



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS

Instituto de Matemática, Estatística e
Computação Científica

LAÍS ZORZO BUZO

**Modelos compartimentais para dengue:
Equações Diferenciais com Retardo e aplicações
à Educação**

Campinas

2023

Laís Zorzo Buzo

**Modelos compartimentais para dengue:
Equações Diferenciais com Retardo e aplicações à
Educação**

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Matemática Aplicada.

Orientador: João Frederico da Costa Azevedo Meyer

Coorientadora: Marta Cilene Gadotti

Este trabalho corresponde à versão final da Dissertação defendida pela aluna Laís Zorzo Buzo e orientada pelo Prof. Dr. João Frederico da Costa Azevedo Meyer.

Campinas

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica
Ana Regina Machado - CRB 8/5467

B989m Buzo, Laís Zorzo, 1997-
Modelos compartimentais para dengue : equações diferenciais com retardo e aplicações à educação / Laís Zorzo Buzo. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: João Frederico da Costa Azevedo Meyer.

Coorientador: Marta Cilene Gadotti.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Dengue. 2. Aedes aegypti. 3. Modelagem matemática. 4. Equações diferenciais ordinárias. 5. Equações diferenciais - Equações com retardamento. I. Meyer, João Frederico da Costa Azevedo, 1947-. II. Gadotti, Marta Cilene. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Compartmental models for dengue : delay differential equations and applications in education

Palavras-chave em inglês:

Dengue

Aedes aegypti

Mathematical modeling

Ordinary differential equations

Delay differential equations

Área de concentração: Matemática Aplicada

Titulação: Mestra em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

João Frederico da Costa Azevedo Meyer [Orientador]

Ana Paula Pintado Wyse

Maíra Aguiar Freire dos Santos

Data de defesa: 13-04-2023

Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-3262-2061>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/5047470238450780>

**Dissertação de Mestrado defendida em 13 de abril de 2023 e aprovada
pela banca examinadora composta pelos Profs. Drs.**

Prof(a). Dr(a). JOÃO FREDERICO DA COSTA AZEVEDO MEYER

Prof(a). Dr(a). ANA PAULA PINTADO WYSE

Prof(a). Dr(a). MAÍRA AGUIAR FREIRE DOS SANTOS

A Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria de Pós-Graduação do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

Agradecimentos

Agradeço a todos que me deram apoio e fizeram parte da conclusão desse trabalho:

Aos meus pais e familiares que me incentivaram e me deram todo suporte.

Ao meu companheiro e melhor amigo Alex, que compartilhou esse caminho comigo.

Aos meus professores da Universidade Paulista Júlio de Mesquita Filho, onde me graduei e que tiveram papel essencial na minha jornada como Matemática, principalmente à minha coorientadora Marta Cilene Gadotti, a quem admiro muito.

Aos meus professores e colegas da UNICAMP, a todos que participam do grupo de pesquisa de Biomatemática em doenças emergenciais e Covid-19, especialmente ao meu orientador Joni, que uniu a todos e nos manteve sempre alegres e encorajados no caminho da pesquisa acadêmica e da Educação Matemática.

“Há muitas coisas que não se aprendem só pensando, é preciso vivê-las.”

Michael Ende

Resumo

Neste trabalho procuramos compreender a dinâmica de infecção e transmissão da dengue entre vetor e população infectada e, a partir disso, estruturar modelos matemáticos utilizando parâmetros estudados pressupondo diversos cenários possíveis. É desenvolvida uma sequência progressiva de modelos compartimentais, com Equações Diferenciais Ordinárias (EDO), da dinâmica de transmissão dos vírus da dengue em uma população a fim de diversificar a abordagem sobre a Modelagem Matemática em Epidemiologia Matemática.

Na primeira parte, é apresentado um panorama histórico de origem e migração do vetor *Aedes aegypti*, assim como um panorama biológico do ciclo de vida do mosquito, do processo de infecção e transmissão da doença. Na segunda, temos a descrição do modelo matemático SIR, apenas com seres humanos, e em seguida com a inserção da população do vetor. Após essa descrição temos o modelo inicial proposto bem como suas variações em respeito aos respectivos cenários estudados, como inserção de um fator de sazonalidade na reprodução dos mosquitos, mosquitos portadores com uma bactéria do tipo *Wolbachia* e uma versão com dois sorotipos de dengue concomitantes em uma mesma população. Em seguida, são apresentadas versões desses últimos modelos com a introdução de Equações Diferenciais com Retardo (EDR), simulando os mesmos fenômenos utilizando dessa teoria para simplificar os compartimentos dos modelos com o objetivo de comparação. Na terceira parte são apresentadas as simulações numéricas ilustrativas realizadas no software *Wolfram Mathematica* relativas ao cenários epidemiológicos referidos e, ao final dessa etapa, são dadas as devidas conclusões das análises realizadas. Por fim, temos na conclusão uma seção dedicada ao estudo do uso de Modelagem Matemática na Educação Básica, associando a utilização da Epidemiologia Matemática em ambiente de aprendizagem utilizando da metodologia de Aprendizagem Baseada em Problemas (ABP).

Palavras-chave: Dengue; *Aedes aegypti*; Modelagem Matemática; Equações diferenciais ordinárias; Equações diferenciais com retardo.

Abstract

In this work, we seek to understand the dynamics of dengue infection and transmission between the vector and the infected population and, based on this, to structure mathematical models using studied parameters, assuming different possible scenarios. A progressive sequence of compartmental models, using Ordinary Differential Equations (ODE), of the transmission dynamics of dengue viruses in a population is developed in order to diversify the approach on Mathematical Modeling in Mathematical Epidemiology.

In the first section, a historical overview of the origin and migration of the *Aedes aegypti* vector is presented, as well as a biological overview of the mosquito's life cycle, process of infection and transmission of the disease. In the second, we have the description of the SIR mathematical model, with only human beings, and then with the insertion of the vector population. After this description, we have the initial proposed model as well as its variations about the respective studied scenarios, such as the insertion of a seasonality factor in the reproduction of mosquitoes, mosquitoes infected with a bacterium of the *Wolbachia* type and a variety with two serotypes of concomitant dengue in the same population. Then, versions of these last models are presented with the introduction of Delayed Differential Equations (DDE), simulating the same phenomena using this theory to simplify the compartments of the models with the objective of comparison. In the third part, the illustrative numerical simulations coded out in the *Wolfram Mathematica* software related to the referred epidemiological scenarios presented and, at the end of this stage, the due conclusions of the analyzes are given. Finally, in conclusion, we have a section dedicated to the study of the use of Mathematical Modeling in Basic Education, associating the use of Mathematical Epidemiology in a learning environment using the Problem-Based Learning (PBL) methodology.

Keywords: Dengue; *Aedes aegypti*; Mathematical Modeling; Ordinary differential equations; Delay differential equations.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Consenso de evidência da presença de dengue no mundo (BHATT et al., 2013).	18
Figura 2 – Casos de dengue no Brasil por ano (atualizado em 22/07/2022 pelo Ministério da Saúde).	19
Figura 3 – Ciclo de transmissão da dengue (GUZMAN et al., 2016).	20
Figura 4 – Modelo SIR sem dinâmicas vitais	25
Figura 5 – Modelo SIR	25
Figura 6 – Modelo SEIR	26
Figura 7 – Modelo SEIR apenas com hospedeiros.	28
Figura 8 – Modelo com hospedeiros e vetores com sazonalidade.	30
Figura 9 – Esquema de transmissão vertical de <i>Wolbachia</i> via reprodução dos mosquitos (ALPHEY, 2014).	32
Figura 10 – Modelo com hospedeiros, vetores selvagens e vetores portadores de <i>Wolbachia</i>	36
Figura 11 – Modelo com dois sorotipos de vírus da dengue.	39
Figura 12 – Gráficos da solução do modelo descrito no sistema de equações (2.2) dado por Indivíduos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	46
Figura 13 – Gráficos da solução do modelo com <i>Wolbachia</i> descrito no sistema de equações (2.3) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	47
Figura 14 – Gráficos da solução do modelo com <i>Wolbachia</i> descrito no sistema de equações (2.3) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	47
Figura 15 – Gráficos da solução do modelo com <i>Wolbachia</i> descrito no sistema de equações (2.3) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	48
Figura 16 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (2.5) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	49
Figura 17 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (2.5) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	50
Figura 18 – Gráficos da solução numérica do modelo descrito no sistema de equações (3.1) dado por Indivíduos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	51

Figura 19 – Gráficos da solução do modelo com <i>Wolbachia</i> descrito no sistema de equações (3.2) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	52
Figura 20 – Gráficos da solução numérica do modelo com <i>Wolbachia</i> descrito no sistema de equações (3.2) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	52
Figura 21 – Gráficos da solução do modelo com <i>Wolbachia</i> descrito no sistema de equações (3.2) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	53
Figura 22 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (3.3) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	54
Figura 23 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (3.3) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	55
Figura 24 – Gráficos paramétricos da solução do modelo descrito no sistema de equações (2.2) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.	56

Lista de tabelas

Tabela 1 – Tabela de parâmetros da população de hospedeiros	28
Tabela 2 – Tabela de parâmetros da população de vetores.	29
Tabela 3 – Tabela de parâmetros do modelo com <i>Wolbachia</i>	34
Tabela 4 – Tabela de parâmetros do modelo com dois sorotipos de dengue.	37
Tabela 5 – Tabela geral de parâmetros dos modelos.	45

Lista de abreviaturas e siglas

UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
IMECC	Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica
OMS	Organização Mundial de Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EDR	Equação Diferencial com Retardo
EDR	Equações Diferenciais Funcionais
IC	Incompatibilidade Citoplasmática
PIE	Período de Incubação Extrínseca
PII	Período de Incubação Intrínseca
ADE	<i>Antibody-dependent Enhancement</i>
SDC	Síndrome do Choque associada à Dengue
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
II	Incubação Intrínseca
IE	Incubação Extrínseca
ABP	Aprendizagem Baseada em Problemas

Lista de Códigos-fonte

Código-fonte 1 – Modelo básico com sazonalidade	66
Código-fonte 2 – Modelo com <i>Wolbachia</i>	67
Código-fonte 3 – Modelo com dois sorotipos	69
Código-fonte 4 – Modelo com sazonalidade e retardo	71
Código-fonte 5 – Modelo com <i>Wolbachia</i> e retardo	72
Código-fonte 6 – Modelo com dois sorotipos e retardo	73

Sumário

Introdução	16
I <i>Aedes aegypti</i> e dinâmica da dengue no Brasil	17
1 <i>Aedes aegypti</i> e dinâmica da dengue	18
1.1 Origem e migração do vetor	18
1.2 Panorama biológico	19
1.2.1 Sobre vacinação	21
II Os modelos	23
2 Os modelos	24
2.1 Modelos SIR e SEIR	24
2.2 Considerações para modelagem da dengue	26
2.3 Modelo com o vetor	28
2.3.1 Modelo com vetor e sazonalidade	30
2.3.2 Diagrama do modelo	30
2.4 Modelo com <i>Wolbachia</i>	31
2.5 Modelo com dois sorotipos	36
III Modelos com Equações Diferenciais com Retardo	40
3 Modelos com Equações Diferenciais com Retardo	41
3.1 Modelo com sazonalidade e retardo	41
3.2 Modelo com <i>Wolbachia</i> e retardo	42
3.3 Modelo com dois sorotipos e retardo	43
IV Simulações Numéricas	44
4 Simulações Numéricas	45
4.1 Modelos com Equações Diferenciais Ordinárias	46
4.1.1 Modelo com vetor e sazonalidade	46
4.1.2 Modelo com <i>Wolbachia</i>	46
4.1.3 Modelo com dois sorotipos	48
4.2 Modelos com Equações Diferenciais com Retardo	50
4.2.1 Modelo com vetor e sazonalidade e retardo	50
4.2.2 Modelo com <i>Wolbachia</i> e retardo	51
4.2.3 Modelo com dois sorotipos e retardo	53

4.3	Análise de ciclos	55
5	Considerações Finais	57
5.1	Considerações Pedagógicas	57
 REFERÊNCIAS		60
 Apêndices		65
APÊNDICE A Códigos		66
A.1	Modelos com EDO	66
A.2	Modelos com EDR	71

Introdução

O controle de arboviroses é um dos maiores desafios mundiais no século XXI, dentre elas, a dengue se destaca por estar presente em diversos países de forma epidêmica. Contudo, até meados de 1980 a dengue era um problema apenas em países do Sudeste Asiático e da Oceania, e, a partir dessa década, sua presença foi detectada no continente Americano, progredindo para a situação que vivemos atualmente.

No Brasil o vetor da doença em centros urbanos, *Aedes aegypti*, foi erradicado nos anos 50 quando o país fez parte da campanha continental de erradicação da febre amarela concluída em 1955, ano em que o último foco do mosquito foi eliminado. No entanto, na década de 80 o vetor retornou sua proliferação e, além da febre amarela, disseminava agora o vírus da dengue. Para esse cenário contribuíram as mudanças climáticas e demográficas, a urbanização, o crescimento populacional, a má gestão e manejo de resíduos e das condições precárias de saneamento básico no país. Além desses fatores, a dengue no Brasil se manifesta em um padrão sazonal, aumentando sua incidência em meses de maiores temperaturas e níveis de umidade. Consequentemente, a solução para o controle da proliferação do mosquito não tem atribuição apenas a Saúde Pública, sendo um problema complexo de escala tanto comunitária quanto domiciliar. Concluindo que se trata de um tópico que atravessa diversas áreas e setores sociais, a fim de oferecer avanços ao cenário atual, é preciso analisar abertamente o problema da endemia de dengue considerando aspectos biológicos, históricos, socioambientais e comportamentais do vetor assim como da comunidade afetada. Todos esses fatores agem em conjunto para favorecer ou evitar a proliferação e difusão do vetor e, portanto, dos vírus da dengue.

Vê-se então a necessidade de estudar o comportamento dinâmico da proliferação da dengue para melhor entender seus mecanismos de transmissão, a fim de realizar previsões mais próximas da realidade epidemiológica atual. Dessa forma, a Modelagem Matemática em Epidemiologia age relacionando diversas áreas de conhecimento para implementar modelos matemáticos que simulem ocorrências mais precisas. São encontradas modelagens utilizadas para descrever a dinâmica epidemiológica da dengue datadas na década de 70. Nesse caso, modelos matemáticos são utilizados como ferramentas para prognósticos de epidemias e tomadas de decisão nesses tipos de cenário.

Logo, o objetivo desse trabalho é realizar uma abordagem sistêmica da evolução da dengue em uma população considerando diversas eventualidades, com o fim de estipular quais seriam as abordagens mais adequadas e seus cenários epidemiológicos. Além disso, o trabalho também tem como objetivo investigar o papel da Modelagem e da Epidemiologia Matemática como intervenção transdisciplinar na Educação Básica e no Ensino Superior.

Parte I

Aedes aegypti e dinâmica da dengue no Brasil

1 *Aedes aegypti* e dinâmica da dengue

1.1 Origem e migração do vetor

O mais conhecido vetor da dengue em meios urbanos, o *Aedes aegypti*, teve sua origem no continente africano, de onde migrou para a Ásia durante as migrações humanas e para as Américas pelas viagens marítimas europeias advindas da África (BRAGA; VALLE, 2007). Na China há registros de epidemias de casos sintomáticos semelhantes a dengue datados de 1780 (KYLE; HARRIS, 2008), e, cerca de duzentos anos após surgir no sudeste asiático, a dengue passou a ser um problema nas Américas (BRAGA; VALLE, 2007).

Apesar de haver casos documentados de sintomas caracterizados como dengue, o vírus só foi isolado e sequenciado durante a segunda guerra mundial, quando americanos e japoneses identificaram dois sorotipos do vírus. Os dois sorotipos restantes do vírus DENV foram sequenciados em 1954, quando uma epidemia atingiu as Filipinas e a Tailândia, e desde a sua identificação a doença já atingiu mais de 100 países (KYLE; HARRIS, 2008).

Em consequência das navegações europeias para as Américas o mosquito se espalhou pelo Brasil e se adaptou ao clima tropical propagando além do vírus da dengue, o da febre amarela. Após um programa de erradicação do mosquito coordenado pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em todo o continente americano extinguindo o último foco de reprodução em abril de 1955, em uma área rural do estado da Bahia. Porém, o programa não foi suficiente para erradicar a proliferação do mosquito por mais de três décadas, pois na década de 1980 o sorotipo DENV1 atingiu de forma epidêmica o estado do Rio de Janeiro e alguns estados do nordeste, em seguida se espalhando em ondas de contaminação em regiões suscetíveis a outros sorotipos (BRAGA; VALLE, 2007).

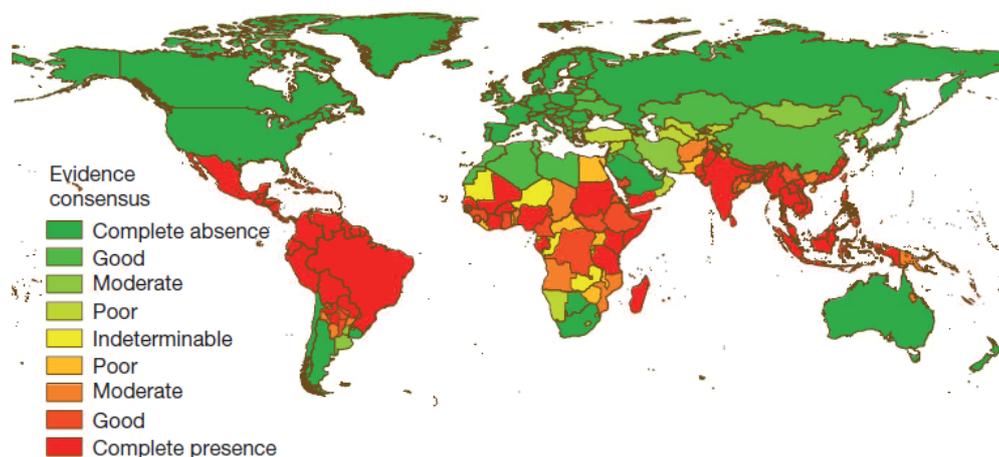


Figura 1 – Consenso de evidência da presença de dengue no mundo (BHATT et al., 2013).

O mosquito se adaptou ao meio urbano e se estabeleceu no país até o momento presente, espalhando não apenas dengue como também a febre amarela. A reemergência de epidemias urbanas de dengue, com incidência de febre hemorrágica de dengue, se tornou um um dos maiores problemas de saúde pública do final do século XX, com impacto econômico, político e social.

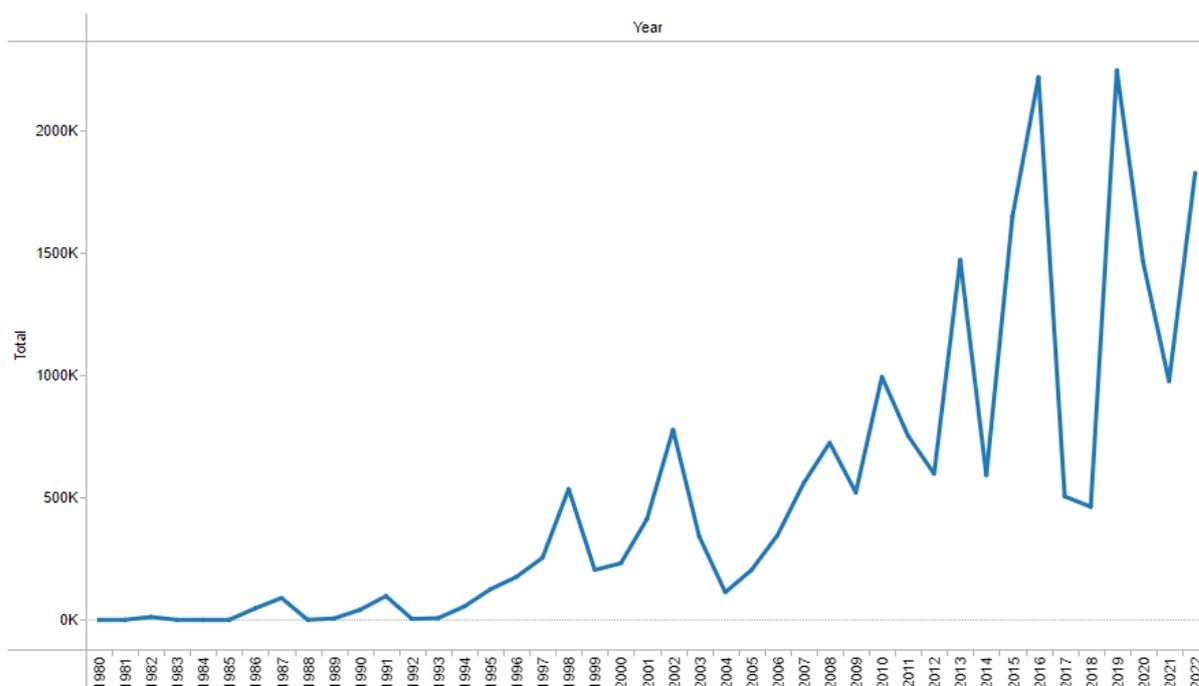


Figura 2 – Casos de dengue no Brasil por ano (atualizado em 22/07/2022 pelo Ministério da Saúde).

