



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Rejane Cristina Dorn

Análise da Dinâmica de Dengue através do número de reprodutibilidade com base em dados epidemiológicos

Salvador

2016

Rejane Cristina Dorn

Análise da Dinâmica de Dengue através do número de reprodutibilidade com base em dados epidemiológicos

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Física.

Orientador: Dra. Suani Tavares Rubim de Pinho.

Salvador

2016

Rejane Cristina Dorn

Análise da Dinâmica de Dengue através do número de reprodutibilidade com base em dados epidemiológicos

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Física.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Suani Rubim Tavares de Pinho

Profa. Dra. Flora Souza Bacelar

Profa. Dra. Cláudia Codeço

Profa. Dra. Maria da Glória Teixeira

Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

Dedico essa tese
à minha filha
Luísa

Agradecimentos

Aos meus pais, Renato e Júlia, pela dedicação, carinho, amor e apoio ao longo da minha vida. Mesmo longe, vocês sempre tiveram presentes.

Ao meu marido, Diego, pelo amor, incentivo, companheirismo, compreensão e por ter sempre ficado ao meu lado.

A minha irmã Roberta, pelo carinho, amizade e apoio nos momentos difíceis.

A minha orientadora, Dra Suani Tavares Rubim de Pinho, pela dedicação, disponibilidade, incentivo, paciência, ensinamentos e a confiança a mim depositada durante a realização deste trabalho.

Aos meus sogros, Stuecé e Jucília, pelo apoio em ficar com minha filha quando estava sobrecarregada, por sua compreensão e incentivo.

Aos professores do Instituto de Física pela participação em minha formação profissional. A Dra Lourdes Esteva, por sua disponibilidade e importantes sugestões no modelo de dengue com mais de um sorotipo.

A Leonardo Bacelar Lima Santos pela colaboração com os dados de mobilidade urbana e por me auxiliar na parte computacional.

A Luciana Cardim, pela colaboração com as séries temporais de epidemias de dengue de capitais brasileiras.

A Dra Claudia Codeço pela colaboração com os dados de temperatura para o Rio de Janeiro e pela oportunidade em participar do pronex.

Aos funcionários da pós graduação em Física, em especial à Marli, pela colaboração e apoio.

A todos os que me ajudaram na realização desta tese, de forma direta ou indireta.

Resumo

O número de reprodutibilidade basal, R_0 , é um importante parâmetro relacionado à medida de ocorrência de uma epidemia e à intensidade de transmissão de uma infecção, definido como o número médio de novos casos secundários produzidos por um único indivíduo infectado em uma população totalmente suscetível. Nesse trabalho, fazemos uma relação entre R_0 de séries temporais dos casos reais de dengue em várias áreas da cidade do Rio de Janeiro no ano de 2002 (a cidade é dividida em dez áreas) e fatores como IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) e mobilidade urbana, tendo obtido uma correlação entre R_0 e mobilidade, ao contrário do que acontece com incidência e IDH. O número de reprodutibilidade basal foi obtido do método utilizado por Pinho et. al (Phil. Trans. R. Soc. A 368, 2010) para a propagação de dengue para um sorotipo, que estabelece uma relação entre R_0 e a força de infecção (obtida a partir dos dados reais) para um modelo de propagação da dengue. Além disso, estimamos a evolução temporal do número efetivo de reprodutibilidade $R(t)$ para a cidade do Rio de Janeiro e algumas capitais brasileiras nas epidemias de dengue ocorridas em 2002 e 2007-2008, sinalizando a importância de $R(t)$ como uma medida que detecta a ressurgência da epidemia em algumas capitais (em 2003 no Rio de Janeiro). Encontramos uma forte relação entre $R(t)$ e fatores climáticos (pluviosidade e temperatura para Rio de Janeiro, Salvador, Palmas e Goiânia; umidade para Natal). Finalmente, reformulamos um modelo de equações diferenciais generalizado para até quatro sorotipos usando dados reais de epidemias de duas cidades das Américas, calculando o valor de R_0 e o parâmetro de coexistência de sorotipos para esses dados, assim como a evolução temporal de $R(t)$ para cada sorotipo.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue; Equações Diferenciais; Sorotipos.

Abstract

The number of baseline reproducibility R_0 is an important parameter related to the extent of an epidemic occurrence and the intensity of transmission of an infection, defined as the average number of new secondary cases produced by a single infected individual in a fully susceptible population. In this work, we make a relation between R_0 of time series of real cases of dengue in several areas of the city of Rio de Janeiro (the city is divided into ten areas) in the year of 2002 and factors such as HDI (Human Development Index) and urban mobility, having obtained a correlation between R_0 and mobility, in contrast to incidence and HDI. The number of basal reproducibility was obtained from the method used by Pinho et. Al (Phil. Trans. R. Soc. A 368, 2010) for the propagation of dengue to a serotype, which establishes a relationship between R_0 and the infection force (obtained from the actual data) for a model of dengue spread. In addition, we estimated the temporal evolution of the effective number of reproducibility $R(t)$ for the city of Rio de Janeiro and some Brazilian capitals in the dengue epidemics occurred in 2002 and 2007-2008, signaling the importance of $R(t)$ as a measure that detects the resurgence of the epidemic in some capitals (in Rio de Janeiro in 2003). We found a strong relation between $R(t)$ and climatic factors (rainfall and temperature for Rio de Janeiro, Salvador, Palmas e Goiânia; humidity for Natal. Finally, we reformulated a generalized differential equations model for up to four serotypes using real epidemic data from two cities in the Americas, calculating the value of R_0 and the parameter of Coexistence of serotypes for these data, as well as the time evolution of $R(t)$ for each serotype.

KEYWORDS: Dengue; Differential equations; Serotypes.

Conteúdo

1	Introdução	1
1.1	Aspectos Históricos	2
1.1.1	Dengue nas Américas	4
1.1.2	Dengue no Brasil	6
1.2	Epidemiologia da Dengue	7
1.2.1	Dinâmica da Transmissão da Dengue	7
1.2.2	Controle do vetor <i>Aedes Aegypti</i>	9
1.3	Modelagem matemática de epidemias	10
1.3.1	Modelagem matemática de epidemias de dengue	14
2	Análise espacial da dengue na cidade do Rio de Janeiro através do número de reprodutibilidade basal	30
2.1	Introdução	31
2.2	Materiais e Métodos	33
2.2.1	Regiões do Rio de Janeiro	33
2.2.2	Número de reprodutibilidade basal	37
2.3	Resultados	38
2.4	Discussão	42
3	Número de reprodutibilidade efetivo para cidades do Brasil	58
3.1	Introdução	59
3.2	Revisão da literatura	61
3.3	Materiais e Métodos	63
3.3.1	Fonte de Dados	63
3.3.2	Cálculo do número efetivo de reprodutibilidade	64

3.4	Resultados	65
3.4.1	Análise das epidemias de dengue no Rio de Janeiro	65
3.4.2	Influência de fatores no número efetivo de reprodutibilidade	69
3.4.3	Número de reprodutibilidade efetivo para capitais no Brasil	71
3.5	Discussão	75
4	Aplicando o modelo da dengue com mais de um sorotipo a dados reais	86
4.1	Introdução	87
4.2	Revisão Bibliográfica	88
4.3	Materiais e Métodos	91
4.3.1	Dados de Dengue por sorotipo	92
4.3.2	O modelo matemático	94
4.4	Resultados e Discussão	97
4.4.1	Taxa de infecção	97
4.4.2	Número de reprodutibilidade basal	101
4.4.3	Número de reprodutibilidade efetivo para dois sorotipos	107
4.4.4	Discussão	107
5	Considerações Finais	115

Lista de Figuras

1.1	Casos notificados de dengue e hospitalizações no Brasil, de 1986 a 2008. Fonte: Barreto et. al. [33].	7
1.2	Ciclo de vida do mosquito <i>Aedes aegypti</i> . Fonte: DIVE/SC.	8
2.1	Mapa do Rio de Janeiro, com as divisões em áreas de planejamento. Fonte: CVAS - Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde.	33
2.2	Série temporal de casos de dengue para: (a) a cidade do Rio de Janeiro em 2002 e (b) a cidade de Salvador em 2002.	38
2.3	Número de novos casos por casos acumulados para (a) Rio de Janeiro e (b) Salvador.	39
2.4	(a) Número de reprodutibilidade basal R_0 por mobilidade; (b) Casos por mobilidade para as dez áreas de planejamento.	41
2.5	(a) Número de reprodutibilidade basal R_0 por IDH; (b) Casos por IDH para as dez áreas de planejamento.	41
2.6	Valores de R_0 em função do controle vetorial para o Rio de Janeiro em 2002.	42
2.7	Diagrama do modelo homogêneo	51
3.1	Série temporal de casos de dengue para a cidade do Rio de Janeiro (a) e para a cidade de Salvador (b) em 2002. Número de reprodutibilidade efetivo por semana para Rio de Janeiro (c) e Salvador (d), em 2002, referentes às séries temporais apresentadas em (a) e (b) e $c_m = 0$. A linha tracejada indica o valor limiar de $R = 1$, abaixo do qual a epidemia será controlada. Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.	67
3.2	Série temporal de casos de dengue de 2001 a 2016. Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.	68

