2001)] Yang, H.M. (2001), "Epidemiologia matemática: Estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta", Editora da UNICAMP, Campinas.

[Yang *et al.* (2003)] Yang, H.M, C.P. Ferreira e S. Ternes (2003), Dinâmica populacional do vetor transmissor da dengue, *TEMA - Seleta do XXV CNMAC* 4.2, SBMAC e FAPESP, São Carlos e São Paulo, 287-296.