No Brasil a incidência de dengue e outras doenças transmitidas pelo *Aedes ae.* é maior nos primeiros meses do ano, resultado da sazonalidade do período de maior umidade, temperaturas e quantidade de chuvas, já que o mosquito precisa de depósitos de água para se reproduzir. Com o aumento da reprodução dos mosquitos há a maior incidência de doenças transmitidas aos humanos por suas picadas, como dengue e febre amarela. Logo, a dengue adquiriu, no Brasil, status de endemia seguindo um padrão sazonal, no período de fevereiro a abril temos maior quantidade de casos dessas doenças e uma diminuição no período de poucas chuvas, de maio a junho.

1.2 Panorama biológico

O principal vetor da dengue em meio urbano é o mosquito *Aedes aegypti*, cuja fêmea tem hábitos antropofílicos. Essa espécie de mosquito costuma se abrigar em residências humanas e sua fêmea, que vive aproximadamente 1 semana, podendo chegar

a 2 semanas, deposita ovos em reservatórios de água (GUZMAN et al., 2016). A fêmea do mosquito se infecta alimentando-se de sangue de um humano que se encontra na fase infecciosa da dengue. Uma vez que o mosquito é infectado, permanece assim por toda a vida, pois seu tempo de vida é mais curto que o tempo necessário para que o vírus se dissipe do seu organismo (KYLE; HARRIS, 2008). Dessa forma, após infectado o mosquito segue infectando todos os humanos de que tenta se alimentar.

No mosquito, durante a fase de incubação, o vírus infecta células intestinais e se replica atingindo em seguida suas glândulas salivares, por onde ocorre a transmissão do vírus aos humanos. Essa fase de incubação no mosquito dura entre 8 e 10 dias, enquanto nos humanos tem um período de 4 a 7 dias (GUZMAN et al., 2016). O mosquito é bastante adaptado ao meio urbano e a sazonalidade do período de chuvas e temperaturas elevadas faz com que seu ciclo reprodutivo seja mantido ano a ano, por conta disso, os vírus da dengue se encontram em um ciclo endêmico-epidêmico entre vetores e as populações acometidas.

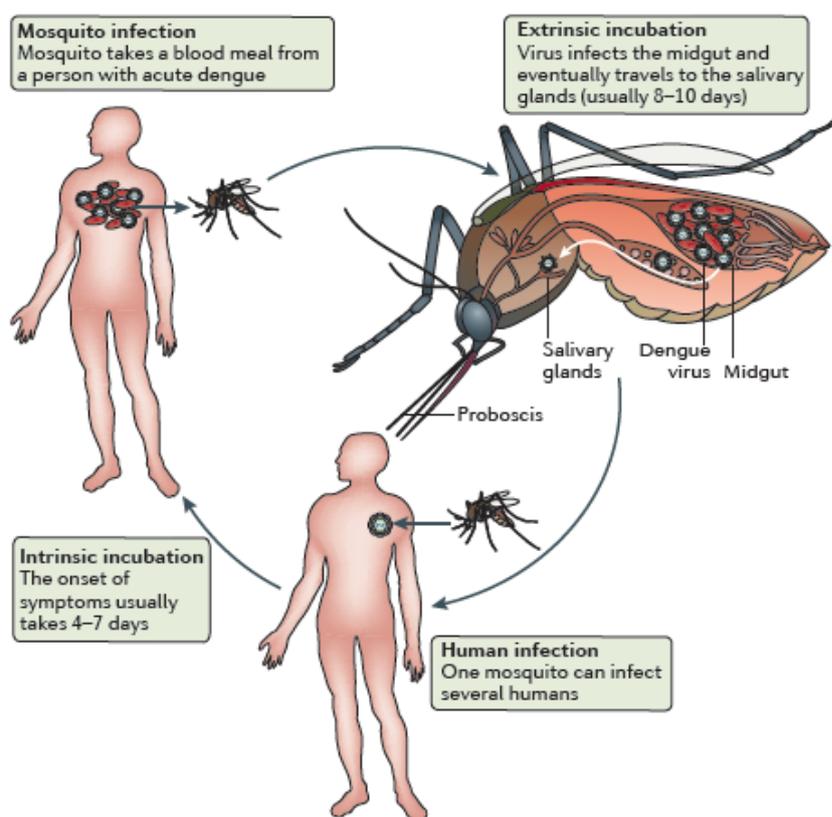


Figura 3 – Ciclo de transmissão da dengue (GUZMAN et al., 2016).

Os vírus da dengue pertencem ao gênero *Flavivirus* e compõem o grupo dos quatro sorotipos DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4, todos adaptados ao corpo humano. A infecção por qualquer sorotipo de dengue pode se manifestar em diversos quadros sintomáticos, incluindo dengue clássica, que se encaixa em um quadro benigno, e a febre

hemorrágica de dengue (BRAGA; VALLE, 2007).

A contaminação por qualquer um dos quatro sorotipos provoca o desenvolvimento de uma imunidade homotípica permanente e heterotípica provisória. Os anticorpos neutralizantes gerados pela infecção primária seguem presentes permanentemente e podem ser a razão da proteção eficaz contra reinfecções do mesmo sorotipo de dengue. Porém, esses anticorpos também podem ser determinantes para um agravamento de uma infecção secundária com outro sorotipo de dengue, a depender do período entre as infecções (GUZMAN et al., 2016). A esse agravamento se baseia a teoria do *antibody-dependent enhancement* (ADE), definida pela intensificação de um quadro clínico causado por uma infecção viral heterotípica, quando anticorpos pré-existentes produzidos do reconhecimento da primeira infecção não neutralizam o novo sorotipo de vírus, mas promovem o fortalecimento da infecção facilitando a entrada do conjunto formado por anticorpo e vírus secundário para o interior das células.

1.2.1 Sobre vacinação

Atingindo majoritariamente países subdesenvolvidos, para obtermos a prevenção e controle de uma arbovirose precisamos de ferramentas inovadoras cada vez mais acessíveis e eficazes. Dessa forma, além do controle do vetor transmissor da dengue uma alternativa considerável para reduzir o impacto da doença seria a utilização de uma vacina segura e eficaz que protegesse os hospedeiros dos vírus. Entretanto, o desafio a ser superado se torna fabricar, testar e aprovar uma vacina que proteja dos quatro sorotipos diferentes de dengue, pois existem quatro subtipos de vírus da dengue, logo, uma vacina que garantisse imunidade duradoura para a doença teria que conter os quatro subtipos de vírus.

O risco em fazer uma vacina que proteja contra os vírus da dengue que afetam áreas urbanas se baseia na teoria do ADE, onde uma infecção secundária com um sorotipo heterotípico de dengue pode acarretar em um agravamento do quadro clínico, causando formas severas da doença como Síndrome do choque associada à dengue (SCD) ou Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). Esse efeito foi atribuído às infecções por vírus da dengue baseado em observações epidemiológicas como o caso na Tailândia, nos anos 60, onde mais de 85% dos casos de dengue severa ocorreram em pessoas que possuíam anticorpos pré-existentes para dengue de infecções anteriores (WEBSTER; FARRAR; ROWLAND-JONES, 2009).

Assim, o desenvolvimento de vacinas foi retardado por muito tempo pelo receio de causar tal efeito induzido pela imunidade resultante da vacinação, até que fosse feita uma vacina tetravalente continuamente eficaz contra os quatro sorotipos de vírus. Agora, temos vacinas candidatas com diversas tecnologias, incluindo tetravalentes, duas em destaque completaram suas terceiras fases de testagem clínica: DENVax, produzida pela Takeda Pharmaceutical Company, e Dengvaxia, produzida pela Sanofi Pasteur e aprovada em

mais de 20 países (AGUIAR et al., 2022).

À vacina Dengvaxia foi atribuída uma proteção parcial de aproximadamente 80% em crianças que possuíam sorologia positiva para dengue prévia a vacinação, porém vulnerabilizou crianças soronegativas à um risco de infecção secundária severa mais alto comparado às crianças que receberam placebo (AGENCY, 2022)(HALSTEAD et al., 2020). Estudos a respeito da vacina DENVax mostraram que houve variações na proteção gerada por sorotipos específicos, ainda que a curto prazo sua eficácia geral, apesar de promissora, está reduzindo com o tempo. Esse efeito pode ser causado pela proteção cruzada contra os diferentes sorotipos de dengue, mas pode não permanecer a longo prazo à vista da teoria do efeito *ADE*. Contudo, visto o aumento de hospitalizações em crianças nas triagens utilizando Dengvaxia, os testes com DENVax requerem uma fase 4 de vigilância e fiscalização duradoura para observação dos vacinados (RECKER et al., 2016; THOMAS; ENDY, 2011; VILLAR et al., 2015; WILDER-SMITH, 2019).

Diante desse cenário, sabemos que a faixa etária de cada grupo alvo e o status sorológico de cada indivíduo é determinante para a eficácia de uma vacina para dengue, e deve ser predecessor à vacinação, fazendo com que uma triagem populacional deva ser considerada antes de uma administração em massa, aumentando os custos e prejudicando a viabilidade da campanha de vacinação (AGUIAR et al., 2022). Por conta disso, nesse trabalho não será modelado o efeito de uma campanha de vacinação para dengue, dado que não possuímos resultados conclusivos para a imunidade adquirida após a vacinação na população geral e forma homogênea, e o modelo não comporta compartimentos distintos por grupos etários de hospedeiros.

Parte II

Os modelos

2 Os modelos

Com o objetivo de analisar qualitativamente o efeito desses recursos apresentamos nesse trabalho simulações variadas para modelar a dinâmica populacional do vetor *Aedes aegypti* e da população humana, assim como a disseminação da dengue. A partir da análise dos panoramas descritos anteriormente, propomos alternativas de modelos que incluem dinâmicas populacionais para ambas as espécies bem como possíveis recursos para o controle do vetor e da dengue dentro das circunstâncias apresentadas.

Nesse capítulo são apresentados modelos epidemiológicos para estruturar a problemática abordada anteriormente na forma de sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias (EDO) de primeira ordem. Os modelos utilizados são compartimentais e simulam a propagação da dengue entre as populações de humanos e vetores. Partindo do modelo SIR, proposto por Kermack-McKendrick (1927), apenas com a população de hospedeiros, passando pela variação SEIR, e finalizando com a adição da população do vetor *Aedes ae.*, em um modelo SEI. Em seguida é incorporado o efeito da sazonalidade na forma de uma dinâmica de natalidade para simular a reprodução dos mosquitos, que é mais intensa nos meses de altas temperaturas e com mais chuvas.

Após essa análise, apresentamos variações do modelo principal incluindo dispersão de mosquitos infectados por *Wolbachia*, uma categoria de bactérias de transmissão vertical capaz de alterar a capacidade reprodutiva, a transmissibilidade do vírus da dengue e a expectativa de vida do vetor, em competição e reprodução com mosquitos não infectados. Além disso, é feita a análise de um cenário onde ocorre a propagação de dois sorotipos da dengue em uma mesma população. Os modelos incluem as dinâmicas vitais para ambas as populações e temos em todas as variações dos modelos que a dengue é benigna para o vetor, ou seja, não lhe causa mortalidade além da natural.

2.1 Modelos SIR e SEIR

A epidemiologia matemática levanta hipóteses e propõe modelos que auxiliam na visualização do controle de doenças. Com grande influência na área temos a teoria proposta por Kermack e McKendrick (1927), mais conhecido como modelo SIR. Nesse modelo apenas da população de hospedeiros da doença é levada em consideração, já que no caso de infecções por microparasitas a população do agente infeccioso não pode ser contável, logo é omitida.

Então a população total de hospedeiros (N) é dividida em três compartimentos de indivíduos homogêneos de acordo com as circunstâncias em relação a sua saúde:

Suscetíveis (S), infectados (I) e recuperados (R) (ou removidos, a depender se a doença em questão garante alguma imunidade ou no caso de falecimento). Caso a doença produza imunidade temporária ao hospedeiro, esses podem ficar temporariamente no compartimento R e passar novamente à classe S se tornando suscetíveis novamente, caracterizando um modelo SIRS. Essas categorias se inter-relacionam em um sistema de equações diferenciais não-lineares.

Todas as hipóteses sobre transmissão, período de incubação e recuperação são analisadas em termos de parâmetros, sendo $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ o número de indivíduos em cada compartimento no tempo t . Os microparasitas se reproduzem dentro do organismo infectado e são transmitidos diretamente de um hospedeiro a outro pelo contato entre um indivíduo infectado com um suscetível de tal forma que a taxa de transmissão do agente infeccioso é proporcional a taxa de encontros de indivíduos suscetíveis com infectados, e essa pode ser modelada pelo produto $\beta S(t)I(t)$ (EDELSTEIN-KESHET, 2005).

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \delta R(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta R(t) \end{cases}$$

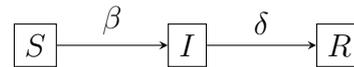


Figura 4 – Modelo SIR sem dinâmicas vitais

Nos modelos clássicos as populações em consideração são dadas como constantes, com $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, porém, mesmo os modelos simples sendo extremamente importantes, nem sempre são a melhor abordagem, pois as dinâmicas vitais podem impactar severamente os resultados de um modelo e no caso, alterar o curso de uma epidemia.

O modelo mais simples para representar o crescimento populacional variando no tempo é o Malthusiano, dado por $\frac{dN(t)}{dt} = \mu N(t)$, onde a população cresce proporcionalmente a ela mesma no instante calculado a uma taxa constante $\mu > 0$ chamada de taxa de crescimento intrínseca. Caso $\mu = 1$ a população permanece constante e $\mu < 0$ ela começa a diminuir em número. Entretanto, esse modelo não é o indicado no caso de populações que irão se sustentar por longos períodos de tempo, ou que tenham substrato ambiental limitado, sendo mais preciso em populações de microorganismos.

Assim sendo, ao acrescentarmos as dinâmicas vitais mais simples, de forma que a população se mantenha constante, temos o seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N(t) - \beta S(t)I(t) - \mu S(t) \\ \frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \delta R(t) - \mu I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta R(t) - \mu R(t) \end{cases}$$

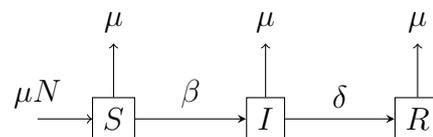


Figura 5 – Modelo SIR

Adicionando a categoria E de expostos obtemos um compartimento para os indivíduos que tiveram contato com um hospedeiro infectado e foram submetidos ao patógeno, mas por conta de um período de incubação intrínseco da patologia ainda não desenvolveram um estágio infeccioso onde há transmissão, assim o modelo se torna um sistema SEIR.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N(t) - \beta S(t)I(t) - \mu S(t) \\ \frac{dE}{dt} = \beta S(t)I(t) - \rho I(t) - \mu E(t) \\ \frac{dI}{dt} = \rho I(t) - \delta R(t) - \mu I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta R(t) - \mu R(t) \end{cases}$$

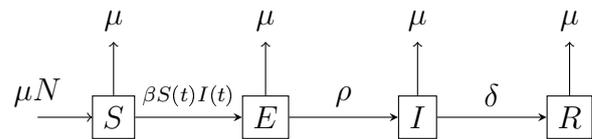


Figura 6 – Modelo SEIR

Note que esses modelos não são os mais realistas possíveis para uma situação real, mas é uma forma de se alcançar previsões utilizando de artifícios triviais. A importância da Modelagem Matemática não se baseia na construção de modelos hiper-realísticos, mas que sugerem previsões seguras partindo de princípios simples, e a partir desses modelos básicos podemos desenvolver outros mais complexos e completos que se aproximam do evento real. Esses modelos podem parecer que não tem sofisticação, porém são muitíssimo úteis para conclusões acerca da modelagem de diversos cenários epidemiológicos, como pode ser visto em exemplos descritos (MURRAY, 2002).

2.2 Considerações para modelagem da dengue

Na dinâmica de transmissão da dengue, supondo que haja apenas um sorotipo de vírus circulante, a população total de hospedeiros é inicialmente suscetível. Após um indivíduo ter contato com o vetor infectado via tentativa de alimentação desse, ele será transferido para o compartimento de expostos, um estágio assintomático onde o vírus começa a se replicar dentro do sistema hospedeiro e ainda não é infeccioso. Passado um intervalo de tempo, esse indivíduo desenvolve um quadro infeccioso, que pode ser sintomático ou não, e passa a ser um potencial transmissor, caso um outro vetor suscetível tenha contato também via alimentação.

Em seguida, após um parâmetro temporal estabelecido para duração da fase infecciosa da doença, podemos transferir esse indivíduo infectado para o compartimento de recuperados, onde permanecerá até o fim do período de imunidade homotípica conferida. Nesse caso, como é suposto um único sorotipo circulante de dengue, é estabelecido um período simbólico de imunidade para simular a imunidade homotípica e o indivíduo retorna ao compartimento de suscetíveis. O próximo hospedeiro só será infectado se um vetor, também infectado, o encontrar e realizar uma tentativa de se alimentar, reiniciando o ciclo

de transmissão. Logo, podemos supor uma taxa de probabilidade proporcional ao número de suscetíveis, de um vetor infectado encontrar um humano suscetível, e atribuir uma taxa de contágio para que o indivíduo passe para o compartimento de pessoas infectadas, assim como outra taxa de probabilidade proporcional ao número de infectados de um vetor suscetível encontrar uma pessoa infectada.

Além disso, é considerada uma taxa de mortalidade, mesmo que baixa, para dengue, pois apesar de ser uma doença que na maioria dos casos é benigna, há uma parcela da população que desenvolverá quadros graves como febre hemorrágica e precisará de internação e possivelmente irá a óbito.

Primeiramente, vamos dividir a população humana total (N_h) em quatro compartimentos de indivíduos, sendo eles:

- S : Humanos suscetíveis;
- E : Humanos expostos;
- I : Humanos infectados;
- R : Humanos recuperados.

Dessa forma podemos escrever a população total $N_h(t)$ como a seguinte soma dos compartimentos descritos $N_h(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. Para as dinâmicas vitais da população de hospedeiros, iremos utilizar o modelo proposto por Verhulst, pois como dito na [seção 2.1](#), o modelo Malthusiano não se enquadra na situação estudada, dado que temos uma população que irá sobreviver por um longo período de tempo e que não dispõe de recursos ambientais, como alimento e espaço, ilimitados, fazendo com que haja uma contenção no crescimento populacional. Sendo assim, para o objetivo trabalhado, utilizamos a equação da forma:

$$\frac{dN}{dt} = N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K} \right), \quad (2.1)$$

onde K representa a capacidade suporte que o ambiente impõe sobre a população para controlar sua densidade.

Agora, vamos descrever cada parâmetro utilizado.

Parâmetro	Descrição
λ_h	Taxa de natalidade humana
μ_h	Taxa de mortalidade humana natural
μ_d	Taxa de mortalidade humana por dengue
β	Taxa de picadas
ρ_h	Tempo de incubação do vírus no humano
δ	Tempo de recuperação
ω	Tempo imune
K_h	Capacidade suporte humana

Tabela 1 – Tabela de parâmetros da população de hospedeiros

Temos abaixo o sistema de equações seguindo o modelo SEIR, incluindo apenas a população de hospedeiros da dengue, os humanos, com as dinâmicas vitais para a população.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta}{N_h(t)}S(t) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K}\right) + \omega R(t) - \mu_h S(t) \\ \frac{dE}{dt} = \frac{\beta}{N_h(t)}S(t) - \rho E(t) - \mu_h E(t) \\ \frac{dI}{dt} = \rho E(t) - \delta I(t) - (\mu_h + \mu_d)I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta I(t) - \omega R(t) - \mu_h R(t) \end{cases}$$

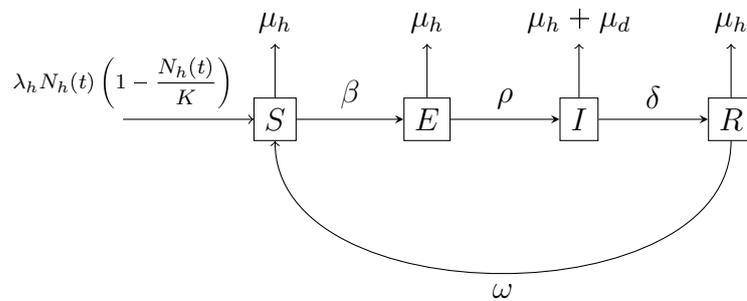


Figura 7 – Modelo SEIR apenas com hospedeiros.

2.3 Modelo com o vetor

Tendo em mãos o sistema representativo da população humana, acrescentamos à dinâmica os compartimentos referentes ao vetor. Para isso, de acordo com o que foi descrito na equação 2.1, a taxa de transmissão de uma doença causada por esse tipo de parasita pode ser modelada sendo proporcional à taxa de encontros entre os humanos suscetíveis e os vetores infecciosos portadores do vírus da dengue (M_p) da forma $\beta S(t)M_p(t)$, sendo β a taxa de encontros.