3.3	(a) Série temporal de casos de dengue para a cidade do Rio de Janeiro em 2007-2008 e (b) Número de reprodutibilidade efetivo por semana para o Rio de Janeiro em 2007-2008 referente a série temporal apresentada em (a). Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.	68
3.4	(a) Série temporal do número de casos por semana para a cidade do Rio de Janeiro em 2015-2016 e (b) Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ em 2015-2016 referente à série temporal apresentada em (a). Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.	69
3.5	(a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade e (c) Temperatura média para Rio de Janeiro e Salvador em 2002 (linha vermelha, Rio de Janeiro; linha azul, Salvador.)	70
3.6	(a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade e (c) Temperatura média para Rio de Janeiro em 2007-2008.	70
3.7	Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo em 2007-2008 (Linha preta - taxa de mortalidade constante, igual a $0,0302 \text{ dia}^{-1}$; Linha vermelha - taxa de mortalidade variando semanalmente com a temperatura média.)	71
3.8	Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ em 2002 para dois diferentes valores de c_m (linha preta, $c_m = 0$; linha vermelha, $c_m = 1$) para (a) Rio de Janeiro e (b) Salvador.	71
3.9	Série temporal (a e b) e evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo (c e d) para Natal em (a)-(c) 2002 e (b)-(d) 2007-2008.	72
3.10	(a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade e (c) Temperatura média para Natal em 2007-2008.	73
3.11	Série temporal do número de casos por semana em 2002 para (a) Campo Grande; (b) Vitória; (c) Goiânia. Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo em 2002 para (d) Campo Grande; (e) Vitória; (f) Goiânia.	73
3.12	Série Temporal de 2007 a 2008 para (a) Goiânia; (b) Palmas. Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo em 2007-2008 para (c) Goiânia; (d) Palmas.	74

3.13	(a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade; (c) Temperatura Média para as cidade de Palmas e Goiânia em 2007-2008. Linha azul - Goiânia; Linha vermelha - Palmas.	75
3.14	Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ em 2007-2008 para dois diferentes valores de c_m (linha preta, $c_m = 0$; linha vermelha, $c_m = 1$) para (a) Natal, (b) Goiânia e (c) Palmas.	75
3.15	Diagrama do modelo homogêneo	84
4.1	Série temporal do número de novos casos de cada sorotipo na cidade de Iquitos de 2001 a 2009. Fonte: NOAA.	93
4.2	Série temporal do número de novos casos de cada sorotipo na cidade de San Juan de 1991 a 2009. Fonte: NOAA.	93
4.3	Diagrama do modelo heterogêneo (dois sorotipos).	95
4.4	(a) Série temporal do número de novos casos de DENV-3, da semana 367 à semana 418 (b) Série temporal do número de novos casos de DENV-4, da semana 419 à semana 468.	99
4.5	Número de novos casos por casos acumulados para DENV-3 (a), da semana 367 à semana 418 e para DENV-4 (b), da semana 419 à semana 468, na cidade de Iquitos.	99
4.6	Número de novos casos por semana para DENV-3 (a), da semana 367 à semana 418 e para DENV-4 (b), da semana 419 à semana 468, na cidade de Iquitos.	100
4.7	Série temporal do número de novos casos de cada sorotipo na cidade de San Juan, da semana 850 à semana 900.	100
4.8	Número de novos casos por casos acumulados para (a) DENV-1; (b) DENV-2 e (b) DENV-3, ambos em San Juan.	101
4.9	Número de novos casos por semana para (a) DENV-1; (b) DENV-2 e (b) DENV-3, ambos em San Juan.	106
4.10	Evolução temporal do número efetivo de reprodutibilidade para os sorotipos (a) DENV-3 e (b) DENV-4, ambos em Iquitos.	108

Lista de Tabelas

2.1	Bairros e Áreas de Planejamento para o município do Rio de Janeiro. Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.	34
2.2	Tabela com os valores de R_0 , número de casos, incidência, mobilidade, densidade e IDH para cada área de planejamento.	40
2.3	Coefficientes de Spearman para correlação entre várias variáveis	42
2.4	Parâmetros usados no modelo de equações diferenciais.	52
2.5	Força de infecção para as dez áreas de planejamento.	56
3.1	Parâmetros usados no modelo de equações diferenciais.	84
3.2	Variação da taxa de mortalidade do mosquito <i>Aedes Aegypti</i> com a temperatura. Fonte: Dados fornecidos pela Prof ^a Lourdes Esteva, UNAM.	85
4.1	Parâmetro, significado e valores utilizados no modelo matemático	99
4.2	Semanas, Sorotipo, Força de infecção, R_0 , Proteção cruzada e cobertura vacinal para Iquitos, Peru.	106
4.3	Semanas, Sorotipo, Força de infecção, R_0 , proteção cruzada e cobertura vacinal para San Juan, Porto Rico.	108

Capítulo 1

Introdução

Dengue é uma arbovirose transmitida por mosquitos do gênero *Aedes* sendo hoje a principal arbovirose infecciosa reemergente no mundo, com uma estimativa de 390 milhões de pessoas infectadas anualmente e cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivendo em áreas de risco [1], principalmente em países tropicais e subtropicais, onde condições ambientais, sociais e climáticas favorecem a proliferação do mosquito vetor. Há quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) desta arbovirose e os indivíduos infectados por um deles adquirem imunidade permanente para o sorotipo infectante, mas não para os outros três. Em regiões com mais de um sorotipo circulante, as pessoas podem ser infectadas por cada um dos quatro sorotipos no decorrer da vida [2]. São vários os fatores responsáveis para o aumento da incidência da dengue no mundo. O aumento da população e o crescimento desordenado das cidades, associada à carência de saneamento básico e ao precário abastecimento de água, criam condições para o desenvolvimento do vetor [3], através do armazenamento de água em tonéis e do acúmulo de resíduos que podem reter água, como embalagens descartáveis e pneus usados [4]. A expansão das viagens internacionais e a facilidade de locomoção entre várias regiões contribuem para a disseminação da doença [2], introduzindo o vírus em áreas não endêmicas [5]. A temperatura também desempenha um papel importante pois sua elevação leva a um maior tempo de vida do mosquito e menor período de incubação extrínseca do vírus da dengue [6], resultando em uma maior densidade de mosquitos e conseqüentemente maior propagação do vírus.

A entrada no Brasil do vírus *Chikungunya* [7] e do vírus Zika em 2014 [8], também transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti*, com uma possível ligação do vírus Zika com casos de recém nascidos com microcefalia no país, colocou em alerta a saúde

pública mundial. O governo brasileiro criou um Plano Nacional de Enfrentamento ao Aedes e à Microcefalia, incentivando a realização de pesquisas para o desenvolvimento de tecnologias em diagnóstico e para a vacina contra o vírus Zika, assim como reforçando as pesquisas para o controle do mosquito *Aedes aegypti*. Também estão sendo realizadas campanhas de conscientização da população e visita de agentes comunitários à regiões endêmicas para eliminação dos criadouros dos mosquitos [9]. Nesse capítulo iniciaremos com uma revisão da história de epidemias da dengue no mundo, nas Américas e no Brasil. Na seção seguinte, apresentaremos os aspectos principais da epidemiologia da dengue e formas de controle. A última seção será dedicada aos aspectos principais da modelagem matemática de epidemias de dengue.

1.1 Aspectos Históricos

A primeira descrição de uma doença com sintomas compatíveis com a dengue foram encontrados em uma enciclopédia médica chinesa em 992 d.C., sendo chamada de "veneno da água" pelos chineses, que a associaram com os insetos voadores causadores da doença [10, 11, 12, 13]. Os próximos registros sobre surtos de uma doença com sintomas compatíveis com a dengue surge séculos mais tarde, nas Antilhas Francesas em 1635 e no Panamá, em 1699 [10, 11]. Uma distribuição geográfica do vírus da dengue foi descrita um século mais tarde, com epidemias em Batavia (atual Jakarta, Indonésia em 1779), Cairo (Egito, 1779), Filadélfia (EUA, 1780), Madras (Índia, 1780) e Cádiz e Sevilha (1784-1788, Espanha), Arábia, Pérsia e África (1780), apesar dos sintomas relatados também serem compatíveis com infecção pelo vírus Chikungunya, também transmitido pelo *Aedes aegypti* [11].