É assumido que as larvas de *Aedes aegypti* se desenvolvem em mosquitos adultos completamente suscetíveis e a natalidade se dá pelo mesmo mecanismo aplicado aos humanos dado em 2.1, com a mortalidade natural proporcional a população de cada compartimento. Com isso, consideramos o modelo dos mosquitos com o esquema SEI, pois apesar da dengue ser benigna para o vetor, este uma vez infectado assim permanece até o fim de sua curta vida e não requer a existência do compartimento de recuperados.

Dividimos a população de mosquitos (N_m) em três compartimentos:

- M_s : Mosquitos suscetíveis;
- M_e : Mosquitos expostos ao vírus;
- M_p : Mosquitos portadores.

Além dos parâmetros descritos na sessão anterior, os parâmetros aplicados a essa população são:

Parâmetro	Descrição
λ_m	Taxa de natalidade dos mosquitos
μ_m	Taxa de mortalidade natural
β_{hv}	Taxa efetiva de contato humano-vetor
β_{vh}	Taxa efetiva de contato vetor-humano
ρ_m	Tempo de incubação do vírus no mosquito
K_m	Capacidade suporte dos mosquitos

Tabela 2 – Tabela de parâmetros da população de vetores.

Dessa forma temos o modelo pelo sistema de EDOs:

$$\begin{cases}
 \text{Humanos:} & \begin{cases}
 \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t)M_p(t) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K_h}\right) + \omega R(t) - \mu_h S(t) \\
 \frac{dE}{dt} = \frac{\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t)M_p(t) - \rho_h E(t) - \mu_h E(t) \\
 \frac{dI}{dt} = \rho_h E(t) - \delta I(t) - \mu_d I(t) - \mu_h I(t) \\
 \frac{dR}{dt} = \delta I(t) - \omega R(t) - \mu_h R(t)
 \end{cases} \\
 \text{Mosquitos:} & \begin{cases}
 \frac{dM_s}{dt} = \frac{-\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t)I(t) + \lambda_m N_m(t) \left(1 - \frac{N_m(t)}{K_m}\right) - \mu_m M_s(t) \\
 \frac{dM_e}{dt} = \frac{\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t)I(t) - \rho_m M_e(t) - \mu_m M_e(t) \\
 \frac{dM_p}{dt} = \rho_m M_e(t) - \mu_m M_p(t)
 \end{cases}
 \end{cases}$$

2.3.1 Modelo com vetor e sazonalidade

Como vimos na [seção 1.2](#) a natalidade do mosquito *Aedes aegypti* está altamente associada com as condições climáticas regionais de forma sazonal. Consequentemente, nessa etapa acrescentamos a dinâmica de natalidade dos mosquitos modelando o fenômeno da sazonalidade, onde há mais reprodução nos meses mais chuvosos e quentes do ano. Dessa forma, acrescentamos junto à taxa de natalidade do vetor (λ_m) um termo periódico ($\cos \theta$, com $0 \leq \theta \leq 2\pi$) que simula uma curva de em formato cossenoide, com pico nos meses mais quentes e úmidos do ano e diminuindo no período frio e seco.

Por fim, temos o seguinte modelo de EDOs:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t)M_p(t) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K_h}\right) + \omega R(t) - \mu_h S(t) \\ \frac{dE}{dt} = \frac{\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t)M_p(t) - \rho_h E(t) - \mu_h E(t) \\ \frac{dI}{dt} = \rho_h E(t) - \delta I(t) - (\mu_d + \mu_h) I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta I(t) - \omega R(t) - \mu_h R(t) \\ \frac{dM_s}{dt} = \frac{-\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t)I(t) + \lambda_m(2 + \cos(\theta t))N_m(t) \left(1 - \frac{N_m(t)}{K_m}\right) - \mu_m M_s(t) \\ \frac{dM_e}{dt} = \frac{\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t)I(t) - \rho_m M_e(t) - \mu_m M_e(t) \\ \frac{dM_p}{dt} = \rho_m M_e(t) - \mu_m M_p(t) \end{array} \right. \quad (2.2)$$

2.3.2 Diagrama do modelo

A simulação numérica do modelo se encontra no [Capítulo 4](#) e ilustrado na [Figura 12](#). A seguir temos um diagrama de fluxo que representa o modelo compartimental descrito anteriormente:

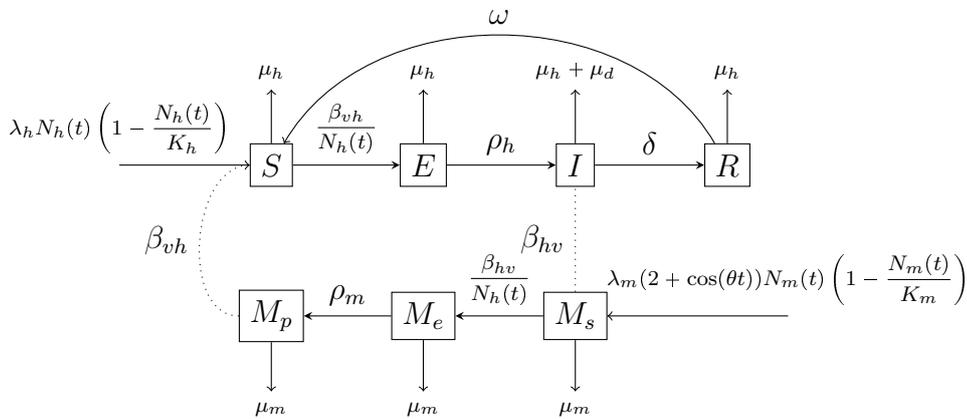


Figura 8 – Modelo com hospedeiros e vetores com sazonalidade.

2.4 Modelo com *Wolbachia*

A partir desse modelo podemos incluir medidas de controle para prever a redução da transmissão do vírus e possivelmente controlar a doença. Uma alternativa utilizada é a implementação de dispersão de inseticidas de larga escala, porém, apesar de atingir os vetores desejados, essa estratégia não retorna resultados a longo prazo pois pode gerar resistência dos mosquitos ao inseticida (RANSON et al., 2008) além de ser prejudicial ao ambiente atingido, já que prejudica também insetos predadores do vetor e outros essenciais para manutenção do ecossistema (DINIZ et al., 2014; PALHARES, 2019).

Por outro lado, autoridades de saúde podem investir em estratégias biológicas para o controle da população do vetor da dengue, sem afetar outras populações no mesmo ambiente. Uma propriedade comum dos arbovírus é a necessidade de um período de incubação no organismo do vetor antes de desenvolverem potencial para transmissão. Com isso, uma alternativa consistente seria a introdução de mosquitos artificialmente infectados com a bactéria do gênero *Wolbachia*. Essa estratégia biológica permite que a população do vetor seja controlada por diversos fatores essenciais para disseminação da doença pelo vetor, sendo: redução da longevidade, da natalidade, da transmissibilidade, da replicação viral e pela interação competitiva entre mosquitos infectados com a bactéria e a população de mosquitos saudáveis (BIAN et al., 2010). Diferente do uso de pesticidas, esse tipo de estratégia dificilmente cria resistência no hospedeiro, pois permite que os indivíduos passem por diversos ciclos reprodutivos antes de morrerem, impondo pouca pressão evolutiva (MCMENIMAN et al., 2009). Ademais, a população infectada com *Wolbachia* tem capacidade de se estabelecer na área afetada e possivelmente reduzir o potencial dos vetores em transmitir os vírus (HOFFMANN et al., 2011).

Bactérias intracelulares do gênero *Wolbachia* têm como hospedeiros os artrópodes, podendo naturalmente infectar mais de 60% das espécies conhecidas (HILGENBOECKER et al., 2008). Sua transmissão ocorre verticalmente pela via materna, utilizado como mecanismo a reprodução entre machos e fêmeas, manipulando o sistema reprodutivo para favorecer sua transmissão para a próxima geração (ALPHEY, 2014). Entretanto, esse tipo de bactéria não atinge mosquitos *Aedes aegypti*, sendo necessária a inoculação por meios laboratoriais (CARAGATA et al., 2020).

Infecção por alguns tipos de *Wolbachia* possibilita a redução da transmissão do vírus da dengue pelo vetor por meio de dois mecanismos, sendo a redução da densidade populacional ou expectativa de vida do mosquito e reduzindo sua capacidade de transmissão da dengue. Após a introdução da bactéria endossimbionte, o inseto hospedeiro sofre, com o tempo, uma perda significativa de sua longevidade, tendo sua expectativa de vida reduzida de 10% a 50% (WALKER et al., 2011)(MCMENIMAN et al., 2009). Como o período de incubação extrínseco (PIE) do vírus da dengue no mosquito é grande, em comparação com seu tempo estimado de vida, o mosquito tem menos tempo hábil para transmitir o

vírus, potencialmente reduzindo a disseminação da doença sem afetar significativamente o tamanho da população do vetor (MOREIRA et al., 2009). Além disso, a infecção pela bactéria foi capaz de induzir um fenômeno de esterilidade denominado Incompatibilidade Citoplasmática (IC) (MCMENIMAN et al., 2009).

A IC consiste em um mecanismo de parasitismo reprodutivo, que inviabiliza os embriões resultantes de cruzamentos de machos infectados com *Wolbachia* e fêmeas não infectadas, ou infectadas por outro tipo de bactéria do mesmo gênero. Como a bactéria é transmitida verticalmente pela fêmea do mosquito, os machos infectados não participam da propagação de *Wolbachia* entre a espécie. Nesse caso, os machos produzem espermatozoides alterados que só resultam em um embrião viável se encontrarem ovos de uma fêmea também infectada pelo mesmo tipo de bactéria. Caso haja o encontro de um macho saudável e uma fêmea infectada, ou mesmo de macho e fêmea infectados, esses produzirão zigotos viáveis e portadores da bactéria, nesse caso o espalhamento da bactéria nessa população resultaria na perda do efeito esterilizante (BIAN et al., 2010) (DORIGATTI et al., 2018).

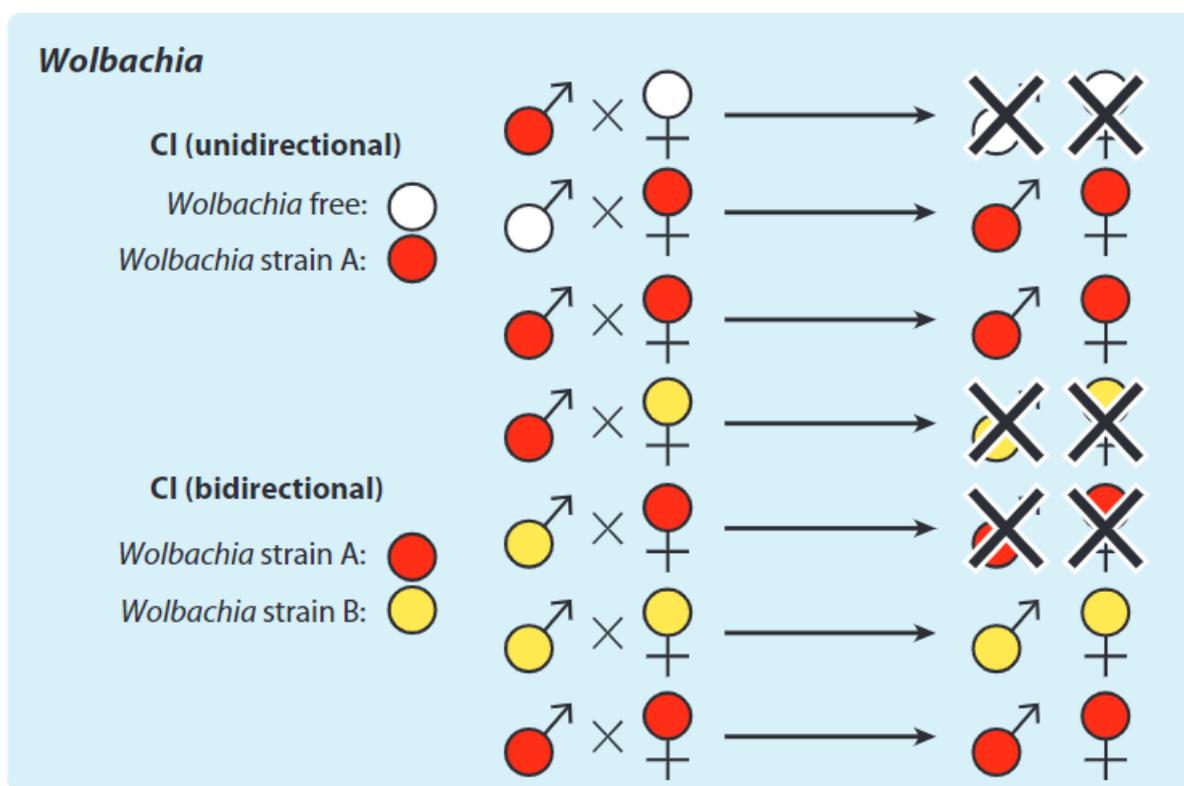


Figura 9 – Esquema de transmissão vertical de *Wolbachia* via reprodução dos mosquitos (ALPHEY, 2014).

Nessa abordagem biológica são liberados nas áreas epidêmicas cargas de mosquitos infectados artificialmente com *Wolbachia* para fecundar com mosquitos selvagens, não infectados. Dessa forma, a indução completa de IC agiria reduzindo a taxa de natalidade do vetor, pois os ovos resultantes dos cruzamentos de machos portadores e fêmeas selvagens

não eclodiriam, fazendo com que a população total de mosquitos sofresse uma baixa.

Uma redução significativa nessa população tem potencial para ser uma estratégia viável para refrear a transmissão de vírus como os da dengue. Além disso, mosquitos fêmeas portadores de *Wolbachia* têm menor força de transmissão para vírus como os da dengue pois desenvolvem menor carga viral em suas glândulas salivares quando infectados, fazendo com que a transmissão para um hospedeiro humano seja significativamente menor (NDII et al., 2016).

A partir dessas informações, foi elaborado um modelo baseado no sistema de EDOs (2.2) com a introdução de três compartimentos representando as populações de mosquitos portadores de *Wolbachia*. A população total de mosquitos portadores de *Wolbachia* ($N_{mw}(t)$) é dividida em:

- M_{ws} : Mosquitos suscetíveis e portadores de *Wolbachia*;
- M_{we} : Mosquitos expostos e portadores de *Wolbachia*;
- M_{wp} : Mosquitos infectados por dengue e portadores de *Wolbachia*;

Essas populações de mosquitos liberadas irão interagir livremente com as populações selvagens já descritas, porém as principais diferenças são determinadas pelo manejo dos parâmetros que regem essas interações. Baseado nas evidências apresentadas, supomos que mosquitos portadores da bactéria tem redução da longevidade, alterações reprodutivas e menor transporte de carga viral, o que provoca alterações nos parâmetros utilizados na população selvagem.

Além dos compartimentos descritos acima, temos também as populações totais de mosquitos:

- $N_m(t) = M_s(t) + M_e(t) + M_p(t)$;
- $N_{mw}(t) = M_{ws}(t) + M_{we}(t) + M_{wp}(t)$;
- $N_{mt}(t) = M_s(t) + M_e(t) + M_p(t) + M_{ws}(t) + M_{we}(t) + M_{wp}(t)$.

Sendo assim, acrescentamos o parâmetro α para reduzir a transmissibilidade γ dos mosquitos portadores de *Wolbachia*, e as constantes para alterar os parâmetros λ_m e μ_m para, respectivamente, a natalidade e mortalidade desses mosquitos. Além disso, foi adicionada uma função $r_w(t)$ que modela a liberação em um dia de um mosquito artificialmente infectados com a bactéria.

Parâmetro	Descrição
λ_h	Taxa de natalidade humana
μ_h	Taxa de mortalidade humana natural
μ_d	Taxa de mortalidade humana por dengue
ρ_h	Tempo de incubação do vírus no humano
δ	Tempo de recuperação
ω	Tempo imune
K_h	Capacidade suporte humana
λ_m	Taxa de natalidade dos mosquitos
μ_m	Taxa de mortalidade natural dos mosquitos
β_{hv}	Taxa efetiva de contato humano-vetor
β_{vh}	Taxa efetiva de contato vetor-humano
ρ_m	Tempo de incubação do vírus no mosquito
K_m	Capacidade suporte dos mosquitos
γ	Taxa de transmissão de mosquitos portadores de <i>Wolb.</i>

Tabela 3 – Tabela de parâmetros do modelo com *Wolbachia*.

A partir dessas considerações, temos o sistema de EDOs para modelar a interação das três populações (hospedeiros, vetores selvagens e vetores com *Wolbachia*). Nesse modelo foi considerada uma dinâmica de natalidade baseada no encontro dos mosquitos portadores da bactéria com os mosquitos selvagens, uma vez que a reprodução depende desses encontro e a depender do status sorológico do mosquitos essa reprodução pode ser prejudicada. A taxa de natalidade dos mosquitos foi considerada como metade da taxa de natalidade no modelo [Equação 2.2](#), dado que metade das larvas nascidas são selvagens e não portadoras de *Wolbachia* e a outra metade carrega a bactéria transmitida verticalmente ([ALPHEY, 2014](#); [CARAGATA et al., 2020](#); [DORIGATTI et al., 2018](#)). Além disso, foi colocada uma constante de valor 1.1 multiplicando a mortalidade dos mosquitos portadores (μ_m) reduzindo em 10% a expectativa de vida desses vetores ([WALKER et al., 2011](#)).

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dS}{dt} = \frac{-\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t) M_p(t) - \frac{\gamma\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t) M_{wp}(t) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K_h} \right) + \omega R(t) - \mu_h S(t) \\
\frac{dE}{dt} = \frac{\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t) M_p(t) + \frac{\gamma\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t) M_{wp}(t) - \rho_h E(t) - \mu_h E(t) \\
\frac{dI}{dt} = \rho_h E(t) - \delta I(t) - (\mu_h + \mu_d) I(t) \\
\frac{dR}{dt} = \delta I(t) - \omega R(t) - \mu_h R(t) \\
\frac{dM_s}{dt} = \frac{-\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t) I(t) + \frac{\lambda_m}{2} (2 + \cos(\theta t)) N_{mt}(t) \left(1 - \frac{N_m(t)}{K_m} \right) - \mu_m M_s(t) \\
\frac{dM_e}{dt} = \frac{\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t) I(t) - \rho_m M_e(t) - \mu_m M_e(t) \\
\frac{dM_p}{dt} = \rho_m M_e(t) - \mu_m M_p(t) \\
\frac{dM_{ws}}{dt} = \frac{-\beta_{hv}}{N_h(t)} M_{ws}(t) I(t) + r_w(t) + \frac{\lambda_m}{2} (2 + \cos(\theta t)) \left(\frac{N_{mw}(t) N_m(t)}{N_{mt}(t)} \right) - 1.1\mu_m M_{ws}(t) \\
\frac{dM_{we}}{dt} = \frac{\beta_{hv}}{N_h(t)} M_{ws}(t) I(t) - \rho_m M_{we}(t) - 1.1\mu_m M_{we}(t) \\
\frac{dM_{wp}}{dt} = \rho_m M_e(t) - 1.1\mu_m M_{wm}(t)
\end{array} \right. \quad (2.3)$$

A simulação numérica do modelo se encontra no [Capítulo 4](#) e ilustrado em [Figura 13](#), [Figura 14](#) e [Figura 15](#). Segue abaixo o diagrama de fluxo do modelo descrito acima:

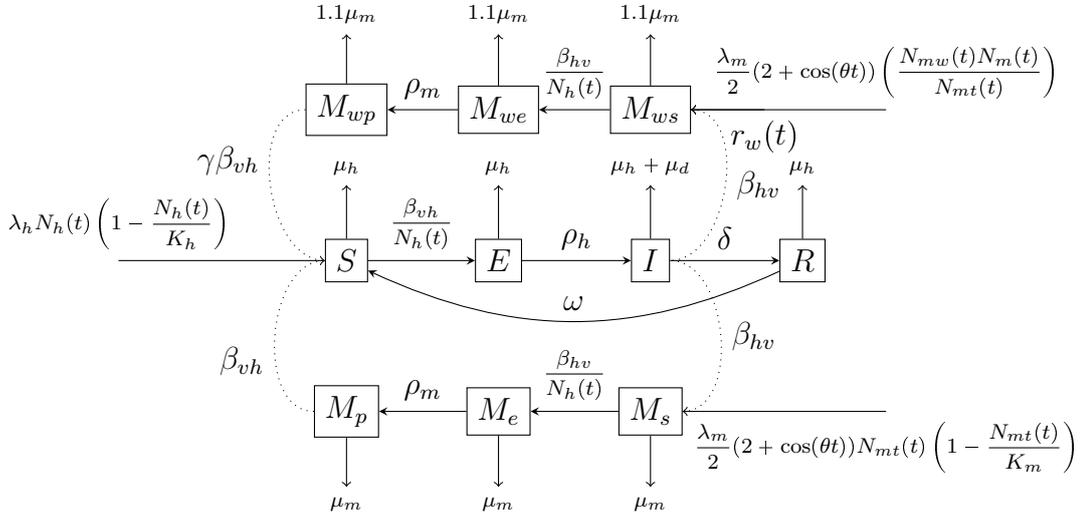


Figura 10 – Modelo com hospedeiros, vetores selvagens e vetores portadores de *Wolbachia*.

Como a *Wolbachia* possui capacidade de se espalhar e permanecer na população de mosquitos por meio da reprodução, esse procedimento pode se mostrar uma escolha econômica para o manejo da dengue, principalmente em áreas urbanas endêmicas. Logo, é preciso ter conhecimento das circunstâncias presentes no local que será aplicado esse plano a fim de evitar falhas previsíveis como por exemplo o uso, em conjunto com a técnica de inseticidas, que mostrou irregularidade na continuidade de um experimento realizado no Brasil (GARCIA et al., 2019).

Existem diversos outros mecanismos biológicos estudados e sendo aplicados para contenção da dengue que podem ser comparados para ponderar suas viabilidades (WMP, 2022). Apesar desses estudos, é possível que essa estratégia com utilização de *Wolbachia* se mostre ineficiente em situações de grandes endemias ou áreas extensas. Mesmo se mostrando econômica e com pouco impacto ambiental vale considerar combinar métodos diferentes para a contenção do vetor e da disseminação da dengue.

2.5 Modelo com dois sorotipos

Uma abordagem diferente para a modelagem da dinâmica de transmissão da dengue é incluir a presença de um segundo sorotipo do vírus agindo em uma mesma população. Com quatro sorotipos de vírus da dengue presentes no mundo, dificilmente todos irão atingir uma mesma população de forma epidêmica simultaneamente, porém,

há evidências suficientes para incluir na modelagem a coexistência de dois sorotipos que competem entre si pela disseminação na mesma população (ESTEVA; VARGAS, 2003).

A resposta imunológica do indivíduo após a exposição e infecção pelo segundo sorotipo de dengue é dependente de diversos fatores biológicos como idade, estado imune e tempo de intervalo entre a infecção primária e secundária. Como descrito na subseção 1.2.1, após se infectar com o segundo sorotipo de dengue o hospedeiro se torna mais suscetível à quadros clínicos graves da doença tais como SCD ou FHD. O contato com um sorotipo provoca o desenvolvimento de uma imunidade homotípica permanente e uma imunidade heterotípica provisória. Assim, é incluída a imunidade cruzada temporária adquirida após a infecção primária, dada pelo parâmetro α , para que o hospedeiro não se infecte com qualquer um dos dois tipos de vírus presentes, e, como observado, foi suficiente um período curto de imunidade cruzada para gerar dinâmicas consistentes com dados reais observados (AGUIAR et al., 2022) (WEARING; ROHANI, 2006).

Parâmetro	Descrição
λ_h	Taxa de natalidade humana
μ_h	Taxa de mortalidade humana natural
μ_d	Taxa de mortalidade humana por dengue
δ_i	Tempo de recuperação $i = 1, 2$
ω_i	Tempo imune $i = 1, 2$
K_h	Capacidade suporte humana
λ_m	Taxa de natalidade dos mosquitos
μ_m	Taxa de mortalidade natural dos mosquitos
β_{hv_i}	Taxa de contato humano-vetor $i = 1, 2$
β_{vh_i}	Taxa de contato vetor-humano $i = 1, 2$
K_m	Capacidade suporte dos mosquitos
α	Fator de imunidade
η	Redução da transmissão (carga viral)

Tabela 4 – Tabela de parâmetros do modelo com dois sorotipos de dengue.

É assumido que quando um indivíduo é infectado com algum sorotipo do vírus não pode se infectar com o segundo, permanecendo nesse estado não-suscetível até ultrapassar a fase de imunidade cruzada adquirida. Só após esse período estará permanentemente imune ao vírus da infecção primária e suscetível à uma infecção secundária heterotípica. Já para a população de mosquitos, é suposto que uma vez infectado por um sorotipo de vírus da dengue, o vetor permanece infectado sem se recuperar ao longo de sua curta vida, tornando impossível se infectar novamente com um segundo sorotipo. Assim sendo, também é considerado que a taxa de infecciosidade é equivalente para ambas as infecções primária e secundária.

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dS}{dt} = \frac{-\beta_{vh_1}}{N_h(t)} S(t) M_{p_1}(t) - \frac{\beta_{vh_2}}{N_h(t)} S(t) M_{p_2}(t) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K_h} \right) + \omega_2 R(t) - \mu_h S(t) \\
\frac{dI_1}{dt} = \frac{\beta_{vh_1}}{N_h(t)} S(t) M_{p_1}(t) - \delta_1 I_1(t) - \mu_h I_1(t) \\
\frac{dI_2}{dt} = \frac{\beta_{vh_2}}{N_h(t)} S(t) M_{p_2}(t) - \delta_1 I_2(t) - \mu_h I_2(t) \\
\frac{dR_1}{dt} = \delta_1 I_1(t) - \omega_1 R_1(t) - \mu_h R_1(t) \\
\frac{dR_2}{dt} = \delta_1 I_2(t) - \omega_1 R_2(t) - \mu_h R_2(t) \\
\frac{dS_1}{dt} = \frac{-\alpha \beta_{vh_1}}{N_h(t)} S_1(t) M_{p_1}(t) + \omega_1 R_2(t) - \mu_h S_1(t) \\
\frac{dS_2}{dt} = \frac{-\alpha \beta_{vh_2}}{N_h(t)} S_2(t) M_{p_2}(t) + \omega_1 R_1(t) - \mu_h S_2(t) \\
\frac{dI_{12}}{dt} = \frac{\alpha \beta_{vh_2}}{N_h(t)} S_2(t) M_{p_2}(t) - \delta_2 I_{12}(t) - \mu_d I_{12}(t) - \mu_h I_{12}(t) \\
\frac{dI_{21}}{dt} = \frac{\alpha \beta_{vh_1}}{N_h(t)} S_1(t) M_{p_1}(t) - \delta_2 I_{21}(t) - \mu_d I_{21}(t) - \mu_h I_{21}(t) \\
\frac{dR}{dt} = \delta_2 I_{12}(t) + \delta_2 I_{21}(t) - \mu_h R(t) - \omega_2 R(t) \\
\frac{dM_s}{dt} = - \left(\frac{\beta_{hv_1}}{N_h(t)} (I_1(t) + \eta I_{21}(t)) + \frac{\beta_{hv_2}}{N_h(t)} (I_2(t) + \eta I_{12}(t)) \right) M_s(t) + \\
+ \lambda_m (2 + \cos(\theta t)) N_m(t) \left(1 - \frac{N_m(t)}{K_m} \right) - \mu_m M_s(t) \\
\frac{dM_{p_1}}{dt} = \frac{\beta_{hv_1}}{N_h(t)} (I_1(t) + \eta I_{21}(t)) M_s(t) - \mu_m M_{p_1}(t) \\
\frac{dM_{p_2}}{dt} = \frac{\beta_{hv_2}}{N_h(t)} (I_2(t) + \eta I_{12}(t)) M_s(t) - \mu_m M_{p_2}(t)
\end{array} \right.$$

A simulação numérica do modelo se encontra no [Capítulo 4](#) e ilustrado em [Figura 16](#) e [Figura 17](#). Segue abaixo o diagrama de fluxo do modelo com dois sorotipo de dengue.

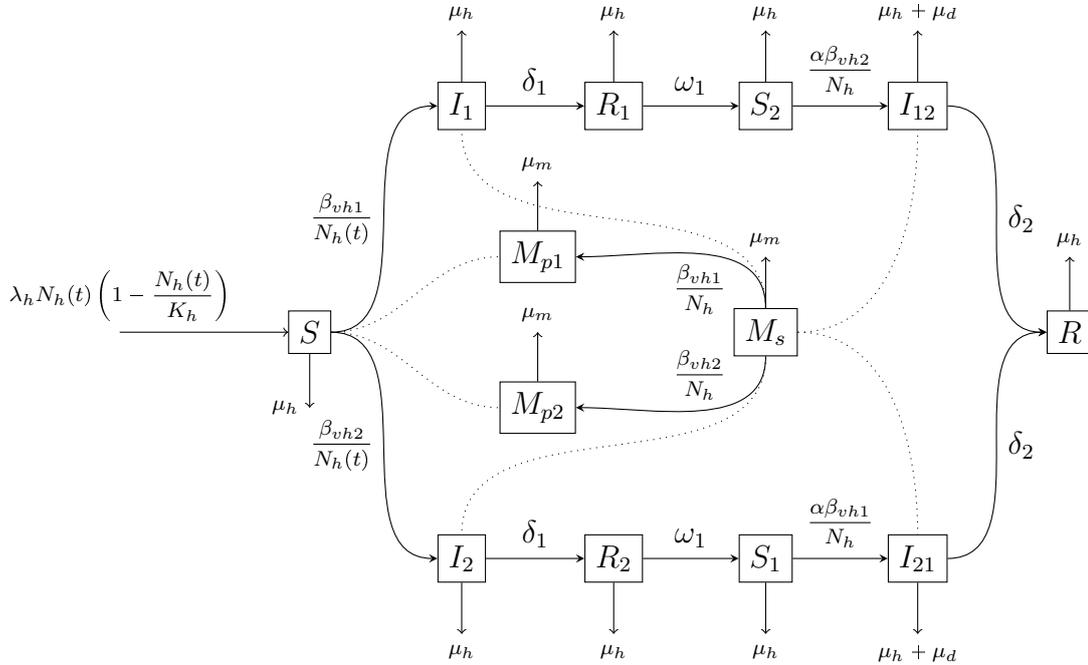


Figura 11 – Modelo com dois sorotipos de vírus da dengue.

Os efeitos da utilização do controle biológico da dengue pela disseminação de *Wolbachia* são analisados em (NDII et al., 2015) (NDII et al., 2016), onde os autores desenvolveram um modelo de transmissão de dois sorotipos de dengue com interação vetor-hospedeiro. Os resultados indicam que a presença dos mosquitos portadores de *Wolbachia* tem potencial de redução na transmissão da dengue, e mesmo sob a ação do efeito *ADE* os benefícios induzidos pela intervenção com a bactéria ainda são visualizados.

Parte III

Modelos com Equações Diferenciais com Retardo

3 Modelos com Equações Diferenciais com Retardo

Modelos utilizando equações diferenciais com retardamento são usados regularmente para representar diversos processos biológicos. Esse tipo de sistema possui equações pertencentes à classe das Equações Diferenciais Funcionais (EDF) e ajusta dinâmicas que dependem essencialmente de períodos passados do tempo e de intervalos entre a ação e o resultado, como períodos de incubação, recuperação, gestações etc. Assim, a taxa de variação de uma função no instante t irá depender da função no instante $t - \tau$, sendo $\tau > 0$ o retardamento indicado. A formalização e aplicações dessa teoria particular das EDF é encontrada em (ONUCHIC, 1971; HALE; LUNEL, 1993; SAKDANUPAPH; MOORE, 2009).

Essa ferramenta é utilizada nos modelos apresentados no [Capítulo 2](#) para adequar os períodos de incubação do vírus no hospedeiro e no vetor, respectivamente, Incubação Intrínseca (II) e Incubação Extrínseca (IE). Nos modelos anteriores os períodos de II e IE eram consideravelmente grandes relativamente ao tempo de vida dos vetores, logo exercem significância no progresso do modelo. Caracterizados pelo tempo que o indivíduo permanecia no compartimento denominado Expostos (E , M_e e M_{we}), onde não apresentavam um quadro infeccioso potencialmente transmissor, que só iria se manifestar após o período de cada incubação.

Assim, o objetivo desse capítulo é adaptar os modelos compartimentais do [Capítulo 2](#) utilizando retardos discretos para simular os períodos de II e IE, substituindo os compartimentos E , M_e e M_{we} . Os modelos construídos daqui em diante são baseados no trabalho de (WU; WONG, 2019), com os termos $S(t - \tau_1)M_p(t - \tau_1)$ e $M_s(t - \tau_2)I(t - \tau_2)$ indicados para representar os intervalos de II e IE, respectivamente, utilizando dos períodos τ_1 e τ_2 como tempo estimado de incubação, assim, indicando que a infecção disseminada pelos vetores contaminados (M_p) infectou os hospedeiros suscetíveis (S) τ_1 unidades de tempo antes. Analogamente os vetores suscetíveis (M_s) são infectados pelo vírus da dengue pelo contato com indivíduos infectados (I) τ_2 unidades de tempo antes.

3.1 Modelo com sazonalidade e retardo

Abaixo temos o sistema de EDRs que representa o modelo de disseminação da dengue com hospedeiros e vetores, contando com a dinâmica de sazonalidade descrita na [subseção 2.3.1](#). Os compartimentos de indivíduos expostos E e M_e foram omitidos dado

que retardamentos temporais foram aplicados nos períodos de II e IE.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t - \tau_1) M_p(t - \tau_1) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K_h} \right) + \omega R(t) - \mu_h S(t) \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t - \tau_1) M_p(t - \tau_1) - \delta I(t) - \mu_d I(t) - \mu_h I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta I(t) - \omega R(t) - \mu_h R(t) \\ \frac{dM_s}{dt} = \frac{-\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t - \tau_2) I(t - \tau_2) + \lambda_m (2 + \cos(\theta t)) N_m(t) \left(1 - \frac{N_m(t)}{K_m} \right) - \mu_m M_s(t) \\ \frac{dM_p}{dt} = \frac{\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t - \tau_2) I(t - \tau_2) - \mu_m M_p(t) \end{array} \right. \quad (3.1)$$

A simulação numérica do modelo se encontra no [Capítulo 4](#) e ilustrado na [Figura 18](#).

3.2 Modelo com *Wolbachia* e retardo

A seguir temos o modelo em sistema de EDRs com inserção dos mosquitos portadores de *Wolbachia* descritos na [seção 2.4](#). Nesse modelos os compartimentos E , M_e e M_{we} foram substituídos pelos retardos temporais respectivos.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t - \tau_1) M_p(t - \tau_1) - \frac{\gamma \beta_{vh}}{N_h(t)} S(t) M_{wp}(t) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K_h} \right) + \\ + \omega R(t) - \mu_h S(t) \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta_{vh}}{N_h(t)} S(t - \tau_1) M_p(t - \tau_1) + \frac{\gamma \beta_{vh}}{N_h(t)} S(t) M_{wp}(t) - \delta I(t) - (\mu_h + \mu_d) I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta I(t) - \omega R(t) - \mu_h R(t) \\ \frac{dM_s}{dt} = \frac{-\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t - \tau_2) I(t - \tau_2) + \frac{\lambda_m}{2} (2 + \cos(\theta t)) N_{mt}(t) \left(1 - \frac{N_m(t)}{K_m} \right) - \mu_m M_s(t) \\ \frac{dM_p}{dt} = \frac{\beta_{hv}}{N_h(t)} M_s(t - \tau_2) I(t - \tau_2) - \mu_m M_p(t) \\ \frac{dM_{ws}}{dt} = \frac{-\gamma \beta_{hv}}{N_h(t)} M_{ws}(t - \tau_2) I(t - \tau_2) + r_w(t) + \frac{\lambda_m}{2} (2 + \cos(\theta t)) \left(\frac{N_{mw}(t) N_m(t)}{N_{mt}(t)} \right) \\ - 1.1 \mu_m M_{ws}(t) \\ \frac{dM_{wp}}{dt} = \frac{\gamma \beta_{hv}}{N_h(t)} M_{ws}(t - \tau_2) I(t - \tau_2) - 1.1 \mu_m M_{wp}(t) \end{array} \right.$$

A simulação numérica do modelo se encontra no [Capítulo 4](#) e ilustrado em [Figura 19](#), [Figura 20](#) e [Figura 21](#).

3.3 Modelo com dois sorotipos e retardo

Neste modelo anterior já não existiam os compartimentos de indivíduos expostos, porém, no modelo abaixo as respectivas incubações da doença são inseridas com a ferramenta de retardamento nas EDRs. Logo, esse modelo parece ser mais favorável para a modelagem da dinâmica da dengue quando comparado ao descrito na [seção 2.5](#).

Abaixo temos o sistema de EDRs que descreve o modelo da dinâmica com dois sorotipos de dengue circulantes.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta_{vh1}}{N_h(t)} S(t - \tau_1) M_{p1}(t - \tau_1) - \frac{\beta_{vh2}}{N_h(t)} S(t) M_{p2}(t) + \lambda_h N_h(t) \left(1 - \frac{N_h(t)}{K_h} \right) + \\ \quad + \omega_2 R(t) - \mu_h S(t) \\ \frac{dI_1}{dt} = \frac{\beta_{vh1}}{N_h(t)} S(t - \tau_1) M_{p1}(t - \tau_1) - \delta_1 I_1(t) - \mu_h I_1(t) \\ \frac{dI_2}{dt} = \frac{\beta_{vh2}}{N_h(t)} S(t - \tau_1) M_{p2}(t - \tau_1) - \delta_1 I_2(t) - \mu_h I_2(t) \\ \frac{dR_1}{dt} = \delta_1 I_1(t) - \omega_1 R_1(t) - \mu_h R_1(t) \\ \frac{dR_2}{dt} = \delta_1 I_2(t) - \omega_1 R_2(t) - \mu_h R_2(t) \\ \frac{dS_1}{dt} = \frac{-\alpha\beta_{vh1}}{N_h(t)} S_1(t - \tau_1) M_{p1}(t - \tau_1) + \omega_1 R_2(t) - \mu_h S_1(t) \\ \frac{dS_2}{dt} = \frac{-\alpha\beta_{vh2}}{N_h(t)} S_2(t - \tau_1) M_{p2}(t - \tau_1) + \omega_1 R_1(t) - \mu_h S_2(t) \\ \frac{dI_{12}}{dt} = \frac{\alpha\beta_{vh2}}{N_h(t)} S_2(t - \tau_1) M_{p2}(t - \tau_1) - \delta_2 I_{12}(t) - \mu_d I_{12}(t) - \mu_h I_{12}(t) \\ \frac{dI_{21}}{dt} = \frac{\alpha\beta_{vh1}}{N_h(t)} S_1(t - \tau_1) M_{p1}(t - \tau_1) - \delta_2 I_{21}(t) - \mu_d I_{21}(t) - \mu_h I_{21}(t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta_2 I_{12}(t) + \delta_2 I_{21}(t) - \mu_h R(t) - \omega_2 R(t) \\ \frac{dM_s}{dt} = - \left(\frac{\beta_{hv1}}{N_h(t)} (I_1(t - \tau_2) + \eta I_{21}(t - \tau_2)) + \frac{\beta_{hv2}}{N_h(t)} (I_2(t - \tau_2) + \right. \\ \quad \left. + \eta I_{12}(t - \tau_2)) M_s(t - \tau_2) + \lambda_m (2 + \cos(\theta t)) N_m(t) \left(1 - \frac{N_m(t)}{K_m} \right) - \mu_m M_s(t) \right) \\ \frac{dM_{p1}}{dt} = \frac{\beta_{hv1}}{N_h(t)} (I_1(t - \tau_2) + \eta I_{21}(t - \tau_2)) M_s(t - \tau_2) - \mu_m M_{p1}(t) \\ \frac{dM_{p2}}{dt} = \frac{\beta_{hv2}}{N_h(t)} (I_2(t - \tau_2) + \eta I_{12}(t - \tau_2)) M_s(t - \tau_2) - \mu_m M_{p2}(t) \end{array} \right.$$

A simulação numérica do modelo se encontra no [Capítulo 4](#) e ilustrado em [Figura 22](#) e [Figura 23](#).

Parte IV

Simulações Numéricas

4 Simulações Numéricas

Neste capítulo são implementadas simulações numéricas dos modelos apresentados no [Capítulo 2](#) com o objetivo de explicitar o comportamento das soluções dos diferentes problemas. Utilizando parâmetros estudados na revisão bibliográfica descreve-se os resultados numéricos obtidos, a fim de realizar uma análise e comparação dos comportamentos das soluções dos sistemas aplicando-os no software *Wolfram Mathematica*, que utiliza de um algoritmo identificador para avaliar qual o melhor método para solução numérica do sistema de EDOs e parâmetros evidenciados.

NDSolve accesses its numerical algorithms and the information it needs from them in an object-oriented manner. At each step of a numerical integration, NDSolve keeps the method in a form so that it can keep private data as needed (<<https://reference.wolfram.com/language/ref/NDSolve>>).

Analogamente, o mesmo método é aplicado para resolver os sistemas de EDR descritos no [Capítulo 3](#), dessa maneira, é utilizada a seguinte lista de valores para os parâmetros, com as devidas referências. Vale notar que os dados descritos abaixo definidos em dias, e as respectivas capacidades suporte (K_h e K_m) selecionadas pela autora, mas que podem ser alteradas devidamente para aplicá-las nas áreas afetadas que são estudadas.