Essas epidemias ocorreram antes que laboratórios pudessem confirmar a infecção por dengue ou o tipo de sorotipo circulante, sendo consideradas como epidemias de dengue pelos sintomas descritos [11]. A utilização de embarcações marítimas, com a expansão comercial nos séculos XVIII e XIX, contribuiu para o transporte de criadouros do mosquito e seres humanos para cidades portuárias em diversas regiões do mundo [5, 14]. Em 1780, o médico Benjamim Rush descreveu detalhadamente os sintomas clínicos do que se acredita ser uma infecção causada pela dengue, chamando-a de "febre quebra ossos", na epidemia ocorrida na Filadélfia, causada provavelmente por mosquitos transmissores da doença e

peessoas infectadas transportadas por navio em razão do comércio de escravos e de açúcar entre África, América colonial e portos do Caribe [10, 15, 16].

De 1823 a 1916 os registros históricos sugerem a ocorrência de epidemias nos cinco continentes, com duração de 3 a 7 anos, propagadas nas regiões geográficas através do tráfico de escravos e comércio [10]. Até 1940, a dengue não era considerada um problema de saúde pública pois as epidemias eram esporádicas e o vírus e os mosquitos vetores dependiam principalmente de transporte marítimo [3, 17]. Foi durante a segunda guerra mundial, de 1939 a 1945, que se criou condições para que o vírus e o mosquito *Aedes aegypti* fossem amplamente difundidos em novas regiões aumentando as epidemias da doença. O transporte de tropas e suprimentos e o deslocamento de refugiados contribuíram para a dispersão do vírus para lugares com grande número de pessoas suscetíveis a dengue. A destruição de abastecimento de água levando ao seu armazenamento em locais inadequados, o abandono de materiais de guerra e alterações no ecossistema ocasionaram as condições ideais para criadouros de mosquitos [10, 11]. Esses acontecimentos levaram ao estabelecimento de comissões científicas para estudar a doença e seu agente etiológico, com o isolamento pelo Dr Albert Sabin do DENV-1 e DENV-2 em soldados norte-americanos [10, 18].

O fim da segunda guerra mundial trouxe o crescimento econômico e uma urbanização descontrolada, com milhares de pessoas migrando da área rural para as cidades e com gestão inadequada de sistemas de esgoto e resíduos, aumentando drasticamente a densidade do *Aedes Aegypti* e a incidência de epidemias de dengue [10, 11].

A primeira epidemia de dengue hemorrágica ocorreu nas Manila, Filipinas, em 1954, seguido pela Tailândia, em 1958, Malásia, Singapura, Indonésia e Vietnã na década de 1960 [2, 19, 20]. Nas Filipinas, a dengue hemorrágica foi confundida com febre amarela e outras arboviroses, sendo associada apenas à dengue depois da epidemia da Tailândia [21]. Outros países asiáticos, como Índia, Sri Lanka, Maldivas e leste da China apresentaram surtos de dengue hemorrágica na década de 80 [11], expandindo-se para os países da América nos anos 80 e 90 [2].

O transporte aéreo facilitou o movimento de pessoas entre diversos países, levando ao aumento da circulação do vetor e do vírus da dengue e contribuindo para o surgimento de novas epidemias e casos de dengue hemorrágica. A dengue foi reintroduzida na Ilhas do Pacífico em 1964, após uma ausência de 20 anos, com um pequeno surto causado pela

invasão do DENV-3 no Taiti, que não se disseminou para ilhas próximas, mas novos casos causados pelo mesmo vírus mostraram que ele permaneceu de forma endêmica no local [11, 21]. A partir de 1971, epidemias de DENV-2 aconteceram em várias ilhas do Pacífico, com o DENV-1 sendo isolado na região em 1975 [11, 17].

Dados epidemiológicos de dengue na África são raros e não são oficialmente relatados a OMS [22]. Antes da década de 80, pouco era conhecido sobre a distribuição do vírus na África [2, 3], sendo documentada em sua maioria através de relatórios publicados de inquéritos sorológicos ou diagnóstico de viajantes que retornavam do continente [22]. Há indícios de uma epidemia de dengue por volta de 1926 a 1927 em Durban, na África do Sul [11] e na década de 60, DENV-1, DENV-2, e DENV-3 foram isolados de amostras retiradas de seres humanos na Nigéria [22, 23]. Grandes epidemias causadas pelo sorotipo DENV-2 foram informadas pela primeira vez no Quênia (1982), Djibuti (1991-1992), Somália (1982, 1993) e Arábia Saudita (1994), além de Moçambique, em 1985 pelo DENV-3 [2, 3]. Desde 1980 há um aumento no número de casos de dengue dos quatro sorotipos, com a maioria das epidemias na África oriental [3, 22]. Na Austrália os primeiros registros de casos de dengue ocorreram no final de 1800, com várias epidemias a partir de 1880 a 1955; nos anos 60 e 70 o país apresentou níveis baixos de transmissão de dengue, provavelmente graças a programas de controle e melhorias no sistema de água. Entretanto, em 1981-1982, ocorreram vários surtos com a entrada do DENV-1 [11].

Entre 1996 e 2005, os casos notificados de dengue em todo o mundo anualmente variaram de 0,4 a 1,3 milhões de pessoas [22]. À medida que a propagação do vírus se expandiu geograficamente, epidemias sucessivas se tornaram comuns. Atualmente, há a circulação dos quatro sorotipos da dengue, passando de 9 países para 100 países em 50 anos, sendo as Américas, regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental os mais gravemente afetados [1].

1.1.1 Dengue nas Américas

Nas Américas, prováveis casos de dengue foram relatados no século XVII em Ilhas Francesas do Caribe e no Panamá [10, 11, 24]. Entretanto, a mais segura descrição clínica de casos de dengue na América aconteceu na Filadélfia, em 1780, pelo médico Benjamin Rush [19, 24, 25]. No século seguinte, quatro epidemias de dengue com intervalos de 20-30 anos afetaram cidades do Caribe, sul dos Estados Unidos e América do Sul, muito

provavelmente relacionadas com as atividades comerciais e marítimas [11, 19, 26].

Entre os século XIX e início do século XX, vários surtos foram registrados em várias partes da América, com grandes proporções no Texas, EUA [11, 19, 26]. Em 1923, uma campanha de erradicação do mosquito *Aedes aegypti* promovida pela Fundação Rockefeller com objetivo de eliminar os surtos de febre amarela na América do Sul e Central [27, 28], foi bem sucedido na maioria dos países [11]; todavia, o vetor não foi eliminado em Cuba, Estados Unidos, Venezuela e vários países do Caribe, resultando em duas grandes epidemias [24]: uma em 1963, iniciada na Jamaica e provocada pelo DENV-3 [21], estendendo-se para Porto Rico, Pequenas Antilhas e Venezuela; e outra, em 1968, de DENV-2 e DENV-3, também iniciada na Jamaica, propagando-se para os mesmos países [21, 26].

O programa de erradicação foi descontinuado em 1970, o que resultou na reintrodução do mosquito *Aedes aegypti* em quase todos os países onde o vírus já tinha sido eliminado [2, 18]. Em 1971 uma grande epidemia provocada pela DENV-2 ocorreu na Colômbia, seguida de outra em 1975 pelo sorotipo DENV-3 [19]. A entrada do sorotipo DENV-1 na América, inicialmente detectado na Jamaica, se expandiu para Cuba, Porto Rico, Venezuela, ilhas do Caribe, México, Texas, América Central e norte da América do Sul, provocando uma pandemia que durou até 1980 [24, 26]. No início da década de 80, o DENV-4 foi introduzido no Caribe [29], causando epidemias com eventuais casos de dengue hemorrágica no México, América Central e do Sul [30].

A primeira epidemia de dengue hemorrágica nas Américas aconteceu em Cuba, em 1981, com 344.203 casos, 11.143 hospitalizações e 158 óbitos, sendo 110 apenas de crianças [21, 22, 24]. Em 1989 ocorreu a segunda epidemia de dengue hemorrágica na região, na Venezuela, com dois terços dos casos em crianças menores de 14 anos [21], sendo isolados os sorotipos 1, 2 e 4 durante a epidemia [22].

Em 2012, foi detectada a circulação dos quatro sorotipos nas Américas e os países que mais registraram o maior número de casos graves foram México, Brasil, Colômbia e Honduras [31]. No final de 2014, foram registrados 1.176.529 casos de dengue nas Américas, com 761 óbitos decorrentes de dengue hemorrágica [32].

1.1.2 Dengue no Brasil

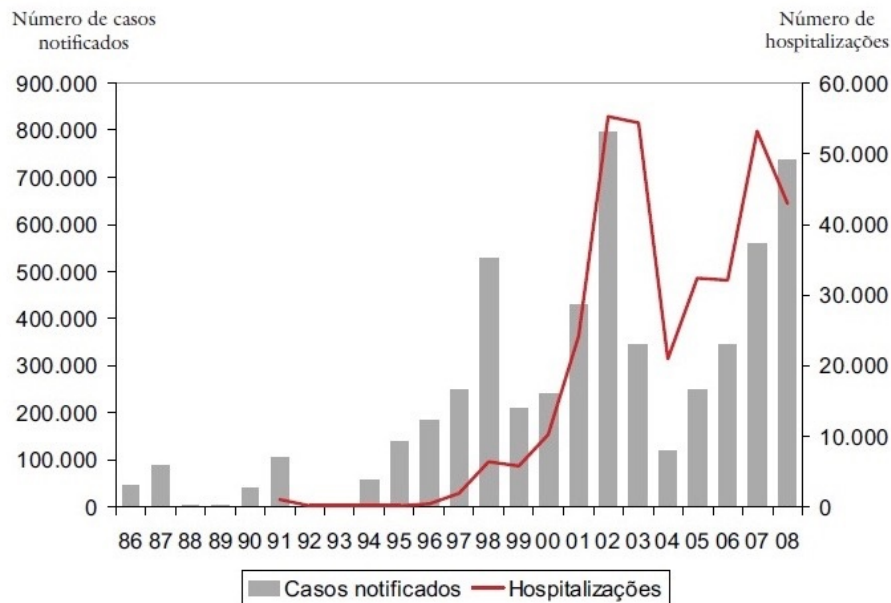
Relatórios sobre surtos de uma doença com sintomas semelhantes à dengue no Brasil ocorreram no período de 1846 a 1853, nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro [33, 34]. Novas epidemias aconteceram em 1923, novamente no Rio de Janeiro [34, 35]. No mesmo ano, a Fundação Rockefeller executou uma intensa campanha de erradicação do *Aedes aegypti* nas Américas, para combater a febre amarela [27]. O Brasil participou da campanha para eliminação do vetor através de uma estratégia centralizada, verticalizada e com estruturação militar [36] e teve êxito na primeira eliminação em 1955 [37]. Entretanto, como alguns países do continente não atingiram a erradicação, o Brasil enfrentou várias reinfestações, que foram detectadas e eliminadas [36].

A primeira epidemia com confirmação laboratorial aconteceu em 1982, na cidade de Boa Vista, capital do estado de Roraima, onde foram detectados os sorotipos DENV-1 e DENV-4 [38], com 11 mil casos segundo estimativas [21]. No entanto, não foram verificadas epidemias em outras localidades do Brasil, o que se credita ao fato do isolamento geográfico-econômico da cidade [39]. Após um silêncio epidemiológico de 4 anos, a introdução do DENV-1 no município de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, provocou uma epidemia de grande proporções, se espalhando para outros estados do Brasil [40] no ano seguinte: Pernambuco, Bahia, Minas Gerais e São Paulo [39]. Com a introdução do DENV-2, em 1990, também em Nova Iguaçu, a situação se agrava [33], com uma incidência de 165,7 por cem mil habitantes no Rio de Janeiro, apresentando os primeiros casos de dengue hemorrágica, com 463 casos e 8 óbitos [35]. Entre 1994 e 1996, a circulação do DENV-1 e DENV-2 foi expandida para mais de 600 municípios do Brasil [40], com elevado número de incidência de casos [41]. Em dezembro de 2000 foi isolado pela primeira vez o DENV-3, na cidade do Rio de Janeiro [41], o que levou à maior epidemia de dengue no Brasil em 2002, com 1,2 milhões de casos notificados [38, 42], se propagando para norte, nordeste e sudeste do país [34].

Atualmente no Brasil circulam os quatro sorotipos da dengue [9]. Entretanto, as notificações dos números de casos por sorotipo estão aquém dos registros dos casos. Em 2016, até o início de março foram registrados 492.266 casos prováveis de dengue no país, com a região sudeste apresentando a maior incidência [43]. No final de 2015 foi lançada uma campanha nacional pelo Ministério da Saúde para combater o *Aedes aegypti*, o mosquito transmissor da dengue, da chikungunya e do zika vírus, conscientizando a

população do seu papel em eliminar os criadouros do mosquito [44].

Figura 1.1: Casos notificados de dengue e hospitalizações no Brasil, de 1986 a 2008. Fonte: Barreto et. al. [33].



1.2 Epidemiologia da Dengue

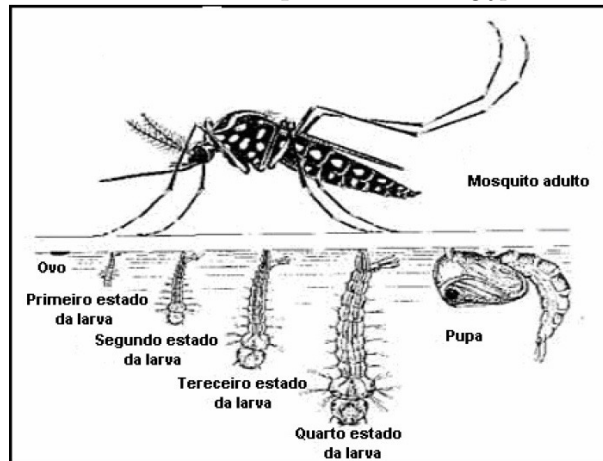
1.2.1 Dinâmica da Transmissão da Dengue

O vírus da dengue é transmitido ao homem pela picada das fêmeas do mosquito do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* seu principal vetor. Essa espécie de mosquito é originária da África, sendo encontrado em suas florestas mesmo na ausência de humanos [45], adaptando-se ao ambiente urbano, provavelmente invadindo outras regiões do mundo através do transporte fluvial, onde se levavam recipientes com água doce, habitat de ovos do mosquito [46]. O mosquito *Aedes aegypti* é uma espécie tropical e subtropical, distribuída em todo o mundo entre as latitudes 35°N e 35°S, sendo encontrado em altitudes de 1200 m acima do nível do mar [47]. O *Aedes aegypti* tem hábitos domésticos e diurnos [48], alimentando-se e depositando seus ovos preferencialmente ao amanhecer e próximo ao crepúsculo [37]. O repasto sanguíneo pelas fêmeas é necessário para a maturação dos ovos [49] e, sempre que perturbada durante a ingestão de sangue, interrompe o processo e procura outro ou o mesmo hospedeiro para completar sua refeição [50]. O ciclo de vida

do *Aedes aegypti* consiste em quatro estágios: ovo, larva, pupa e adulto (figura 1.2).

A fêmea do mosquito põe os ovos nas paredes internas e próximo à superfície da água de reservatórios artificiais que servem como criadouros [51], tais como tanques de água, vasos de flores, pneus velhos, baldes e outros recipientes encontrados tipicamente ao redor ou dentro de habitações, bem como em criadouros naturais, como ocos de árvores e plantas [52]. Após o desenvolvimento embrionário, que dura por volta de dois a três dias, os ovos são capazes de resistir a longos períodos de dissecação, podendo prolongar-se por mais de um ano [51], sendo assim transportados a grandes distâncias, tornando-se portanto o principal meio de dispersão dos mosquitos. Os ovos eclodem quando recebem nova carga d'água, dando origem às larvas, que alimentam-se de material orgânico acumulado nas paredes e fundo dos depósitos [51]. Após um período de 7 a 9 dias, as larvas transformam-se em pupas [53], que podem morrer ou emergir como mosquitos adultos [54]. Os parâmetros entomológicos, como taxa de oviposição e taxa de mortalidade na fase aquática (larva e pupa) variam com a temperatura e com o nível pluviométrico [54, 55]. O período de vida do mosquito adulto, também dependente da temperatura, varia de poucas semanas até 45 dias [39].

Figura 1.2: Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*. Fonte: DIVE/SC.