	<i>Valor</i>	<i>Referência</i>		<i>Valor</i>	<i>Referência</i>
λ_h	0.01	IBGE	K_h	50.000	-
μ_h	$\frac{1}{28.000}$	IBGE	λ_m	0.15	(SOWILEM; KAMAL; KHATER, 2013)
μ_d	0.0044	<i>World Health Organization (WHO)</i>	μ_m	$\frac{1}{15}$	(KYLE; HARRIS, 2008)
ρ_h	$\frac{1}{5}$	(GUZMAN et al., 2016)	ρ_m	$\frac{1}{5}$	(GUZMAN et al., 2016)
δ	$\frac{1}{7}$	(HALSTEAD, 2008)	β_{hv_i}	0.375	(CIRINO; SILVA, 2004)
δ_1	$\frac{1}{7}$	(HALSTEAD, 2008)	β_{vh_i}	0.75	(CIRINO; SILVA, 2004)
δ_2	$\frac{1}{7}$	(WEARING; ROHANI, 2006)	K_m	15.000	-
ω	$\frac{1}{365}$	(WEARING; ROHANI, 2006)	γ	0.5	(AGUIAR et al., 2022)
ω_1	$\frac{1}{90}$	(WEARING; ROHANI, 2006)	α	0.3	(ESTEVA; VARGAS, 2003)
ω_2	$\frac{1}{730}$	(AGUIAR et al., 2022)	η	0.5	-

Tabela 5 – Tabela geral de parâmetros dos modelos.

É possível notar que os modelos não consideram variações específicas para cada sorotipo de vírus, já que é estabelecido o mesmo valor para parâmetros como transmissão e

taxa de infecção, porém, tais valores podem ser alterados conforme o intuito da utilização do sistema. Pesquisas futuras analisando características genéticas soro-específicas dos vírus da dengue podem auxiliar na implementação de novos dados para melhorias nos modelos e predições em larga escala.

Todos os gráficos ilustrados a seguir foram produzidos pela autora, utilizando os parâmetros listados na [Tabela 5](#).

4.1 Modelos com Equações Diferenciais Ordinárias

Os modelos com EDOs foram divididos em três categorias: Modelo com vetor e sazonalidade, modelo com *Wolbachia* e o modelo com dois sorotipos de vírus da dengue. Tais modelos descritos detalhadamente no [Capítulo 2](#) na [subseção 2.3.1](#), [seção 2.4](#) e [seção 2.5](#) são simulados numericamente e ilustrados nos gráficos exibidos a seguir.

4.1.1 Modelo com vetor e sazonalidade

Nessa simulação foi possível verificar o comportamento epidêmico sazonal da doença, causado pela natalidade periódica do vetor, no percorrer do tempo calculado em dias. Observando a [Figura 12](#) também é possível notar como a população de hospedeiros foi afetada durante o pico de dengue apresentado entre os dias 100 e 200.

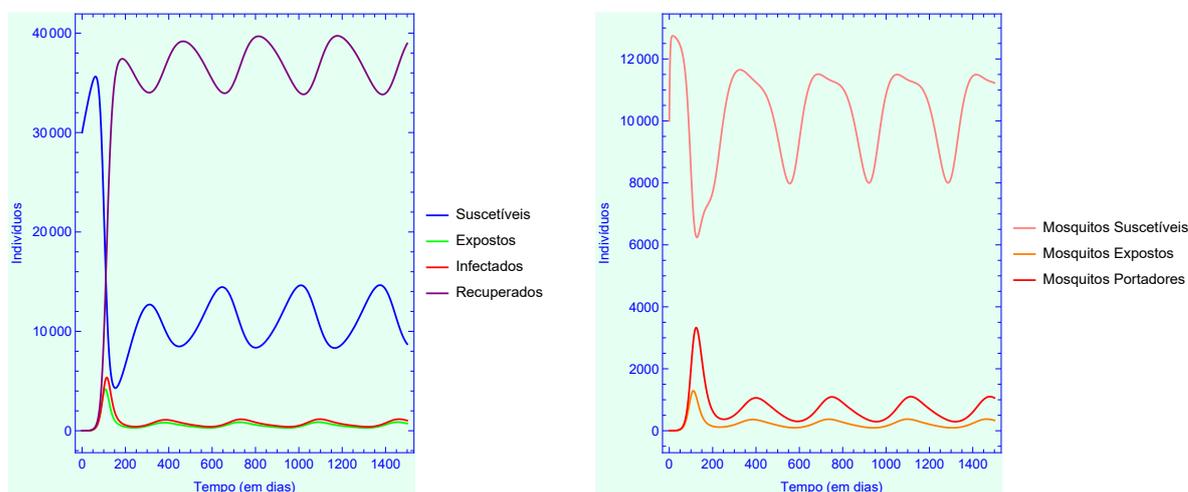


Figura 12 – Gráficos da solução do modelo descrito no sistema de equações (2.2) dado por Indivíduos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

4.1.2 Modelo com *Wolbachia*

O modelo descrito na [seção 2.4](#), com inserção da bactéria do tipo *Wolbachia*, foi programado a fim de simular uma população que está sob o programa dado na [subseção 4.1.1](#) até certo tempo ($t = 1500$) onde é inserido antropologicamente um mosquito portador

da bactéria. Podemos observar na Figura 13 e Figura 14 a alteração no comportamento da dinâmica de ambos os indivíduos a partir do momento em que é solto o mosquito portador e esse começa a interagir com os mosquitos selvagens, afetando sua reprodução e transmissão de dengue. A Figura 15 ilustra a população de mosquitos portadores de *Wolbachia*, que é nula até o t escolhido para a soltura do mosquito na área afetada.

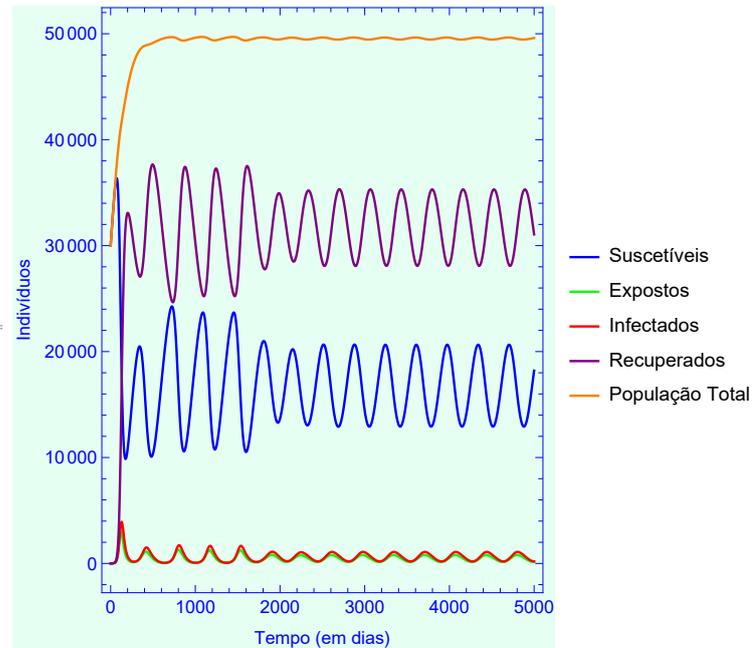


Figura 13 – Gráficos da solução do modelo com *Wolbachia* descrito no sistema de equações (2.3) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

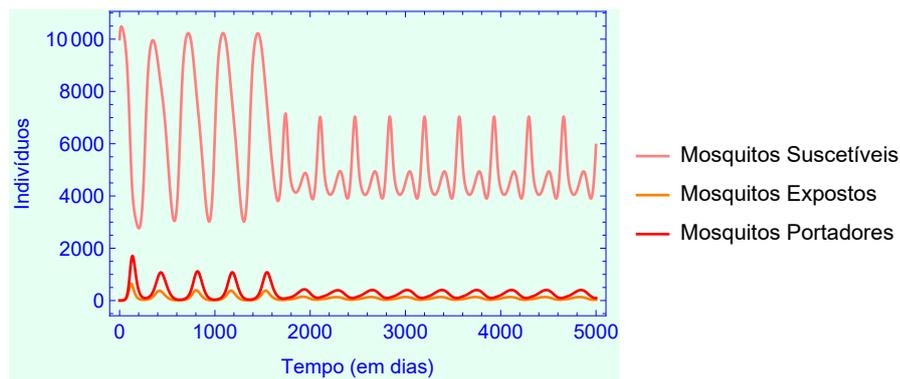


Figura 14 – Gráficos da solução do modelo com *Wolbachia* descrito no sistema de equações (2.3) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

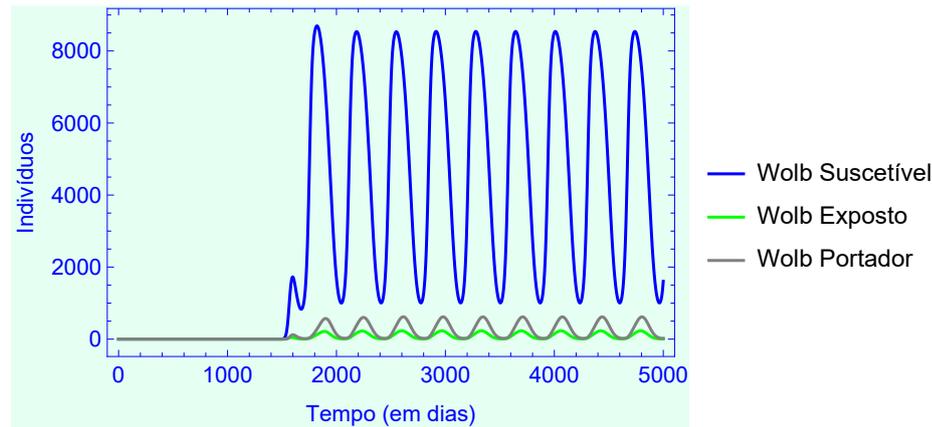


Figura 15 – Gráficos da solução do modelo com *Wolbachia* descrito no sistema de equações (2.3) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

É possível notar que com a interação dos mosquitos portadores da bactéria a amplitude dos humanos afetados pela dengue é evidentemente reduzida. Ao comparar os gráficos foi constatado que a introdução da população de mosquitos portadores da bactéria impactou mais a população de mosquitos selvagens que a de humanos infectados. Isso sugere que a estratégia apesar de eficaz não afeta suficientemente a epidemia de dengue ao ponto de uma erradicação na população afetada.

4.1.3 Modelo com dois sorotipos

No modelo com dois sorotipos de dengue a simulação foi realizada sem os respectivos compartimentos de indivíduos expostos (E , M_e) como analisado na seção 2.5. Dessa forma é esperado que o modelo não se adéque às incubações virais existentes, porém, essa circunstância é ajustada no modelo com retardo na seção 3.3 e ilustrada na subseção 4.2.3 em Figura 22 e Figura 23.

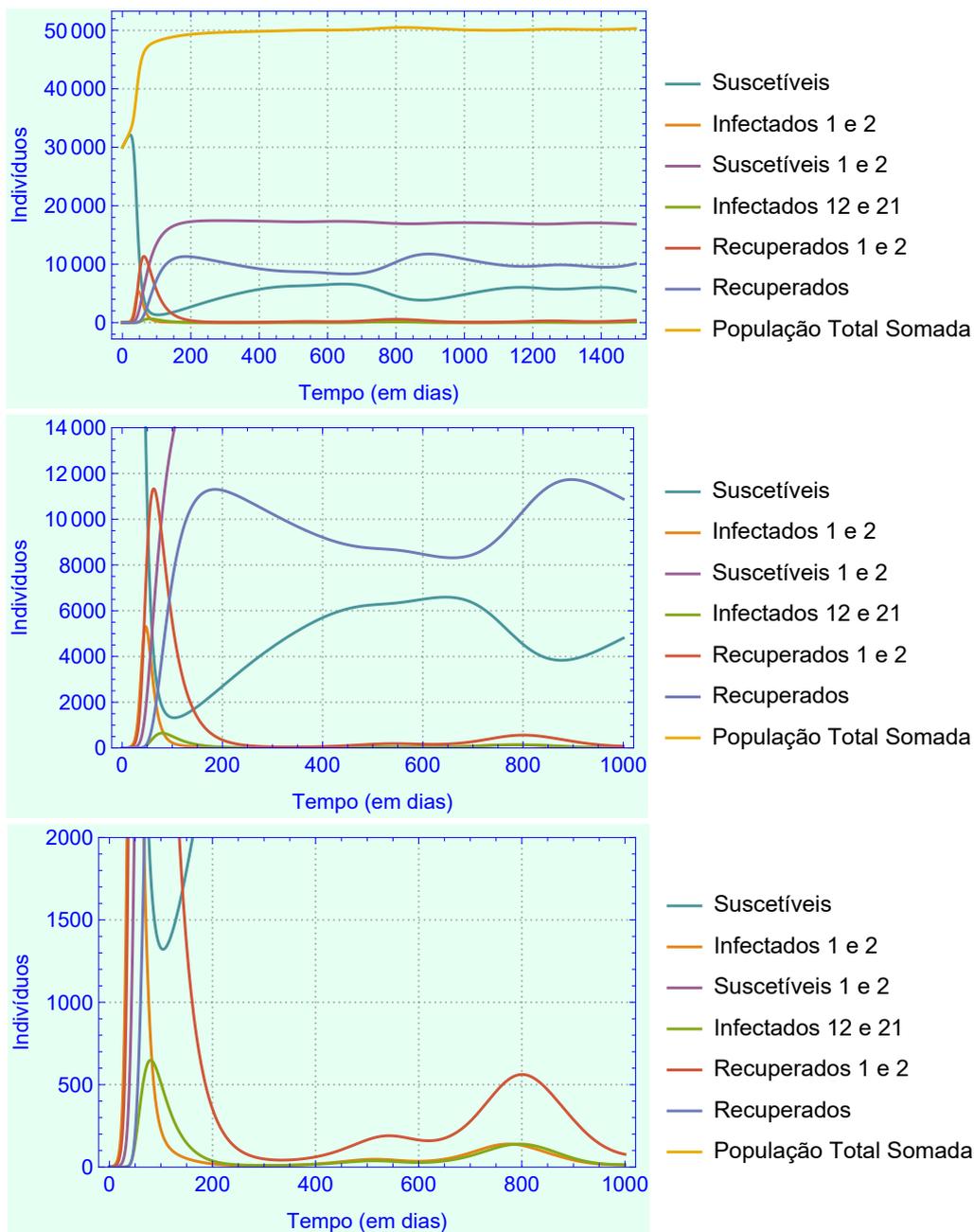


Figura 16 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (2.5) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

Após a aplicação do aumento no primeiro gráfico da Figura 16 no canto inferior esquerdo é possível notar as oscilações causadas pela dispersão da dengue nos humanos. Como foram utilizadas taxas idênticas de transmissão e infecção os dois sorotipos agem igualmente, dispondo de seus gráficos de suscetíveis, infectados e recuperados e sobrepostos. Ademais, é evidente a existência de um pico da doença próximo ao dia 800, causado por um aumento no número de mosquitos infectados como destacado na Figura 17.

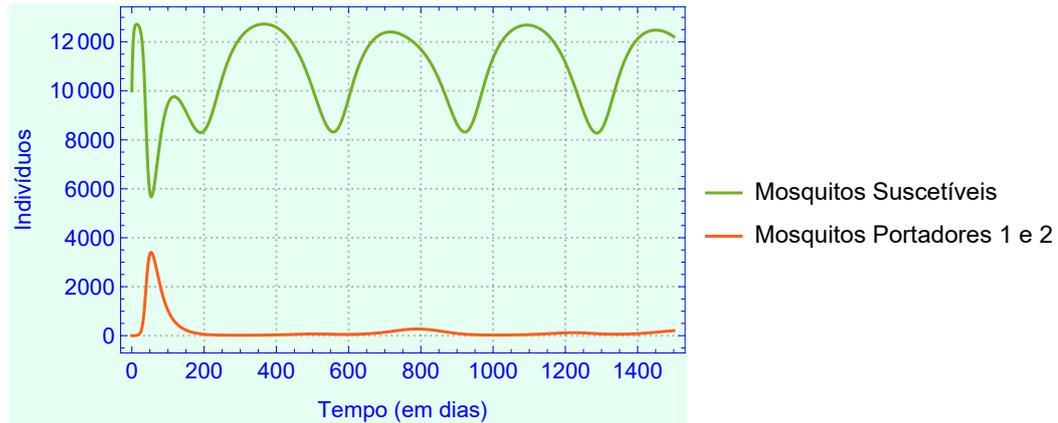


Figura 17 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (2.5) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

4.2 Modelos com Equações Diferenciais com Retardo

Nessa seção são ilustrados os gráficos das simulações dos respectivos modelos com EDRs construídos no Capítulo 3. Os três tipos de modelo são adaptados às equações com retardo na seção 3.1, seção 3.2 e seção 3.3 e têm suas simulações exibidas de acordo com os parâmetros referentes aos períodos de incubação intrínseca e extrínseca $\tau_1 = \frac{1}{5}$ e $\tau_2 = \frac{1}{5}$.

4.2.1 Modelo com vetor e sazonalidade e retardo

No modelo com sazonalidade a adaptação às EDRs teve pouco impacto em seu comportamento, visto que a substituição das respectivas incubações nos compartimentos de expostos foi suprida pelo retardo temporal inserido nas equações pelos parâmetros τ_1 e τ_2 . Apesar de causar mínima mudança o comportamento da oscilação causada pela reprodução do vetor foi levemente alterado.

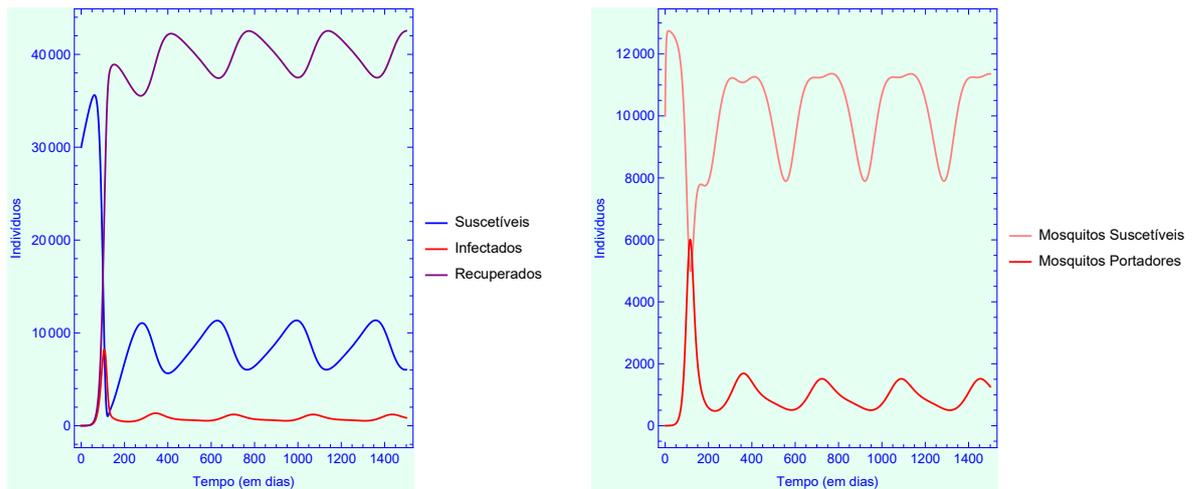


Figura 18 – Gráficos da solução numérica do modelo descrito no sistema de equações (3.1) dado por Indivíduos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

4.2.2 Modelo com *Wolbachia* e retardo

Analisando a solução numérica exibida na simulação do modelo com mosquitos portadores de *Wolbachia* é observado que os retardos temporais também cumpriram a função realizada pelas respectivas II e IE.

Nesse modelo vemos novamente como a introdução e crescimento da população de mosquitos com a bactéria afetou a população de mosquitos selvagens, assim como a inserção dessa estratégia biológica impactar na disseminação da dengue nos hospedeiros humanos, mesmo que sem erradicar a doença. A dinâmica dos vetores também teve uma leve alteração, mantendo o comportamento geral obtido na [subseção 4.1.2](#).