A transmissão da dengue se dá através da picada da fêmea do *Aedes aegypti* infectando um humano suscetível. Após um período de incubação intrínscica de 4.5 a 7 dias, podendo chegar a 10 dias [53], período em que não infecta outro mosquito, o hospedeiro passa a apresentar os sintomas da doença. Este período é chamado de período de viremia e dura em média de 4 a 5 dias, podendo atingir 12 dias [53]. Se um mosquito suscetível

picar um hospedeiro nessa fase de viremia, pode transmitir o vírus para outras pessoas não infectadas, depois de um período de incubação extrínscica que dura de 8 a 12 dias [3]. Após passado esse período, o mosquito fica infectante para o resto da vida [39].

1.2.2 Controle do vetor *Aedes Aegypti*

O combate ao *Aedes aegypti* no Brasil começou a partir do século XX, com uma campanha contra a febre amarela iniciada por Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, em 1902, para detectar os casos da doença e eliminar os focos do mosquito [37, 56]. Entretanto, o *Aedes aegypti* só foi erradicado de quase toda a América do Sul e Central na década de 60, após uma intensa campanha da Fundação Rockefeller contra a febre amarela (1923-1940), com eficientes programas contra o vetor implementados nos países latino-americanos, principalmente no Brasil [57]. A partir da década de 70, o abandono das ações de prevenção por alguns países do continente permitiu a reintrodução do mosquito no Brasil e em outros países que também o haviam erradicado [56, 58].

Em 1990, foi criada a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) tendo se tornado responsável pela coordenação das ações de controle da dengue [37]. Seis anos depois, o Ministério da Saúde lança o programa de erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa) com o objetivo de fortalecer as ações de combate ao vetor. Todavia, ao longo da implantação do programa, observou-se a impossibilidade de erradicar o mosquito a curto e médio prazo. Sua estratégia baseada no uso de inseticidas contra o vetor mostrou-se ineficaz para eliminá-lo. Apesar de não ter atingido seus objetivos, a implantação do PEAa contribuiu para o fortalecimento do combate ao vetor, com um significativo aumento de recursos utilizados para essa finalidade [59]. Em 2002, foi implantado o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) que inseriu medidas prioritárias com relação aos velhos modelos de controle da dengue, como a necessidade de se elaborar programas permanentes e a mobilização da população [37]. Com o aumento do número de casos de dengue e a entrada do vírus Zika e Chikungunya no Brasil, o Ministério da Saúde lançou no final de 2015 uma campanha nacional de combate ao *Aedes aegypti* com repasse de recursos aos governos estaduais e municipais, aumento de agentes de combates a endemias para identificar locais de proliferação de mosquitos, incentivos à pesquisa de novas tecnologias para eliminação do vetor e a conscientização da população para eliminar locais onde o mosquito possa se desenvolver [9].

Enquanto não estiver disponível uma vacina, a única forma de evitar a propagação da dengue é através do vetor. Existem quatro medidas de controle: mecânico, químico, biológico e genético. O controle mecânico consiste na eliminação de criadouros do mosquito através da remoção ou manejo adequado de resíduos ou recipientes que acumulem água, de modo a não permitir o desenvolvimento do ciclo de vida do mosquito e conta com o auxílio de agentes de combate a endemias e da população em geral. No controle químico são utilizados larvicidas em potenciais criadouros para o combate aos estágios aquáticos do mosquito (tratamento focal) [60] e a aplicação espacial de inseticidas de ultra baixo volume (UBV) para o controle da fase adulta do mosquito (tratamento perifocal) [61]. Esse método de controle, apesar de ser o mais utilizado, tem a desvantagem de exigir mão de obra especializada e afetar o meio ambiente [62]; além disso seu impacto na população de vetores é limitado e de curta duração [62]. Medidas de controle biológico conta com o uso de predadores naturais, peixes ou invertebrados aquáticos que se alimentam das pupas e larvas [63]. Já no método genético são liberados machos estéreis para diminuir a população dos vetores [64].

1.3 Modelagem matemática de epidemias

Ao longo da história da civilização humana, as epidemias de doenças transmissíveis têm afetado severamente as populações, provocando mais mortes que as guerras e, em algumas ocasiões, mudando o curso dessa história [65]. Comunidades pobres e países em desenvolvimento são mais vulneráveis a doenças devido ao acesso limitado à informação, falta de saneamento básico, de cuidados com a saúde e dieta inadequada. Apesar dos avanços da medicina e da descoberta de vacinas e antibióticos que permitiu o controle de doenças, algumas delas reapareceram e outras novas surgiram, devido a falta de vigilância adequada, modificações no meio ambiente causadas pelo homem, aumento da população com saneamento insuficiente, chegada de imigrantes e o rápido crescimento aéreo que facilitou o movimento de pessoas infectadas por alguma doença transmissível de um continente para outro [66].

Atualmente, a proposição e análise de modelos matemáticos para examinar processos epidêmicos e endêmicos tem sido de grande importância para o entendimento da dinâmica e do controle de doenças transmissíveis [67]. A utilização desses conhecimentos

científicos reforçam a luta pela melhoria da saúde e do bem estar das populações na áreas mais afetadas por doenças infecciosas.

O interesse em compreender como as doenças se proliferam data de tempos ancestrais. No entanto, somente a partir do século XVIII tem início as investigações acerca da dinâmica populacional com a abordagem da modelagem matemática. O primeiro trabalho conhecido de aplicação da matemática aos estudos de epidemiologia é atribuído a Daniel Bernoulli em 1760 [68], onde ele analisa os efeitos da inoculação na propagação da varíola envolvendo um modelo de equações diferenciais não lineares [69]. No seu modelo, Bernoulli divide a população em susceptíveis, isto é, aqueles que podem adquirir a doença, e imunes, que já adquiriram a doença e foram imunizados, não podendo mais ser infectados pela doença. Em suas equações, ele inclui uma taxa de nascimentos, uma taxa para a morte devido a outras doenças e a taxa em que susceptíveis são infectados. Além disso, há uma taxa de casos fatais, ou seja, pessoas que morrem devido a doença. Somente um fração sobrevive para se tornar imune [68].

Após quase cem anos, em 1840, Willian Farr, usando técnicas estatísticas, ajustou uma curva normal para dados de óbitos provocados pela varíola no Reino Unido [70]. Em 1906, John Brownlee também aplicou técnicas estatísticas para analisar séries temporais de dados epidemiológicos [70, 71]. Nesse mesmo ano, W. H. Hamer foi o primeiro a postular que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos susceptíveis e infecciosos [67, 70, 71, 72]. Este conceito é traduzido pela idéia de que a disseminação da epidemia em uma população é proporcional ao produto da densidade de indivíduos susceptíveis pela densidade de indivíduos infectados, originalmente desenvolvido através de um modelo de tempo discreto. Em 1908, Sir Ronald Ross generalizou o modelo de Hamer para um tempo contínuo, em seus trabalhos sobre a dinâmica da malária, formulando um modelo matemático para prever as epidemias de malária [72].

Quase 20 anos mais tarde, em 1927, Kermack e Kendrick formularam o primeiro modelo matemático de compartimentos para epidemias recorrentes, conhecido com modelo SIR, que divide a população em três classes: indivíduos suscetíveis, S , que podem contrair a doença, indivíduos infectados, I , que podem transmitir a doença e indivíduos removidos, R , que não podem mais adquirir a doença, seja por imunidade ou morte [69], dado pelas equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\
\frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I
\end{aligned}
\tag{1.1}$$

A população permanece constante, com $S(t)+I(t)+R(t)= N$ onde N é o tamanho total da população [69]. Indivíduos susceptíveis tornam-se infectados por uma taxa $\beta I(t)$, proporcional à fração de infectados; indivíduos infectados tornam-se imunes por uma taxa γ , que corresponde à taxa de remoção dos infectados. O período de latência é desprezado, assim, os indivíduos susceptíveis passam diretamente para infectados. Este modelo é o ponto de partida para o desenvolvimento de modelos matemáticos estabelecidos a partir de sua generalização.

Considerando como condições iniciais $S(0) > 0$, $I(0) > 0$ e $R(0) = 0$, podemos reorganizar a equação de infectantes:

$$\frac{dI}{dt} = \beta[S(t) - \rho]I
\tag{1.2}$$

com $\rho = \gamma/\beta$.