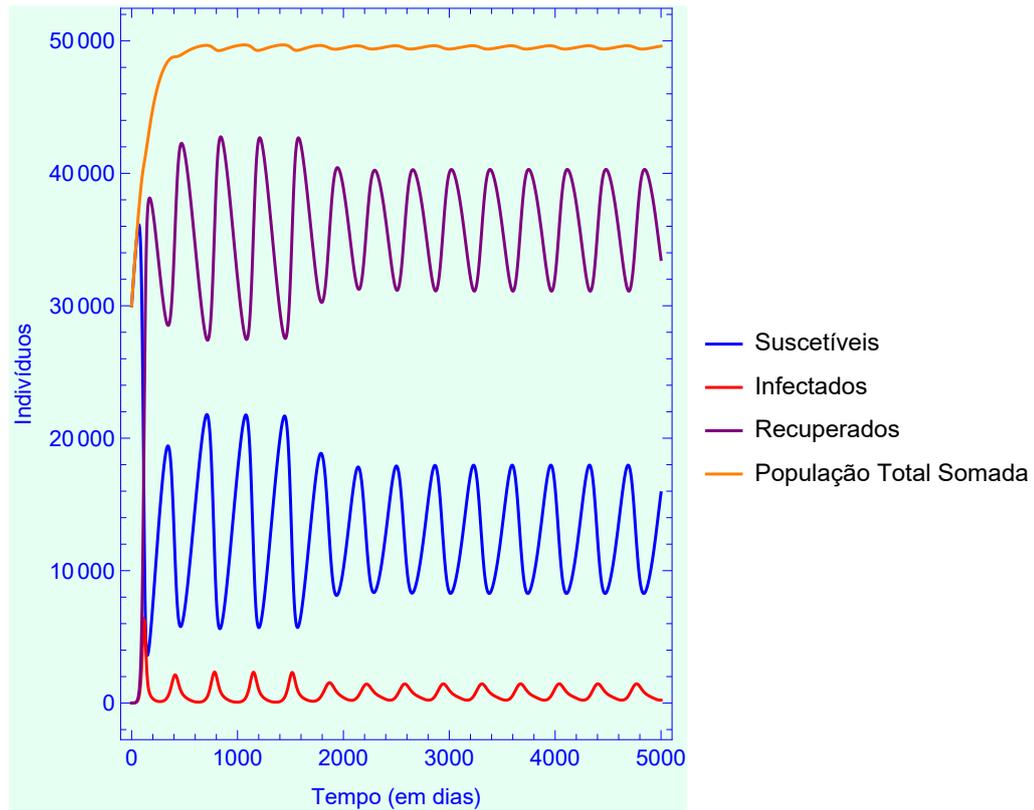


Figura 19 – Gráficos da solução do modelo com *Wolbachia* descrito no sistema de equações (3.2) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

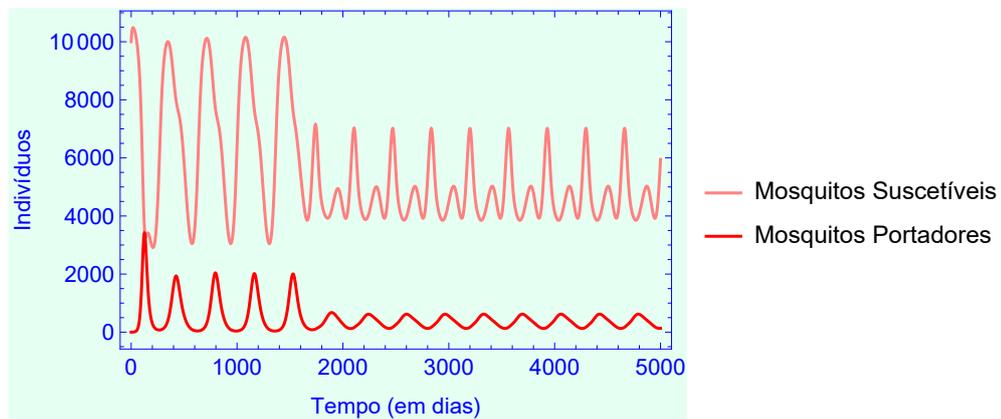


Figura 20 – Gráficos da solução numérica do modelo com *Wolbachia* descrito no sistema de equações (3.2) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

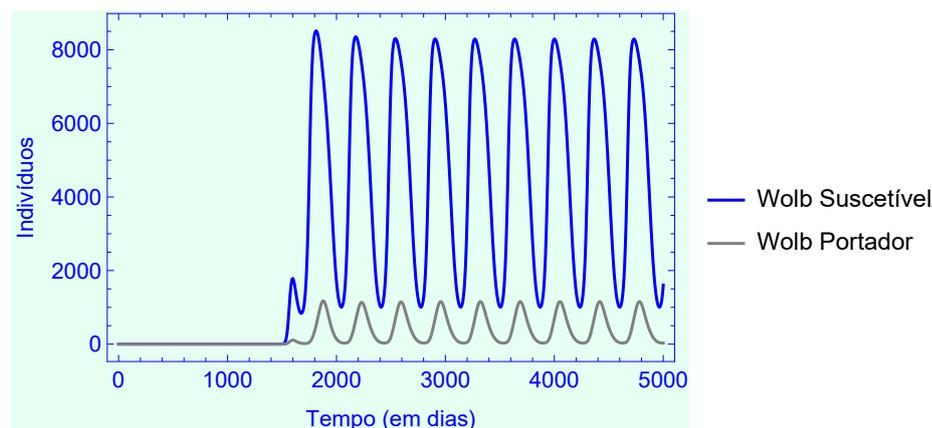


Figura 21 – Gráficos da solução do modelo com *Wolbachia* descrito no sistema de equações (3.2) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

4.2.3 Modelo com dois sorotipos e retardo

Nesse modelo adaptado do modelo 2.5 e ilustrado na subseção 4.1.3 temos a possibilidade de inserir as II e IE por meio dos retardos temporais das EDRs. Nesse caso, o modelo se mostra mais próximo da dinâmica real da dengue do que o Tabela 2.5 e é possível ver seu comportamento dado o cenário da competição entre dois sorotipos de dengue entre os vetores.

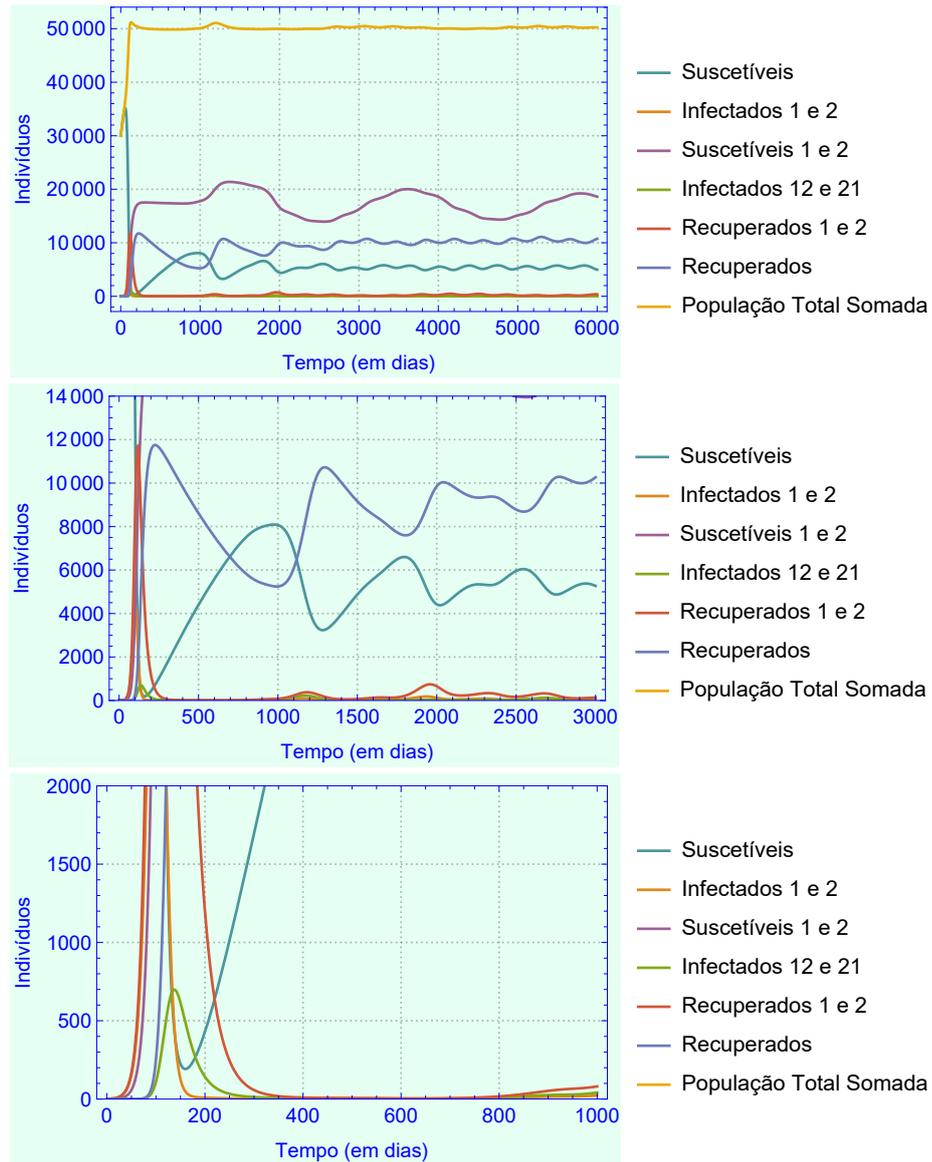


Figura 22 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (3.3) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

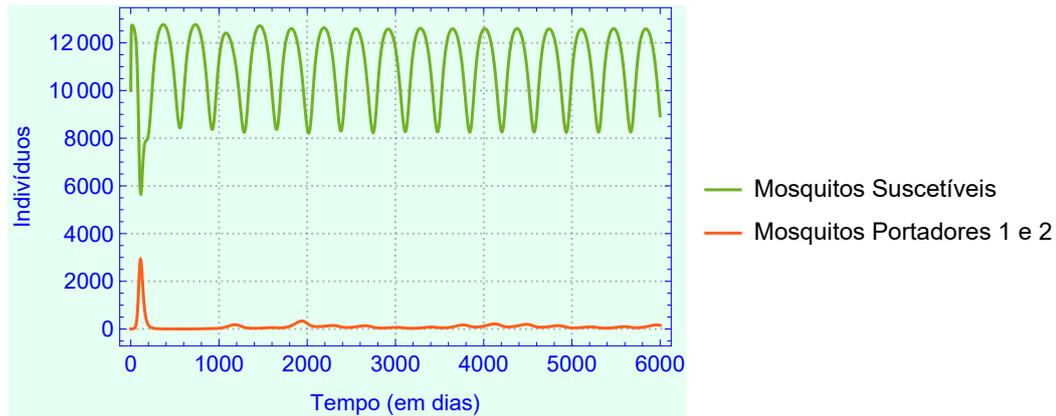


Figura 23 – Gráficos da solução do modelo com dois sorotipos descrito no sistema de equações (3.3) dado por Vetores x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

4.3 Análise de ciclos

Nessa seção abordamos os resultados paramétricos dos compartimentos dos modelos descritos no [Capítulo 2](#) e analisados numericamente na [seção 4.1](#), resultados esses também obtidos utilizando o software *Wolfram Mathematica*.

Os gráficos esboçam a evidência da existência de trajetórias cíclicas ilustradas pelas curvas paramétricas entre dois compartimentos de um dos sistemas. Uma trajetória contida em uma região limitada pode ser dividida em três categorias: um ponto crítico, uma órbita periódica ou um gráfico de ciclo. Para a existência de órbitas periódicas é utilizado o seguinte resultado:

Teorema 1 (de Poincaré-Bendixson). *Se para $t \geq t_0$ uma trajetória é limitada e não se aproxima de um ponto singular, então ou ela é uma órbita periódica fechada ou se aproxima de uma órbita periódica fechada para $t \rightarrow \infty$.*

O [Teorema 1](#) também é válido para $t \leq t_0$, $t \rightarrow +\infty$ e $t \rightarrow -\infty$. A formalização da teoria assim como demonstrações sobre a existência das órbitas periódicas desse tipo se encontram em ([EDELSTEIN-KESHET, 2005](#)).

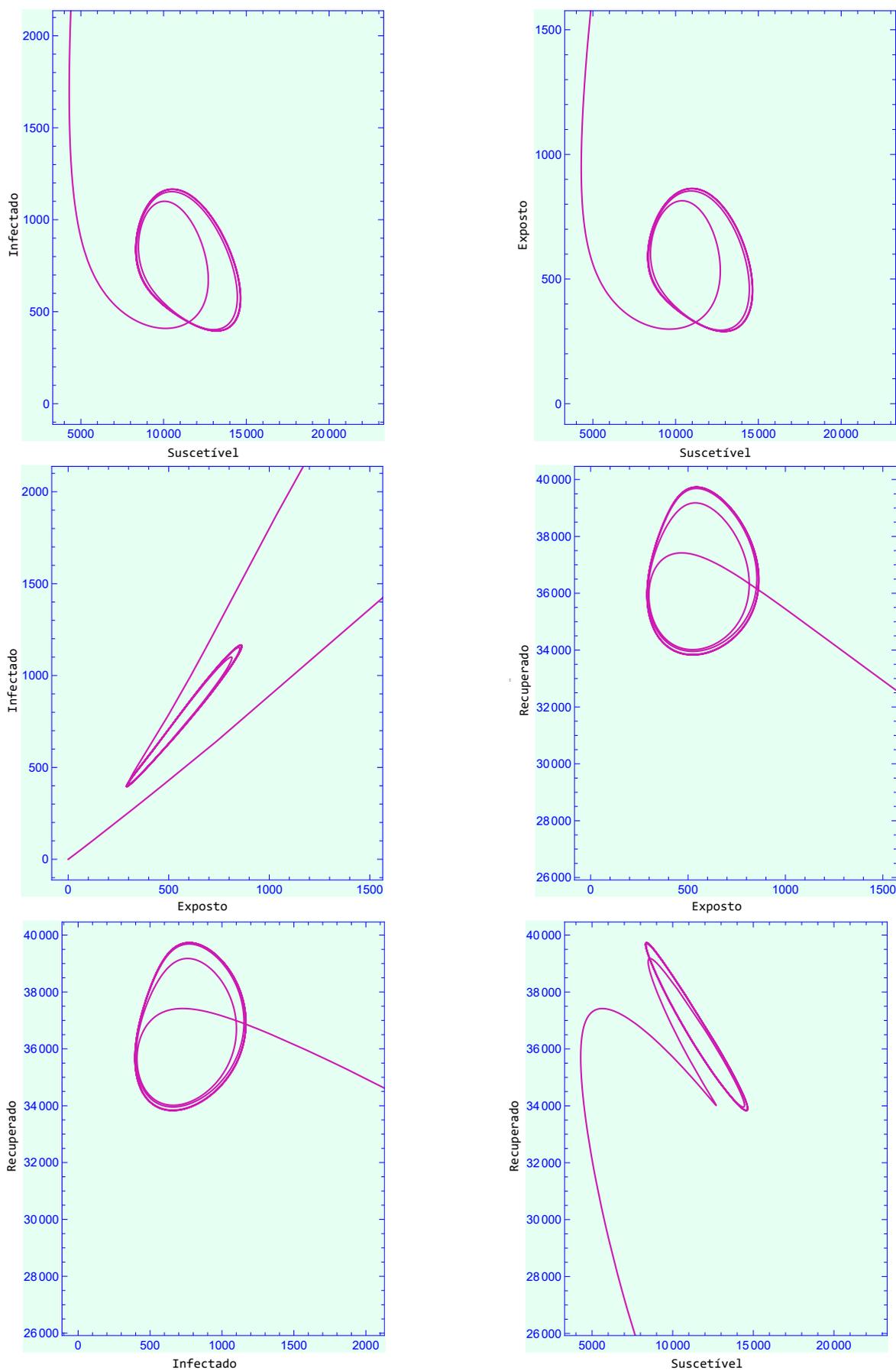


Figura 24 – Gráficos paramétricos da solução do modelo descrito no sistema de equações (2.2) dado por Humanos x Tempo em dias. Fonte: Elaborado pela autora.

5 Considerações Finais

Nessa dissertação foram construídos três modelos principais com sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias para a análise da dinâmica da dengue, incluindo uma estratégia de controle biológico e uma simulação com dois sorotipos de vírus da dengue, manipulados de tal forma a fim de considerar a validade de seus resultados utilizando de Equações Diferenciais com Retardamento.

Com o estudo e aprimoramento desses modelos foi possível verificar, utilizando da análise qualitativa e artifícios numéricos, que as estratégias simuladas surtiram o efeito desejado, de simular a transmissão dos vírus da dengue em uma população limitada. Tais resultados podem ser utilizados em previsões de cenários epidemiológicos reais e no controle de epidemias, juntamente com estratégias de controle variadas.

Levando em consideração que o processo de construção do trabalho possui limitações pois opera com simulações simples e de teoria acessível, foi possível notar resultados satisfatórios e que abrem caminho para trabalhos futuros na área. Os desafios verificados no percurso sugerem um aprofundamento das análises teóricas e numéricas ou na complexidade dos modelos elaborados, como o objetivo de obter previsões mais adequadas e modelagens mais precisas.

5.1 Considerações Pedagógicas

O papel da Educação Matemática é proporcionar que os alunos desenvolvam interesse na Matemática ao serem apresentados à sua verdadeira essência de forma desafiadora e instigante, ao mesmo tempo que apropriada às suas habilidades e competências. Que os estudantes de hoje dominem a alfabetização matemática e sejam os cidadãos de amanhã e apreciem o emprego da Matemática e sua importância sócio-cultural (ONUCHIC; ALLEVATO, 2011; ONUCHIC, 2012).

De acordo com a metodologia da aprendizagem baseada em problemas, é imprescindível que o estudante seja capaz de entender, analisar, problematizar e propor soluções para melhorar sua realidade e de sua comunidade a fim de se tornar um cidadão crítico e pró ativo. Porém, o ensino tradicional, especialmente o de Matemática, muitas vezes não enfatiza a procura pela compreensão dos problemas e situações vividas pelos alunos. Essa ausência de compromisso dos programas curriculares de Matemática perpetua o conceito em que o aluno é apenas um objeto do processo de ensinar, um fim para qualquer meio, e não sujeito do seu próprio percurso de aprendizagem.

“Os problemas e seus estudos é que determinavam que caminhos matemáticos, que conteúdos conhecidos ou por aprender, quais técnicas ou procedimentos matemáticos teriam de ser explorados e estudados, pelos

alunos, na verdade, instrumentos necessários para se aprender sobre o problema.” (MEYER; CALDEIRA; MALHEIROS, 2019)

A matemática deixa de ser um objeto que o professor ensina, mas um objeto que o aluno aprende. Com o desafio de se aprender uma matemática que tenha relevância e necessidade na vida dos alunos, as escolas e comunidades vê-se a importância de se aprender a questionar a realidade e fazer perguntas, avaliar de forma crítica os caminhos a serem tomados para a solução desejada. E a ausência de respostas certas, de forma contrária a certeza da matemática única e imutável proferida pela educação tradicional. Nesse sentido, aplicando a Modelagem Matemática no contexto educacional do aprendizado da matemática crítica os alunos têm a oportunidade de nomear um problema de seu contexto de vida e simplificá-lo à sua experiência e saber, para então adequá-lo às ferramentas matemáticas de sua compreensão e possibilitar que avaliem o desfecho encontrado.

Em (MEYER; LIMA, 2022) por exemplo, é explícito que o uso da Modelagem Matemática com sistemas de Equações de Diferenças e Equações Diferenciais para reproduzir os cenários da pandemia de Covid-19 assim como diversas epidemias causadas por agentes transmitidos por contato humano. Dessa forma, é possível simular as dinâmicas de intervenções para o controle das doenças como campanhas de vacinação, introdução de medicamentos ou lockdowns. Fica evidente que o ensino de técnicas matemáticas que auxiliam o entendimento de problemáticas reais é fundamental para o ensino de Matemática na Educação Básica (MEYER; STAHL, 2005), como, por exemplo, relatado em (ENGELBRECHT; BORBA; KAISER, 2023) sobre o uso de funções exponenciais para a compreensão de fenômenos epidemiológicos.

“Para isso, se faz necessário um ambiente próprio onde o foco central está na pesquisa. Os alunos serão os pesquisadores matemáticos, eles buscarão os problemas para pesquisarem, e esses problemas poderão vir de situações reais (de fato, os problemas devem vir dessas situações) Neste processo a curiosidade e o desafio servem de motivação para aprender matemática. Assim, é também necessário mudar a dinâmica de sala de aula.” (MEYER; CALDEIRA; MALHEIROS, 2019)

O processo de modelagem consiste em três passos essenciais, e se inicia com a formulação de um problema, um desafio em aberto, partindo para o estudo das técnicas e ferramentas que serão úteis para sua resolução, e, por último mas não menos importante, a avaliação matemática e social da solução encontrada. A modelagem matemática é, como diz (MEYER; CALDEIRA; MALHEIROS, 2019): Datada, dinâmica, dialógica e diversa.

No desenvolvimento desses trabalhos transdisciplinares é essencial a socialização da realidade de cada aluno, assim como o contexto escolar em que se situa a instituição e comunidade escolar. Após a elucidação das problemáticas como instrumento motivador, o educador pode instruir um trabalho de campo, tirando os alunos do espaço limitado da sala de aula e trazendo-os frente a frente com o problema a ser enfrentado, tanto para sensibilização da necessidade encontrada como para melhor análise da questão. Consequentemente, realizando simulações com hipóteses de simplificação a fim de adequar os objetos estudados à teoria matemática ao alcance do aluno, construindo um modelo

simplificado do problema em questão, pode-se implementar uma avaliação crítica do ponto de vista do aluno. Essa avaliação analisa não somente a validade da matemática resultante encontrada, mas também os resultados da situação-problema e a implicação de sua execução.

“Aprender e usar a Matemática deve fazer com que o aluno perceba, entre outras coisas, seu verdadeiro papel como cidadão e transformador social. Nesse sentido, precisamos aprender a encarar a Matemática de uma forma mais significativa, onde a interação com outras ciências traga uma melhor compreensão de cada uma delas, e ao mesmo tempo, a complementaridade de todas traga uma compreensão global. Assim, a Matemática transcende a ideia de uma ciência isolada, para uma ideia mais abrangente relacionando questões mais amplas e refletindo sobre diversas situações, fornecendo uma visão mais crítica e muito mais fortemente elaborada sobre a sobrevivência do nosso meio - e da nossa.”(CALDEIRA, 1998)

O educador matemático atual está direcionado ao ensino de técnicas matemáticas dispersas e sem finalidade objetiva, a não ser a pura repetição de processos e cálculos, que pouco contribuem para o desenvolvimento de uma visão crítica da realidade. O conteúdo aprendido deve ser ferramenta para sua inserção no projeto de conquista do conhecimento e desenvolvimento da perspectiva político-social de seu contexto.