Se o número de suscetíveis for maior do que γ/β , a infecção se espalha e prevalece na população [73] pois:

$$\frac{dI}{dt} > 0
\tag{1.3}$$

Como o número de suscetíveis decresce com o tempo, necessariamente o número inicial de suscetíveis deve ser $S(0) > 0$ e consequentemente:

$$S(0) > S(t) > \frac{\gamma}{\beta}
\tag{1.4}$$

e chegamos a

$$\frac{\beta S_0}{\gamma} > 1
\tag{1.5}$$

ou

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma} > 1 \quad (1.6)$$

onde $\frac{\beta S_0}{\gamma}$ é o número de reprodutibilidade basal [74] para o modelo SIR, que denotaremos como R_0 . R_0 determina o número esperado de novos infectados gerados por um indivíduo infectado na população; ele é um parâmetro chave em investigações epidemiológicas, sendo um importante indicador de transmissibilidade [75]. Se $R_0 > 1$ ocorrerá uma epidemia; caso contrário, a doença é extinta da população. O número de reprodutibilidade basal auxiliar na estimativa do limiar crítico de vacinação (p_c) necessário para eliminar a propagação da doença. Se uma proporção p é vacinada com sucesso, o restante da população que permanece suscetível é dada por $x^* = 1 - p$. Segundo Anderson et. al. [70], a relação entre R_0 e a fração da população suscetível é dada por:

$$R_0 x^* = 1. \quad (1.7)$$

Substituindo x^* na expressão acima, chegamos ao limiar de vacinação:

$$p_c = \epsilon \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \quad (1.8)$$

onde ϵ é a eficácia da vacinação, com $0 < \epsilon < 1$ [75].

De modo mais fundamental, a estimativa de R_0 se dá através da análise de estabilidade local de um sistema de equações diferenciais. Usando como exemplo o modelo SIR de Kermack-Kendrick na solução de equilíbrio livre da doença, temos que $S_{eq} = S^*$, $I_{eq} = 0$ e $R_{eq} = 1 - S^*$. A equação característica é dada por $\det(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}) = 0$, onde \mathbf{J} é a matriz jacobiana e λ os autovalores de \mathbf{J} [73]. Aplicando a equação característica ao modelo SIR (1):

$$\det \begin{bmatrix} -\lambda & -\beta S^* \\ 0 & -\beta S^* - \gamma - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

cuja solução é dada por:

$$\lambda = 0 \quad \text{ou} \quad \lambda = \beta S^* - \gamma$$

Consequentemente, há mudança de estabilidade se $\beta S^* > \gamma$. Mas

$$\frac{\beta S_0}{\gamma} > \frac{\beta S^*}{\gamma}$$

logo

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma} > 1 \tag{1.9}$$

De uma forma geral, R_0 é obtido com base na mudança de estabilidade local da solução livre da doença. Portanto a expressão de R_0 dependerá do modelo estudado. Enquanto que o número de reprodutibilidade basal é calculado considerando uma população totalmente suscetível, o número de reprodutibilidade efetivo, $R(t)$, é estimado durante o curso de epidemia, ou seja, é o número de casos secundários produzidos por um único infectado em um tempo t [76]. Um dos métodos usados para estimar a evolução temporal do número de reprodutibilidade efetiva é proposto por Wallinga & Lipsitch [77] que relaciona a série temporal de casos em um tempo t com uma função de distribuição de probabilidade para o surgimento de casos secundários em um tempo a e o número de casos em um tempo anterior ($t - a$). Uma aplicação desse método é apresentada no trabalho de Pinho et. al. [78], que usa uma série temporal de casos de dengue na cidade de Salvador, em 1995-1996 e em 2002. A evolução temporal de $R(t)$ auxilia na avaliação da eficácia das estratégias de controle [79], que assim como R_0 , tem como objetivo reduzi-lo para valores menores que 1.

1.3.1 Modelagem matemática de epidemias de dengue

Diversos modelos matemáticos tem sido propostos para compreender a dinâmica de transmissão da dengue, sendo em sua maioria, um modelo compartimental estabelecido a partir

de uma estrutura básica semelhante ao SIR para humanos (suscetível, infectado, removido) e SI para vetores (suscetível-infectado) [75, 80]. Outros modelos diferem em suas formulações levando em conta a variação de parâmetros entomológicos com a temperatura, inclusão em sua estrutura da fase aquática do mosquito e de indivíduos expostos (que estão infectados mas ainda não infecciosos), além de termos associados ao controle do vetor [75, 80]. Tendo em vista os aspectos que serão tratados na tese, os trabalhos selecionados para a revisão de literatura foram baseados nos seguintes critérios:

- Comparação de modelos matemáticos com dados reais de casos de dengue.
- Controle vetorial do mosquito *Aedes Aegypti*.
- Modelos matemáticos que incluem variações sazonais.
- Modelos com mais de um sorotipo.

Em termos da abordagem, examinamos modelos populacionais tendo como foco na escolha dos trabalhos os modelos de equações diferenciais ordinárias, mas há toda uma literatura de modelos baseados em indivíduos que não foi explorada, como modelos epidemiológicos em redes, tais como os que usam autômatos celulares para redes com estrutura espacial. Um dos primeiros modelos matemáticos utilizados para descrever o comportamento de epidemias de dengue foi proposto por Newton e Reiter [81]. Eles desenvolveram um modelo de equações diferenciais SEIR (suscetíveis, expostos, infectados e removidos) para hospedeiros e SEI para vetores (não há removidos pois os mosquitos não ficam imunes), obtendo uma expressão para o número de reprodutibilidade basal em função dos parâmetros para humanos e mosquitos. Além disso, através de um conjunto de valores iniciais, reproduziram uma epidemia de dengue em uma população totalmente suscetível. Em suas simulações, avaliaram a utilização de inseticida ultra baixo volume (ULV), verificando que o seu uso na população de *Aedes aegypti* provoca um mínimo impacto na incidência. Esteva e Vargas [82] também estudaram as medidas de controle para uma população através da análise global de estabilidade das soluções de equilíbrio de um modelo de equações diferenciais ordinárias, onde a população humana permanece constante e a de vetores é variável, dependendo da fração de ovos e larvas que amadurecem. Com essa análise, encontraram o número de reprodutibilidade basal, R_0 , concluindo que se $R_0 > 1$ o equilíbrio livre da doença é globalmente estável, ou seja, a doença será endêmica;

caso contrário, a doença desaparece da população. Em seu modelo também estudaram as medidas de controle para a população do vetor através da eficácia do inseticida de ultra baixo volume (ULV), observando que R_0 diminui para valores menores que 1 somente durante sua aplicação, voltando a aumentar quando o tratamento é concluído, apenas produzindo um atraso na curva epidêmica. Em um modelo semelhante, Esteva et al [83] mantiveram população de vetores constante e variaram exponencialmente a população de hospedeiros, encontrando três parâmetros limiares que controlam o desenvolvimento da doença: R_0 , a condição limite para a existência de proporções endêmicas de seres humanos e mosquitos infectados; R_1 , que controla o comportamento assintótico do número de seres humanos infectados e R , que controla o crescimento da população humana total. Também utilizando uma análise global de estabilidade, Derouch et al [84] propuseram um modelo matemático para simular a sucessão de duas epidemias em diferentes intervalos de tempo com populações humanas variáveis. O número de reprodutibilidade basal é discutido através da análise de estabilidade, chegando à conclusão de que a redução na população vetorial não é suficiente para erradicar a dengue, somente atrasando sua incidência, sendo necessária portanto a introdução de uma vacina.

Muitos modelos matemáticos para dengue tem como objetivo estimar valores do número de reprodutibilidade basal baseados em dados reais de municípios. Pinho et. al. [78] utilizaram dados notificados de duas epidemias de dengue em Salvador para obter a força de infecção e o número de reprodutibilidade basal, através de um modelo matemático proposto por Yang et. al. [85], onde analisaram os efeitos do controle vetorial para as duas epidemias. Em seu estudo, verificaram que o controle do mosquito adulto não é suficiente para eliminar a doença, uma vez que o crescimento do número de casos se dá exponencialmente.

Em um modelo matemático para infecção que leva em conta variações sazonais aplicados a dados de incidência de dengue em Singapura, Burattini et al. [86] simularam um conjunto de estratégias de controle, concluindo que a melhor estratégia é combinar o controle larvicida e adulticida durante um surto, seguido pela manutenção do método larvicida após a diminuição da epidemia. Também com o objetivo de compreender a relação entre dengue e o controle do mosquito *Aedes* em Singapura, Edge et. al. [87] propuseram um modelo matemático levando em conta a faixa etária da população. Seus resultados aplicados aos dados de Singapura mostram que a a redução da força de infecção,

devido em parte ao controle do mosquito, resulta em um aumento da idade média da primeira infecção, que leva a um aumento na incidência clínica, expondo grupos mais velhos à infecção.

Populações de *Aedes Aegypti* podem ser influenciadas por variações na temperatura, umidade atmosférica e níveis pluviométricos [53]. Procurando entender como a temperatura afeta a população do *Aedes Aegypti*, Yang et al [85] desenvolveram um modelo matemático considerando apenas o ciclo de vida do mosquito. Eles realizaram experiências para verificar como os parâmetros entomológicos variam com a temperatura. Seus resultados mostraram que a temperatura ótima para sobrevivência dos mosquitos adultos está entre 15°C e 30°C enquanto que para a fase aquática fica entre 15°C e 35°C. Já a maior temperatura em que ocorre a transição entre os estágios aquáticos (de larva para pupa) é de 26°C, sendo a temperatura distinta nas transições entre os diferentes estágios do ciclo de vida do mosquito. Pela variação da temperatura com os parâmetros estudados, verificaram que o aquecimento global aumenta o risco da doença em regiões subtropicais e a probabilidade da invasão do *Aedes* em regiões temperadas. Esteva e Yang [88] propuseram um modelo que incorpora parâmetros entomológicos para averiguar seus efeitos na transmissão da dengue através de uma análise qualitativa de R_0 e R_M ; representando R_M a descendência de mosquitos *Aedes Aegypti*. Aplicado a dados de incidência de dengue em Yucatan, México, e Bangkok, Tailândia, seus resultados mostraram que as variações de R_0 e R_M com relação à temperatura tem o mesmo padrão, com picos máximos entre 30°C e 32°C; constataram também que os resultados obtidos a partir do modelo concordam qualitativamente com os dados das duas cidades, com picos epidêmicos entre as temperaturas de 28°C a 32°C. Chen et al [6] também investigaram a contribuição dos parâmetros entomológicos dependentes da temperatura em um modelo matemático de equações diferenciais com três populações diferentes: fase aquática (modelo SI), mosquito adulto (modelo SEI) e hospedeiros humanos (modelo SIR). Suas simulações mostraram que o fator temperatura influenciou na modelagem da dinâmica da interação vetor-hospedeiro, sugerindo um maior risco de transmissão a temperaturas iguais a 28°C. Massad et al [89] descreveram um modelo dependente do tempo de transmissão do vírus da dengue, em que consideraram populações de hospedeiros e vetores, incorporando parâmetros entomológicos como funções explícitas de variáveis climáticas do mosquito *Aedes Aegypti* e verificando o efeito de índices pluviométricos em estações

de verão e outono. Eles aplicaram o modelo a duas cidades brasileiras com alto risco de surtos de dengue, mostrando que há uma clara relação entre altas proporções de ovos infectados e o risco de surtos em condições climáticas favoráveis. Além disso, uma elevação de 1°C e 1 mm de chuva aumenta o valor do número de reprodutibilidade basal para as duas localidades em 1 %.

No modelo de Kermack e Kendrick (modelo SIR) assume-se que a população é homogênea, ou seja, que todos os indivíduos tem igual probabilidade de serem infectados, não considerando variáveis com idade e níveis de transmissibilidade. Um modelo mais interessante é o que considera a heterogeneidade da população, como por exemplo, modelos matemáticos de doenças com duas ou mais cepas, onde algumas cepas tem maior infectividade sobre outras [90] ou somente uma parcela da população tem probabilidade de se infectar com uma das cepas. Como a dengue é uma doença gerada por quatro sorotipos distintos, tornando complexa sua dinâmica de infecção [80], foram desenvolvidos modelos matemáticos para avaliar o impacto da circulação de mais de um sorotipo. Feng e Velasco-Hernandez [91] estudaram um sistema de equações diferenciais com dois sorotipos da dengue para identificar condições que permitam a coexistência de sorotipos concorrentes através da análise de estabilidade das soluções de equilíbrio. A população de vetores é composta por suscetíveis a cada sorotipo, infectados primários e secundários; a população de hospedeiros é composta por duas classes de infectados. Nas classes de indivíduos infectados primários e secundários é incluído um parâmetro de coexistência, que representa o aumento ou diminuição da suscetibilidade do hospedeiro para o segundo sorotipo. Suas simulações mostraram duas possibilidades: um ponto de equilíbrio localmente assintoticamente estável e dois pontos de equilíbrio assintoticamente estáveis. No primeiro caso, embora o surto inicial de infecção primária seja impulsionado pelo sorotipo com maior número de reprodutibilidade basal, é esta estirpe que pode ser competitivamente excluída. Já no segundo caso, a exclusão competitiva de uma das estirpes depende das condições iniciais. Esteve et. al. [92] propuseram um modelo semelhante ao de Feng para analisar a coexistência de dois sorotipos. Entretanto, em seu modelo, os autores incluíram uma classe de removidos para um sorotipo mas suscetível ao outro. Seus resultados mostraram que a imunidade cruzada reduz a possibilidade da coexistência de dois sorotipos na população, interferindo na dinâmica da doença.

Modelos de mais de um sorotipo também foram confrontados com dados reais.

Ferguson et al [93] estudaram a influência dos quatro sorotipos de dengue em uma cidade da Tailândia através de um modelo de equações diferenciais parciais, estimando o número de reprodutibilidade basal para cada sorotipo. Os valores encontrados para cada sorotipo são semelhantes, estando na faixa de 4-6. Reiner et. al. [94] estimaram a taxa per capita diária em que suscetíveis tornam-se infectados e o respectivo valor de R_0 para quatro sorotipos circulantes na cidade de Iquitos, Peru. Seus valores de R_0 variaram de 1 a valores maiores que 5, dependendo do ano e do sorotipo. Coudeville et al. [95] desenvolveram um modelo compartimental estruturado por faixa etária, interações imunológicas entre os sorotipos e sazonalidade para verificar quais fatores influenciam a dinâmica de epidemias de dengue no sul do Vietnã, testando diferentes hipóteses para reproduzir o cenário epidemiológico observado. Seu trabalho mostrou que o modelo que melhor se adequava aos dados de incidência de dengue no Vietnã era aquele que incluía a proteção cruzada de curto prazo.

Os métodos de controle não tem sido eficientes para eliminar a dengue. Várias vacinas estão em desenvolvimento e sendo testadas para logo se tornarem disponíveis. Os modelos matemáticos podem auxiliar na avaliação do impacto da vacina e na proporção e faixa etária da população a ser imunizada, visto que há uma disponibilidade limitada da vacina. Mbah et. al [96] desenvolveram um modelo de transmissão da dengue que considera a faixa etária da população para dados de incidência por faixa etária no Brasil e na Tailândia. Os autores concluem que as estratégias de alocação da vacina variam de um país para outro. Enquanto que na Tailândia é uma vacinação em massa em crianças, no Brasil, os adultos jovens deveriam ser vacinados. Para Massad et. al [97], através de simulações numéricas de um modelo matemático aplicado a cidade de Recife, no estado de Pernambuco, Brasil, apontam que a idade ideal para introduzir a vacinação em massa no Brasil é de três a 14 anos de idade e a imunização de rotina aos dois anos de idade. Knerer et. al [98] utilizaram um modelo matemático para avaliar o impacto de estratégias combinadas de controle vetorial e vacinação, com valores de parâmetros apropriados para confrontar com os dados da Tailândia, concluindo que a vacinação é a intervenção mais eficaz para o combate a dengue; entretanto, ela é mais útil na redução da doença se combinada com estratégias de controle vetorial.

Feita a revisão bibliográfica da modelagem matemática de epidemias de dengue, dividiremos nosso trabalho em três artigos abaixo descritos, levando em conta aspectos de

heterogeneidade espacial e de infectividade por sorotipo, aplicando o número de reprodutibilidade com base em dados de epidemias de dengue. Como a tese está estruturada em forma de artigos para futuras publicações, poderá haver informações repetidas em algum capítulo.

No primeiro artigo, intitulado “**Análise das epidemias de dengue no Rio de Janeiro através do número de reprodutibilidade basal**”, estimamos o número de reprodutibilidade basal a partir de séries temporais do número de casos por semana de várias áreas da cidade do Rio de Janeiro em 2002, buscando uma associação com a heterogeneidade espacial e características como indicadores socioeconômicos e mobilidade urbana, procurando verificar fatores em comum nas áreas estudadas. Na mobilidade urbana, contamos com a colaboração de Leonardo Santos Lima Bacelar.