“A universidade tem deixado muito a desejar na formação inicial docente, pois forma seus professores a qualquer custo para atender às demandas sociais que clamam por esses profissionais. O preço pago é o despreparo desses professores que, na grande maioria, quando colocados na sala de aula para exercer o papel que lhe foi designado, repetem velhas práticas, aquelas que aprenderam quando foram alunos, na Escola Básica.”(ONUCHIC; MORAIS, 2013)

É necessário que as licenciaturas passem por reestruturação de currículo em diversos cursos para melhor preparação de seus profissionais da educação. A aprendizagem de Equações Diferenciais no Ensino Superior tem se tornado superficial, concentrada na resolução de EDOs com métodos manuais e sem propósito final a não ser a própria solução. Diante disso, temos uma formação acrítica de educadores, que diverge do objetivo pedagógico de incentivar o estudo da educação baseada em problemas, que tem em primeiro plano a vivência de cada aluno e cada comunidade escolar. Como cientistas, professores e educadores matemáticos devemos nos unir e dedicarmos-nos a contribuir com o trabalho em sala de aula, alinhando nossas pesquisas no Ensino Superior às suas aplicações no Ensino Básico.

Referências

- AGENCY, E. M. *Dengvaxia (dengue tetravalent vaccine [live, attenuated]): An overview of Dengvaxia and why it is authorised in the EU*. [S.l.]: European Medicines Agency, 2022. Citado na página 22.
- AGUIAR, M.; ANAM, V.; BLYUSS, K. B.; ESTADILLA, C. D. S.; GUERRERO, B. V.; KNOPOFF, D.; KOOI, B. W.; SRIVASTAV, A. K.; STEINDORF, V.; STOLLENWERK, N. *Mathematical models for dengue fever epidemiology: A 10-year systematic review*. [S.l.]: Elsevier B.V., 2022. 65-92 p. Citado 3 vezes nas páginas 22, 37 e 45.
- AGUIAR, M.; STOLLENWERK, N. The impact of serotype cross-protection on vaccine trials: Denvax as a case study. *Vaccines*, MDPI AG, v. 8, p. 1–12, 12 2020. ISSN 2076393X. Nenhuma citação no texto.
- ALLEVATO, N. S. G.; ONUCHIC, L. R. *Ensinando matemática na sala de aula através da resolução de problemas*. 2009. 133-154 p. Disponível em: <http://tsg.icme11.org/document/get/453>. Nenhuma citação no texto.
- ALPHEY, L. Genetic control of mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, v. 59, p. 205–224, 1 2014. ISSN 00664170. Citado 4 vezes nas páginas 9, 31, 32 e 34.
- ANGGRIANI, N.; TASMAN, H.; NDII, M. Z.; SUPRIATNA, A. K.; SOEWONO, E.; SIREGAR, E. The effect of reinfection with the same serotype on dengue transmission dynamics. *Applied Mathematics and Computation*, Elsevier Inc., v. 349, p. 62–80, 5 2019. ISSN 00963003. Nenhuma citação no texto.
- BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A. W.; MOYES, C. L.; DRAKE, J. M.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; SANKOH, O.; MYERS, M. F.; GEORGE, D. B.; JAENISCH, T.; WINT, G. R. W.; SIMMONS, C. P.; SCOTT, T. W.; FARRAR, J. J.; HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 496, p. 504–507, 4 2013. ISSN 14764687. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 18.
- BIAN, G.; XU, Y.; LU, P.; XIE, Y.; XI, Z. The endosymbiotic bacterium wolbachia induces resistance to dengue virus in aedes aegypti. *PLoS Pathogens*, Public Library of Science, v. 6, p. 1–10, 2010. ISSN 15537374. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 32.
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. Aedes aegypti: histórico do controle no brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 16, p. 113–118, 4 2007. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 21.
- CALDEIRA, A. D. *Educação Matemática e Ambiental: Um contexto de mudança*, 1998. Citado na página 59.
- CARAGATA, E. P.; DONG, S.; DONG, Y.; SIMÕES, M. L.; TIKHE, C. V.; DIMOPOULOS, G. *Prospects and Pitfalls: Next-Generation Tools to Control Mosquito-Transmitted Disease*. [S.l.]: Annual Reviews Inc., 2020. 455-475 p. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 34.

- CIRINO, S.; SILVA, J. A. L. da. Modelo epidemiológico seir de transmissão dadengue em redes de populações acopladas. *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, v. 5, p. 55–64, 2004. Citado na página 45.
- DIEKMANN, O.; LUNEL, S. M. V.; GILS, S. A. van; WALTHER, H.-O. *Delay Equations: Functional-, Complex-, and Nonlinear Analysis*. [S.l.]: Springer-Verlag New York Inc., 1995. v. 110. ISBN 978-1-4612-8696-7. Nenhuma citação no texto.
- DIETZ, K. *Transmission and control of arbovirus diseases*. 1975. 104-123 p. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/265366109>>. Nenhuma citação no texto.
- DINIZ, M. M. C. de S. L.; HENRIQUES, A. D. da S.; LEANDRO, R. da S.; AGUIAR, D. L.; BESERRA, E. B. Resistance of aedes aegypti to temephos and adaptive disadvantages. *Revista de Saude Publica*, Universidade de Sao Paulo, v. 48, p. 775–782, 2014. ISSN 00348910. Citado na página 31.
- DORIGATTI, I.; MCCORMACK, C.; NEDJATI-GILANI, G.; FERGUSON, N. M. *Using Wolbachia for Dengue Control: Insights from Modelling*. [S.l.]: Elsevier Ltd, 2018. 102-113 p. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 34.
- EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical Models in Biology*. [S.l.]: SIAM, 2005. v. 46. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 55.
- ENGELBRECHT, J.; BORBA, M. C.; KAISER, G. Will we ever teach mathematics again in the way we used to before the pandemic? *ZDM - Mathematics Education*, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2023. ISSN 18639704. Citado na página 58.
- ESTEVA, L.; VARGAS, C. Coexistence of different serotypes of dengue virus. *Journal of Mathematical Biology*, v. 46, p. 31–47, 1 2003. ISSN 03036812. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 45.
- GARCIA, G. de A.; SYLVESTRE, G.; AGUIAR, R.; COSTA, G. B. da; MARTINS, A. J.; LIMA, J. B. P.; PETERSEN, M. T.; OLIVEIRA, R. L. de; SHADBOLT, M. F.; RAŠIĆ, G.; HOFFMANN, A. A.; VILLELA, D. A.; DIAS, F. B.; DONG, Y.; O'NEILL, S. L.; MOREIRA, L. A.; FREITAS, R. M. de. Matching the genetics of released and local aedes aegypti populations is critical to assure wolbachia invasion. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, Public Library of Science, v. 13, 2019. ISSN 19352735. Citado na página 36.
- GUZMAN, M. G.; GUBLER, D. J.; IZQUIERDO, A.; MARTINEZ, E.; HALSTEAD, S. B. Dengue infection. *Nature Reviews Disease Primers*, Nature Publishing Group, v. 2, 8 2016. ISSN 2056676X. Citado 4 vezes nas páginas 9, 20, 21 e 45.
- HALE, J. K.; LUNEL, S. M. V. *Introduction to Functional Differential Equations*. 1. ed. [S.l.]: Springer-Verlag New York Inc., 1993. v. 99. ISBN 978-1-4612-8741-4, 978-1-4612-4342-7. Citado na página 41.
- HALSTEAD, S. B. *Dengue virus-mosquito interactions*. 2008. 273-291 p. Citado na página 45.
- HALSTEAD, S. B.; KATZELNICK, L. C.; RUSSELL, P. K.; MARKOFF, L.; AGUIAR, M.; DANS, L. R.; DANS, A. L. *Ethics of a partially effective dengue vaccine: Lessons from the Philippines*. [S.l.]: Elsevier Ltd, 2020. 5572-5576 p. Citado na página 22.

HILGENBOECKER, K.; HAMMERSTEIN, P.; SCHLATTMANN, P.; TELSCHOW, A.; WERREN, J. H. How many species are infected with wolbachia? - a statistical analysis of current data. *FEMS Microbiology Letters*, v. 281, p. 215–220, 4 2008. ISSN 03781097. Citado na página 31.

HOFFMANN, A. A.; MONTGOMERY, B. L.; POPOVICI, J.; ITURBE-ORMAETXE, I.; JOHNSON, P. H.; MUZZI, F.; GREENFIELD, M.; DURKAN, M.; LEONG, Y. S.; DONG, Y.; COOK, H.; AXFORD, J.; CALLAHAN, A. G.; KENNY, N.; OMODEI, C.; MCGRAW, E. A.; RYAN, P. A.; RITCHIE, S. A.; TURELLI, M.; O'NEILL, S. L. Successful establishment of wolbachia in aedes populations to suppress dengue transmission. *Nature*, v. 476, p. 454–459, 8 2011. ISSN 00280836. Citado na página 31.

KYLE, J. L.; HARRIS, E. *Global spread and persistence of dengue*. 2008. 71-92 p. Citado 3 vezes nas páginas 18, 20 e 45.

LEITE, M. B.; BASSANEZI, R. Dengue: Modelos e simulações. *Revista de Biomatemática*, v. 1, p. 38–53, 1991. Nenhuma citação no texto.

MAIDANA, N. A.; JR, W. C. F. Estudo matemático da propagação de uma doença de transmissão indireta. *Biomatemática XII*, p. 157–174, 2002. ISSN 1679-365X. Nenhuma citação no texto.

MCMENIMAN, C. J.; LAVE, R. V.; CASS, B. N.; FONG, A. W. C.; SIDHU, M.; WANG, Y.-F.; O'NEILL, S. L. Stable introduction of a life-shortening wolbachia infection into the mosquito aedes aegypti. *Science*, v. 323, p. 141–144, 1 2009. ISSN 00368075. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 32.

MEYER, J. F. C. A.; CALDEIRA, A. D.; MALHEIROS, A. P. S. *Modelagem em Educação Matemática*. [S.l.]: Autêntica, 2019. ISBN 9788551306451. Citado na página 58.

MEYER, J. F. C. A.; LIMA, M. *Relevant Mathematical Modelling efforts for understanding CoViD-19 dynamics: an educational challenge*. 2022. Citado na página 58.

MEYER, J. F. C. A.; STAHL, N. S. P. *Aprendizagem Escolar e Qualidade de Vida via Modelagem Matemática e Simulações*. 2005. 137-146 p. Citado na página 58.

MOREIRA, L. A.; ITURBE-ORMAETXE, I.; JEFFERY, J. A.; LU, G.; PYKE, A. T.; HEDGES, L. M.; ROCHA, B. C.; HALL-MENDELIN, S.; DAY, A.; RIEGLER, M.; HUGO, L. E.; JOHNSON, K. N.; KAY, B. H.; MCGRAW, E. A.; HURK, A. F. van den; RYAN, P. A.; O'NEILL, S. L. A wolbachia symbiont in aedes aegypti limits infection with dengue, chikungunya, and plasmodium. *Cell*, Elsevier B.V., v. 139, p. 1268–1278, 12 2009. ISSN 00928674. Citado na página 32.

MURRAY, J. D. *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Third edition. [S.l.]: Springer, 2002. v. 17. Citado na página 26.

NDII, M. Z.; ALLINGHAM, D.; HICKSON, R. I.; GLASS, K. The effect of wolbachia on dengue dynamics in the presence of two serotypes of dengue: Symmetric and asymmetric epidemiological characteristics. *Epidemiology and Infection*, Cambridge University Press, v. 144, p. 2874–2882, 10 2016. ISSN 14694409. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 39.

NDII, M. Z.; HICKSON, R. I.; ALLINGHAM, D.; MERCER, G. N. Modelling the transmission dynamics of dengue in the presence of wolbachia. *Mathematical Biosciences*, Elsevier Inc., v. 262, p. 157–166, 4 2015. ISSN 18793134. Citado na página 39.

- ONUCHIC, L. de la R. *A Resolução de problemas na Educação Matemática: Onde estamos e para onde iremos?* 2012. Citado na página 57.
- ONUCHIC, L. de la R.; ALLEVATO, N. S. G. *Pesquisa em Resolução de Problemas: caminhos, avanços e novas perspectivas.* 2011. 73-98 p. Citado na página 57.
- ONUCHIC, L. de la R.; MORAIS, R. D. S. *Resolução de problemas na formação inicial de professores de Matemática.* 2013. 671-691 p. Citado na página 59.
- ONUCHIC, N. *Equações Diferenciais com Retardamento.* [S.l.]: Escola de Engenharia de São Carlos, 1971. Citado na página 41.
- PALHARES, K. M. *Modelagem, aproximação e simulações de um problema de controle de vetores de enfermidades: o Aedes aegypti,* 2019. Citado na página 31.
- PAULA, A.; WYSE, P.; GEMAQUE, A. O.; CHAMILCO, G. E. I. *Modelo Matemático da Transmissão de Dengue.* 2011. 153-162 p. Nenhuma citação no texto.
- RANSON, H.; BURHANI, J.; LUMJUAN, N.; BLACK, W. C. *Insecticide resistance in dengue vectors.* 2008. Disponível em: <<http://journal.tropika.net>>. Citado na página 31.
- RECKER, M.; VANNICE, K.; HOMBACH, J.; JIT, M.; SIMMONS, C. P. Assessing dengue vaccination impact: Model challenges and future directions. In: . [S.l.]: Elsevier Ltd, 2016. v. 34, p. 4461–4465. ISSN 18732518. Citado na página 22.
- SAKDANUPAPH, W.; MOORE, E. J. A delay differential equation model for dengue fever transmission in selected countries of south-east asia. In: . [S.l.: s.n.], 2009. v. 1148 2, p. 816–819. ISBN 9780735406858. ISSN 0094243X. Citado na página 41.
- SOWILEM, M. M.; KAMAL, H. A.; KHATER, E. I. *Life table characteristics of Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) from Saudi Arabia.* 2013. 301-314 p. Citado na página 45.
- STEINDORF, V.; OLIVA, S.; WU, J.; AGUIAR, M. Effect of general cross-immunity protection and antibody-dependent enhancement in dengue dynamics. *Computational and Mathematical Methods*, Hindawi Limited, v. 2022, p. 1–22, 2 2022. Nenhuma citação no texto.
- SUPRIATNA, A. K.; ANGGRIANI, N. System dynamics model of wolbachia infection in dengue transmission. In: . [S.l.: s.n.], 2012. v. 50, p. 12–18. ISSN 18777058. Nenhuma citação no texto.
- THOMAS, S. J.; ENDY, T. P. *Critical issues in dengue vaccine development.* 2011. 442-450 p. Citado na página 22.
- VILLAR, L.; DAYAN, G. H.; ARREDONDO-GARCÍA, J. L.; RIVERA, D. M.; CUNHA, R.; DESEDA, C.; REYNALES, H.; COSTA, M. S.; MORALES-RAMÍREZ, J. O.; CARRASQUILLA, G.; REY, L. C.; DIETZE, R.; LUZ, K.; RIVAS, E.; MONTROYA, M. C. M.; SUPELANO, M. C.; ZAMBRANO, B.; LANGEVIN, E.; BOAZ, M.; TORNIEPORTH, N.; SAVILLE, M.; NORIEGA, F. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in latin america. *New England Journal of Medicine*, Massachusetts Medical Society, v. 372, p. 113–123, 1 2015. ISSN 0028-4793. Citado na página 22.

- WALKER, T.; JOHNSON, P. H.; MOREIRA, L. A.; ITURBE-ORMAETXE, I.; FRENTIU, F. D.; MCMENIMAN, C. J.; LEONG, Y. S.; DONG, Y.; AXFORD, J.; KRIESNER, P.; LLOYD, A. L.; RITCHIE, S. A.; O'NEILL, S. L.; HOFFMANN, A. A. The wmel wolbachia strain blocks dengue and invades caged aedes aegypti populations. *Nature*, v. 476, p. 450–455, 8 2011. ISSN 00280836. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 34.
- WEARING, H. J.; ROHANI, P. *Ecological and immunological determinants of dengue epidemics*. 2006. Disponível em: <www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0602960103>. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 45.
- WEBSTER, D. P.; FARRAR, J.; ROWLAND-JONES, S. *Progress towards a dengue vaccine*. [S.l.]: Lancet Publishing Group, 2009. 678-687 p. Citado na página 21.
- WILDER-SMITH, A. Dengue vaccine development: status and future. *Bundesgesundheitsbl*, v. 63, p. 40–44, 11 2019. Citado na página 22.
- WILDER-SMITH, A.; OOI, E. E.; VASUDEVAN, S. G.; GUBLER, D. J. Update on dengue: Epidemiology, virus evolution, antiviral drugs, and vaccine development. *Current Infectious Disease Reports*, Current Medicine Group LLC 1, v. 12, p. 157–164, 2010. ISSN 15343146. Nenhuma citação no texto.
- WMP. *How our method compares: Comparing our method side-by-side with other techniques*. 2022. Disponível em: <<https://www.worldmosquitoprogram.org/en/learn/how-our-method-compares>>. Citado na página 36.
- WU, C.; WONG, P. J. Dengue transmission: mathematical model with discrete time delays and estimation of the reproduction number. *Journal of Biological Dynamics*, Taylor and Francis Ltd., v. 13, p. 1–25, 1 2019. ISSN 17513766. Citado na página 41.

Apêndices

APÊNDICE A – Códigos

A.1 Modelos com EDO

Os códigos abaixo são referentes aos modelos do [Capítulo 2](#) utilizando os parâmetros da [Tabela 5](#) que resultaram nos resultados obtidos nos gráficos na [seção 4.1](#).

Código-fonte 1 – Modelo básico com sazonalidade

```

1 \[Lambda]h=0.01;
2 \[Mu]h=1/28000.0 ;
3 \[Mu]d=0.0044;
4 \[Beta]vh=0.75;
5 \[Rho]h=1/5.0;
6 \[Delta]=1/7.0;
7 \[Omega]=1/365.0;
8 Kh=50000.0;
9
10 \[Beta]hv = 0.375;
11 \[Lambda]m = 0.15;
12 \[Mu]m = 1/15.0;
13 \[Rho]m = 1/5.0;
14 Km = 15000.0;
15 \[Theta] = (2*Pi)/365;
16
17 VetorN=verN[t_] :=S[t]+e[t]+i[t]+R[t];
18 VetorM=verM[t_] :=Ms[t]+Me[t]+Mp[t];
19
20 equationS=S'[t]==-(\[Beta]vh/verN[t])*S[t]*Mp[t]+\[Omega]*R[t]+\[Lambda]h
    *verN[t]*(1-(verN[t]/Kh))-\[Mu]h*S[t];
21 equationE=e'[t]==(\[Beta]vh/verN[t])*S[t]*Mp[t]-\[Rho]h*e[t]-\[Mu]h*e[t];
22 equationI=i'[t]==\[Rho]h*e[t]-(\[Delta]+\[Mu]d)*i[t]-\[Mu]h*i[t];
23 equationR=R'[t]==\[Delta]*i[t]-\[Omega]*R[t]-\[Mu]h*R[t]
24 equationM=M'[t]==\[Mu]d*i[t]+\[Mu]h*verN[t];
25 equationMs=Ms'[t]==-(\[Beta]hv/verN[t])*Ms[t]*i[t]+\[Lambda]m*(2+Cos\[
    Theta]*t)*verM[t]*(1-(verM[t]/Km))-\[Mu]m*Ms[t];
26 equationMe=Me'[t]==(\[Beta]hv/verN[t])*Ms[t]*i[t]-\[Rho]m*Me[t]-\[Mu]m*Me[

```

```

t];
27 equationMp=Mp'[t]==\[Rho]m*Me[t]-\[Mu]m*Mp[t];
28
29 ivalS={S[0]==30000.0000,e[0]==0.0000,i[0]==0.0000,R[0]==0.0000,M
      [0]==0.0000,Ms[0]==10000.0000,Me[0]==0.0000,Mp[0]==1.0000};
30
31 solution=NDSolve[{equationS,equationE,equationI,equationR,equationM,
      equationMs,equationMe,equationMp, ivalS},{S,e,i,R,M,Ms,Me,Mp},{t
      ,50000.0}];
32 solutionS=First[S /. solution];
33 solutionE=First[e /. solution];
34 solutionI=First[i /. solution];
35 solutionR=First[R /. solution];
36 solutionM=First[M /. solution];
37 solutionMs=First[Ms /. solution];
38 solutionMe=First[Me /. solution];
39 solutionMp=First[Mp /. solution];

```

Código-fonte 2 – Modelo com *Wolbachia*

```

1 \[Lambda]h=0.01;
2 \[Mu]h=1/28000.0;
3 \[Mu]d=0.0044;
4 \[Beta]vh=0.75;
5 \[Rho]h=1/5.0;
6 \[Delta]=1/7.0;
7 \[Omega]=1/365.0;
8 Kh=50000.0;
9 \[Beta]hv=0.375;
10 \[Lambda]m=0.15;
11 \[Mu]m=1/15.0;
12 \[Rho]m=1/5.0;
13 Km=15000.0;
14 \[Theta]=(2*Pi)/365;
15 \[Gamma]=0.5;
16 \[Mu]mw=1/8.0;
17
18 VetorN=verN[t_]:=S[t]+e[t]+i[t]+R[t];
19 VetorM=verM[t_]:=Ms[t]+Me[t]+Mp[t];
20 VetorMw=verMw[t_]:=Mws[t]+Mwe[t]+Mwp[t];

```

```

21 VetorMt=verMt[t_] := Ms[t] + Me[t] + Mp[t] + Mws[t] + Mwe[t] + Mwp[t];
22
23 rw[t_] := Which[1499 < t < 1501, 1, True, 0.0];
24
25 equationS=S'[t]==-(\ [Beta] vh/verN[t]) * S[t] * Mp[t] - (\ [Gamma] * \ [Beta] vh/verN
      [t]) * S[t] * Mwp[t] + \ [Omega] * R[t] + \ [Lambda] h * verN[t] * (1 - (verN[t] / Kh)) - \ [
      Mu] h * S[t];
26 equationE=e'[t]==(\ [Beta] vh/verN[t]) * S[t] * Mp[t] + (\ [Gamma] * \ [Beta] vh/verN[
      t]) * S[t] * Mwp[t] - \ [Rho] h * e[t] - \ [Mu] h * e[t];
27 equationI=i'[t]==\ [Rho] h * e[t] - \ [Delta] * i[t] - \ [Mu] d * i[t] - \ [Mu] h * i[t];
28 equationR=R'[t]==\ [Delta] * i[t] - \ [Omega] * R[t] - \ [Mu] h * R[t];
29 equationMs=Ms'[t]==-(\ [Beta] hv/verN[t]) * Ms[t] * i[t] + (\ [Lambda] m/2) * (2 + Cos
      \ [Theta] * t) * (verMt[t]) * (1 - ((verMt[t]) / Km)) - \ [Mu] m * Ms[t];
30 equationMe=Me'[t]==(\ [Beta] hv/verN[t]) * Ms[t] * i[t] - \ [Rho] m * Me[t] - \ [Mu] m * Me
      [t];
31 equationMp=Mp'[t]==\ [Rho] m * Me[t] - \ [Mu] m * Mp[t];
32 equationMws=Mws'[t]==-(\ [Beta] hv/verN[t]) * Mws[t] * i[t] + rw[t] + (\ [Lambda] m
      /2) * (2 + Cos \ [Theta] * t) * (verMw[t] * verM[t]) * (1/verMt[t]) - 1.1 * \ [Mu] m * Mws
      [t];
33 equationMwe=Mwe'[t]==(\ [Beta] hv/verN[t]) * Mws[t] * i[t] - \ [Rho] m * Mwe[t
      ] - 1.1 * \ [Mu] m * Mwe[t];
34 equationMwp=Mwp'[t]==\ [Rho] m * Mwe[t] - 1.1 * \ [Mu] m * Mwp[t];
35
36 ivalS={S[0]==30000.0, e[0]==0.0, i[0]==0.0, R[0]==0.0, Ms[0]==10000.0, Me
      [0]==0.0, Mp[0]==1.0, Mws[0]==0.0, Mwe[0]==0.0, Mwp[0]==0.0};
37
38 s=NDSolve[{equationS, equationE, equationI, equationR, equationMs, equationMe,
      equationMp, equationMws, equationMwe, equationMwp, ivalS}, {S, e, i, R, Ms, Me,
      Mp, Mws, Mwe, Mwp}, {t, 10000.0}];
39
40 solutionS = First[S /. s];
41 solutionE = First[e /. s];
42 solutionI = First[i /. s];
43 solutionR = First[R /. s];
44 solutionMs = First[Ms /. s];
45 solutionMe = First[Me /. s];
46 solutionMp = First[Mp /. s];
47 solutionMws = First[Mws /. s];
48 solutionMwe = First[Mwe /. s];

```

```
49 solutionMwp = First[Mwp /. s];
```

Código-fonte 3 – Modelo com dois sorotipos

```

1 \[Lambda]h=0.01;
2 \[Mu]h=1/30000.0;
3 \[Mu]d=0.0044;
4 \[Beta]vh1=0.75;
5 \[Beta]vh2=0.75;
6 \[Delta]1=1/7.0;
7 \[Delta]2=1/7.0;
8 Kh=50000.0;
9 \[Beta]hv1=0.375;
10 \[Beta]hv2=0.375;
11 \[Lambda]m=0.15;
12 \[Mu]m=1/15.0;
13 Km=15000.0;
14 \[Theta]=(2*Pi)/365;
15 \[Omega]1=1/30.0;
16 \[Omega]2=1/730;
17 \[Alpha]=0.3;
18 \[Eta]=0.5;
19
20 VetorN=verN[t_]:=S[t]+i1[t]+i2[t]+S1[t]+S2[t]+i12[t]+i21[t]+R1[t]+R2[t]+R
   [t];
21 VetorM=verM[t_]:=Ms[t]+Mp1[t]+Mp2[t];
22
23 equationS=S'[t]==-(\[Beta]vh1/verN[t])*S[t]*Mp1[t]-(\[Beta]hv2/verN[t])*S
   [t]*Mp2[t]+\[Lambda]h*verN[t]*(1-(verN[t]/Kh))-\[Mu]h*S[t]+\[Omega]2*R
   [t];
24 equationI1=i1'[t]==(\[Beta]vh1/verN[t])*S[t]*Mp1[t]-\[Delta]1*i1[t]-\[Mu]
   h*i1[t];
25 equationI2=i2'[t]==(\[Beta]vh2/verN[t])*S[t]*Mp2[t]-\[Delta]1*i2[t]-\[Mu]
   h*i2[t];
26 equationR1=R1'[t]==\[Delta]1*i1[t]-\[Omega]1*R1[t]-\[Mu]h*R1[t];
27 equationR2=R2'[t]==\[Delta]1*i2[t]-\[Omega]1*R2[t]-\[Mu]h*R2[t];
28 equationS1=S1'[t]==-(\[Alpha]*\[Beta]vh1/verN[t])*S1[t]*Mp1[t]+\[Omega]1*
   R2[t]-\[Mu]h*S1[t];
29 equationS2=S2'[t]==-(\[Alpha]*\[Beta]vh2/verN[t])*S2[t]*Mp2[t]+\[Omega]1*
   R1[t]-\[Mu]h*S2[t];

```

```

30 equationI12=i12'[t]==(\[Alpha]*\[Beta]vh2/verN[t])*S2[t]*Mp2[t]-\[Delta
    ]2*i12[t]-\[Mu]d*i12[t]-\[Mu]h*i12[t];
31 equationI21=i21'[t]==(\[Alpha]*\[Beta]vh1/verN[t])*S1[t]*Mp1[t]-\[Delta
    ]2*i21[t]-\[Mu]d*i21[t]-\[Mu]h*i21[t];
32 equationR=R'[t]==\[Delta]2*i12[t]+\[Delta]2*i21[t]-\[Mu]h*
33 R[t]-\[Omega]2*R[t];
34 equationMs=Ms'[t]==-(\[Beta]hv1/verN[t])*(i1[t]+\[Eta]*i21[t])+(\[Beta]
    hv2/verN[t])*(i2[t]+\[Eta]*i12[t])*Ms[t]+\[Lambda]m*(2+Cos\[Theta]*t
    )*(verM[t])*(1-((verM[t])/Km))-\[Mu]m*Ms[t];
35 equationMp1=Mp1'[t]==(\[Beta]hv1/verN[t])*(i1[t]+\[Eta]*i21[t])*Ms[t]-\[
    Mu]m*Mp1[t];
36 equationMp2=Mp2'[t]==(\[Beta]hv2/verN[t])*(i2[t]+\[Eta]*i12[t])*Ms[t]-\[
    Mu]m*Mp2[t];
37
38 ivalS={S[0]==30000.0,i1[0]==0.0,i2[0]==0.0,S1[0]==0.0,S2[0]==0.0,i12
    [0]==0.0,i21[0]==0.0,R1[0]==0.0,R2[0]==0.0,R[0]==0.0,Ms[0]==10000.0,
    Mp1[0]==1.0,Mp2[0]==1.0};
39
40 s=NDSolve[{equationS,equationI1,equationI2,equationS1,equationS2,
    equationI12,equationI21,equationR1,equationR2,equationR,equationMs,
    equationMp1,equationMp2,ivalS},{S,i1,i2,i12,i21,S1,S2,R1,R2,R,Ms,Mp1,
    Mp2},{t,50000.0}];
41
42 solutionS = First[S /. s];
43 solutionI1 = First[i1 /. s];
44 solutionI2 = First[i2 /. s];
45 solutionS1 = First[S1 /. s];
46 solutionS2 = First[S2 /. s];
47 solutionI12 = First[i12 /. s];
48 solutionI21 = First[i21 /. s];
49 solutionR1 = First[R1 /. s];
50 solutionR2 = First[R2 /. s];
51 solutionR = First[R /. s];
52 solutionMs = First[Ms /. s];
53 solutionMp1 = First[Mp1 /. s];
54 solutionMp2 = First[Mp2 /. s];

```

A.2 Modelos com EDR

Os algoritmos abaixo são referentes aos modelos do [Capítulo 3](#) utilizando os parâmetros da [Tabela 5](#) que resultaram nos resultados obtidos nos gráficos na [seção 4.2](#).

Código-fonte 4 – Modelo com sazonalidade e retardo

```

1 \[Lambda]h=0.01;
2 \[Mu]h=1/30000.0;
3 \[Mu]d=0.0044;
4 \[Beta]vh=0.75;
5 \[Tau]1=5.0;
6 \[Delta]=1/7.0;
7 \[Omega]=1/365;
8 Kh=50000.0;
9 \[Beta]hv=0.375;
10 \[Lambda]m=0.15;
11 \[Mu]m=1/15.0;
12 \[Tau]2=5.0;
13 Km=15000.0;
14 \[Theta]=(2*Pi)/365;
15
16 VetorP=verN[t_] := S[t] + i[t] + R[t];
17 VetorQ=verM[t_] := Ms[t] + Mp[t];
18
19 equationS=S'[t]==-(\[Beta]vh/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp[t-\[Tau]1]+\[Omega]
    *R[t]+\[Lambda]h*verN[t]*(1-(verN[t]/Kh))-\[Mu]h*S[t];
20 equationI=i'[t]==(\[Beta]vh/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp[t-\[Tau]1]-\[Delta]
    *i[t]-\[Mu]d*i[t]-\[Mu]h*i[t];
21 equationR=R'[t]==\[Delta]*i[t]-\[Omega]*R[t]-\[Mu]h*R[t];
22 equationMs=Ms'[t]==-(\[Beta]hv/verN[t])*Ms[t-\[Tau]2]*i[t]-\[Tau]2+\[
    Lambda]m*(2+Cos\[Theta]*t)*verM[t]*(1-(verM[t]/Km))-\[Mu]m*Ms[t];
23 equationMp=Mp'[t]==(\[Beta]hv/verN[t])*Ms[t-\[Tau]2]*i[t-\[Tau]2]-\[Mu]m*
    Mp[t];
24
25 ival={S[0]==30000.0000,i[0]==0.0000,R[0]==0.0000,Ms[0]==10000.0000,Mp
    [0]==1.0000};
26
27 solution=NDSolve[{equationS,equationI,equationR,equationMs,equationMp,
    ival},{S,i,R,Ms,Mp},{t,50000.0}];

```

```

28
29 solutionS=First[S /. solution];
30 solutionI=First[i /. solution];
31 solutionR=First[R /. solution];
32 solutionMs=First[Ms /. solution];
33 solutionMp=First[Mp /. solution];

```

Código-fonte 5 – Modelo com *Wolbachia* e retardo

```

1 \[Lambda]h=0.01;
2 \[Mu]h=1/28000.0;
3 \[Mu]d=0.0044;
4 \[Beta]vh=0.75;
5 \[Tau]1=5.0;
6 \[Delta]=1/7.0;
7 \[Omega]=1/365.0;
8 Kh=50000.0;
9 \[Beta]hv=0.375;
10 \[Lambda]m=0.15;
11 \[Mu]m=1/15.0;
12 \[Tau]2=5.0;
13 Km =15000.0;
14 \[Theta]=(2*Pi)/365;
15 \[Gamma]=0.5;
16 \[Mu]mw=1/8.0;
17
18 VetorN=verN[t_]:=S[t]+i[t]+R[t];
19 VetorM=verM[t_]:=Ms[t]+Mp[t];
20 VetorMw=verMw[t_]:=Mws[t]+Mwp[t];
21 VetorMt=verMt[t_]:=Ms[t]+Mp[t]+Mws[t]+Mwp[t];
22
23 rw[t_]:=Which[1499 < t < 1501, 1, True, 0.0];
24
25 equationS=S'[t]==-(\[Beta]vh/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp[t-\[Tau]1]-(\[Gamma]
    )*\[Beta]vh/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mwp[t-\[Tau]1]+\[Omega]*R[t]+\[
    Lambda]h*verN[t]*(1-(verN[t]/Kh))-\[Mu]h*S[t];
26 equationI=i'[t]==(\[Beta]vh/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp[t-\[Tau]1]+(\[Gamma]
    )*\[Beta]vh/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mwp[t-\[Tau]1]-\[Delta]*i[t]-\[Mu]d*
    i[t]-\[Mu]h*i[t];
27 equationR=R'[t]==\[Delta]*i[t]-\[Omega]*R[t]-\[Mu]h*R[t];

```

```

28 equationMs=Ms'[t]==-(\[Beta]hv/verN[t])*Ms[t-\[Tau]2]*i[t-\[Tau]2]+(\[
    Lambda]m/2)*(2+Cos\[Theta]*t)*(verMt[t])*(1-((verMt[t])/Km))-\[Mu]m*
    Ms[t];
29 equationMp=Mp'[t]==(\[Beta]hv/verN[t])*Ms[t-\[Tau]2]*i[t-\[Tau]2]-\[Mu]m*
    Mp[t];
30 equationMws=Mws'[t]==-(\[Beta]hv/verN[t])*Mws[t-\[Tau]2]*i[t-\[Tau]2]+rw[
    t]+(\[Lambda]m/2)*(2+Cos\[Theta]*t)*(verMw[t]*verM[t])*(1/verMt[t])
    -1.1*\[Mu]m*Mws[t];
31 equationMwp=Mwp'[t]==(\[Beta]hv/verN[t])*Mws[t-\[Tau]2]*i[t-\[Tau]
    ]2]-1.1*\[Mu]m*Mwp[t];
32
33 ivalS={S[0]==30000.0,i[0]==0.0,R[0]==0.0,Ms[0]==10000.0,Mp[0]==1.0,Mws
    [0]==0.0,Mwp[0]==0.0};
34
35 s=NDSolve[{equationS,equationI,equationR,equationMs,equationMp,
    equationMws,equationMwp,ivalS},{S,i,R,Ms,Mp,Mws,Mwp},{t,10000.0}];
36
37 solutionS = First[S /. s];
38 solutionI = First[i /. s];
39 solutionR = First[R /. s];
40 solutionMs = First[Ms /. s];
41 solutionMp = First[Mp /. s];
42 solutionMws = First[Mws /. s];
43 solutionMwp = First[Mwp /. s];

```

Código-fonte 6 – Modelo com dois sorotipos e retardo

```

1 \[Lambda]h=0.01;
2 \[Mu]h=1/30000.0;
3 \[Mu]d=0.0044;
4 \[Beta]vh1=0.75;
5 \[Beta]vh2=0.75;
6 \[Delta]1=1/7.0;
7 \[Delta]2=1/7.0;
8 Kh=50000.0;
9 \[Beta]hv1=0.375;
10 \[Beta]hv2=0.375;
11 \[Lambda]m=0.15;
12 \[Mu]m=1/15.0;
13 Km=15000.0;

```

```

14 \[Theta]=(2*Pi)/365;
15 \[Omega]1=1/30.0;
16 \[Omega]2=1/730;
17 \[Alpha]=0.3;
18 \[Tau]1=5.0;
19 \[Tau]2=5.0;
20 \[Eta]=0.5;
21
22 VetorN=verN[t_]:=S[t]+i1[t]+i2[t]+S1[t]+S2[t]+i12[t]+i21[t]+R1[t]+R2[t]+R
    [t];
23 VetorM=verM[t_]:=Ms[t]+Mp1[t]+Mp2[t];
24
25 equationS=S'[t]==-(\[Beta]vh1/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp1[t-\[Tau]1]-(\[
    Beta]hv2/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp2[t-\[Tau]1]+\[Lambda]h*verN[t]*(1-(
    verN[t]/Kh))-\[Mu]h*S[t]+\[Omega]2*R[t];
26 equationI1=i1'[t]==(\[Beta]vh1/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp1[t-\[Tau]1]-\[
    Delta]1*i1[t]-\[Mu]h*i1[t];
27 equationI2=i2'[t]==(\[Beta]vh2/verN[t])*S[t-\[Tau]1]*Mp2[t-\[Tau]1]-\[
    Delta]1*i2[t]-\[Mu]h*i2[t];
28 equationR1=R1'[t]==\[Delta]1*i1[t]-\[Omega]1*R1[t]-\[Mu]h*R1[t];
29 equationR2=R2'[t]==\[Delta]1*i2[t]-\[Omega]1*R2[t]-\[Mu]h*R2[t];
30 equationS1=S1'[t]==-(\[Alpha]*\[Beta]vh1/verN[t])*S1[t-\[Tau]1]*Mp1[t-\[
    Tau]1]+\[Omega]1*R2[t]-\[Mu]h*S1[t];
31 equationS2=S2'[t]==-(\[Alpha]*\[Beta]vh2/verN[t])*S2[t-\[Tau]1]*Mp2[t-\[
    Tau]1]+\[Omega]1*R1[t]-\[Mu]h*S2[t];
32 equationI12=i12'[t]==(\[Alpha]*\[Beta]vh2/verN[t])*S2[t-\[Tau]1]*Mp2[t-\[
    Tau]1]-\[Delta]2*i12[t]-\[Mu]d*i12[t]-\[Mu]h*i12[t];
33 equationI21=i21'[t]==(\[Alpha]*\[Beta]vh1/verN[t])*S1[t-\[Tau]1]*Mp1[t-\[
    Tau]1]-\[Delta]2*i21[t]-\[Mu]d*i21[t]-\[Mu]h*i21[t];
34 equationR=R'[t]==\[Delta]2*i12[t]+\[Delta]2*i21[t]-\[Mu]h*
35 R[t]-\[Omega]2*R[t];
36 equationMs=Ms'[t]==-(\[Beta]hv1/verN[t])*(i1[t-\[Tau]2]+\[Eta]*i21[t-\[
    Tau]2))+(\[Beta]hv2/verN[t])*(i2[t-\[Tau]2]+\[Eta]*i12[t-\[Tau]2))*Ms
    [t-\[Tau]2]+\[Lambda]m*(2+Cos\[Theta]*t)*(verM[t])*(1-((verM[t])/Km)
    )-\[Mu]m*Ms[t];
37 equationMp1=Mp1'[t]==(\[Beta]hv1/verN[t])*(i1[t-\[Tau]2]+\[Eta]*i21[t-\[
    Tau]2])*Ms[t-\[Tau]2]-\[Mu]m*Mp1[t];
38 equationMp2=Mp2'[t]==(\[Beta]hv2/verN[t])*(i2[t-\[Tau]2]+\[Eta]*i12[t-\[
    Tau]2])*Ms[t]-\[Mu]m*Mp2[t];

```

```
39
40 ivalS={S[0]==30000.0,i1[0]==0.0,i2[0]==0.0,S1[0]==0.0,S2[0]==0.0,i12
    [0]==0.0,i21[0]==0.0,R1[0]==0.0,R2[0]==0.0,R[0]==0.0,Ms[0]==10000.0,
    Mp1[0]==1.0,Mp2[0]==1.0};
41
42 s=NDSolve[{equationS,equationI1,equationI2,equationS1,equationS2,
    equationI12,equationI21,equationR1,equationR2,equationR,equationMs,
    equationMp1,equationMp2,ivalS},{S,i1,i2,i12,i21,S1,S2,R1,R2,R,Ms,Mp1,
    Mp2},{t,50000.0}];
43
44 solutionS = First[S /. s];
45 solutionI1 = First[i1 /. s];
46 solutionI2 = First[i2 /. s];
47 solutionS1 = First[S1 /. s];
48 solutionS2 = First[S2 /. s];
49 solutionI12 = First[i12 /. s];
50 solutionI21 = First[i21 /. s];
51 solutionR1 = First[R1 /. s];
52 solutionR2 = First[R2 /. s];
53 solutionR = First[R /. s];
54 solutionMs = First[Ms /. s];
55 solutionMp1 = First[Mp1 /. s];
56 solutionMp2 = First[Mp2 /. s];
```