No segundo artigo, intitulado “**Número de reprodutibilidade efetivo de epidemias de dengue em cidades no Brasil**” estimamos a evolução temporal do número de reprodutibilidade efetiva para o Rio de Janeiro em diferentes epidemias de dengue, estendendo nosso estudo para algumas capitais brasileiras. No artigo, verificamos o comportamento de $R(t)$ em relação ao parâmetro de controle do vetor e uma associação entre sua evolução temporal e fatores climáticos, como temperatura, umidade e pluviosidade.

No terceiro artigo, intitulado “**Aplicando o modelo da dengue com mais de um sorotipo aos dados reais**” que contou com a colaboração da professora Lourdes Esteva, reformulamos um modelo heterogêneo de equações diferenciais para mais de um sorotipo e calculamos o valor do número de reprodutibilidade basal utilizando as séries temporais da incidência de dengue por sorotipo em Iquitos (Peru) e San Juan (Porto Rico), procurando verificar a influência da imunidade cruzada a esses dados.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Dengue and severe dengue. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>. Acesso em 17 fev. 2016.
- [2] Gluber DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 1997; **8(1)**:3-9.
- [3] Gluber DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Reviews*. 1998; **11(3)**:480-96.
- [4] Tauil PL. Urbanização e ecologia do dengue. *Cad. Saúde Pública*. 2001; **17S**: 99-102.
- [5] Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical Epidemiology*. 2013; **5**: 299-309.
- [6] Chen SC, Hsieh MH. Modeling the transmission dynamics of dengue fever: Implications of temperature effects. *Science of the Total Environment*. 2012; **431**: 385-391.
- [7] Honório NA, Câmara DCP, Calvet GA, Brasil P. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2015; **31(5)**:906-08.
- [8] Vasconcelos PFC. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? *Rev Pan-Amaz Saude*. 2015; **6(2)**:9-10.
- [9] Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, vol. 47, n.14, 2016. Disponível em: <<http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/2016-008-Dengue-SE8.pdf>>. Acesso em: 17 fev. 2016.
- [10] Vasilakis N, Weaver SC. The History and Evolution of Human Dengue Emergence. In: Maramorosch K, Shatkin AJ, Murphy FA. (Ed(s)). *Advances in Virus Research*. Burlington: Academic Press, 2008, 76p.

- [11] Gluber DJ, Ooi G, Vasudevan S, Farrar J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Wallingfor: Cabi, 2014. 624p.
- [12] Guzman A, Istúriz RE. Update on the global spread of dengue. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; **36**: S40-2.
- [13] Gupta N, Srivastava S, Amita J, Chaturvedi UC. Dengue in India. *Indian J Med Res*. 2012; **136(3)**:373-390.
- [14] Gluber DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. In: Novartis Foundation Symposium 277: New Treatment Strategies for Dengue and Other Flaviviral Diseases. New Jersey: John Wiley Sons, 2006, 266p
- [15] Morens, DM, Folkers GK, Fauci AS. Dengue: the continual re-emergence of a a centuries-old disease. *Ecohealth*, 2013; **10(1)**:104-6.
- [16] Halstead SB. The XXth century dengue pandemic:need for surveillance and research. *World Health Stat Q*. 1992; **45(2-3)**:292-8.
- [17] Gluber DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century. *Trop. Med. Health*, 2011;**39(4)**:3-11.
- [18] Chakraborty T. Deadly Diseases and Epidemics: Dengue Fever and Other Hemorrhagic Viruses. New York: Chelsea House Publishing, 2008, 103p.
- [19] Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q*. 1997; **50 (3-4)**:161-168.
- [20] Gluber DJ. Epidemics dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol*. 2002;**10(2)**:100-3.
- [21] Teixeira MG, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. *Informe Epidemiológico do SUS*. 1999;**8(4)**:5-33.
- [22] WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2009.
- [23] Gluber, DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp Immun Microbiol Infect Dis*. 2004; **27**:319-30.

- [24] Dick OB, San Martin JLS, Montoya RH, Diego J, Zambrano B, Dayan GH. The History of Dengue Outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; **87**(4):584-93.
- [25] Gómez-Dantés H, Willoquet JR. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. *Cad. Saúde Pública.* 2009; **25**(S1):S19-31.
- [26] Guzman A, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol.* 2003; **27**(1):1-13.
- [27] Soper FL. The Prospects for *Aedes aegypti* Eradication in Asia in the Light of its Eradication in Brazil. *Bull. Org. mond. Santé.* 1967; **36**:645-7.
- [28] Tapia-Conyer R, Méndez-Galvána JF, Gallarno-Rincón H. The growing burden of dengue in Latin America. *J Clin Virol.* 2009; **46**(S2):S3-6.
- [29] Haldest, SB. Dengue: Overview and History. In: HALSTEAD, SB (ed). *Dengue.* London: Imperial College Press, 2008, 560 p.
- [30] San Martin JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckennooghe A, Dayan GH, Guzmán MG. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;**82**(1): 128-35.
- [31] OPAS. A OPAS/OMS atualiza os dados da dengue nas Américas, 2012. Disponível em:<<http://www.paho.org/bra/index.php?option=comcontent&view=article&id=2753:a-opas-oms-atualiza-os-dados-dengue-nas-americas-2012&Itemid=777>>. Acesso em 03 mar 2016.
- [32] OPAS. Description of the current epidemiological trends of dengue in the Americas. Disponível em: <<http://www.paho.org/hq/index.php?option=comcontent&view=category&layout=blog&id=1221&lang=en>>. Acesso em 3 mar 2016..
- [33] Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados.* 2008; **22**(64):53-72.
- [34] Figueiredo LTM. Dengue in Brazil: Past, Present and Future Perspective. *Dengue Bulletin.* 2003; **27**:25-33.

- [35] Silva JS, Mariano ZF, Scopel I. A dengue no Brasil e as políticas de combate ao *aedes aegypti*: da tentativa de erradicação às políticas de controle. Hygeia. 2008; **3(6)**:163-175.
- [36] Tauil PL. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. Cad. Saúde Pública, 2002; **18(3)**:867-871.
- [37] Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde. 2007; **16(2)**: 113-8.
- [38] Maciel IJ, Júnior JBS, Martelli MT. Epidemiologia e Desafios no controle do Dengue. Revista de Patologia Tropical. 2008; **37(2)**:111-130.
- [39] Pontes RJS, Ruffino-Neto A. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. Rev. Saúde Pública.1994; **28(3)**:218-227.
- [40] Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. Cad. Saúde Pública. 2009; **25(1)**:S7-S18.
- [41] Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? Cad. Saúde Pública. 2005; **21(5)**:1307-15.
- [42] Medronho RA. Dengue e o ambiente urbano. Rev Bras Epidemiol. 2006; **9(2)**:159-61.
- [43] Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, 2016:**47(14)**.
- [44] Ministério da Saúde. Governo lança campanha contra surto causado por mosquito da dengue. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/11/governo-lanca-campanha-contrasurto-causado-por-mosquito-da-dengue>> Acesso em 3 mar 2016.
- [45] Catão RC. Dengue no Brasil: Abordagem geográfica na escala nacional. São Paulo: Unesp, 2012, 178 p.
- [46] Jansen CC, Beebe NW. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. Microbes and Infection. 2010; **12(4)**:272-9.
- [47] Herrera-Basto E, Prevots DR, Zarate ML, Silva JL, Sepulveda-Amor J. First reported outbreak of classical dengue fever at 1,700 meters above sea level in Guerrero State, Mexico, June 1988. Am J Trop Med Hyg. 1992; **46(6)**:649-53.

- [48] Claro LBL, Tomassini HCB, Rosa MLG. Prevenção e controle do dengue: uma revisão de estudos sobre conhecimentos, crenças e práticas da população. Cad. Saúde Pública. 2004; **20(6)**:1447-57.
- [49] Barata EAMF, Costa AIP, Chiaravalloti F, Glasser CM, Barata JM, Natal D. População de *Aedes aegypti* em área endêmica de dengue, Sudeste do Brasil. Rev Saúde Pública. 2001; **35(3)**: 237-42.
- [50] Natal, D. Biecologia do *Aedes aegypti*. Biológico. 2002; **64(2)**:205-207.
- [51] Funasa (Fundação Nacional de Saúde). Dengue: Instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas. 2001. Brasília.
- [52] Centers for Disease Control and Prevotion (CDC). Dengue and the *Aedes aegypti* mosquito. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/resources/30Jan2012/aegyptifactsheet.pdf>.
- [53] Haldest, SB. Epidemiology. In: Haldest, SB (ed) . Dengue. London: Imperial College Press, 2008, 560 p.
- [54] Yang HM, Boldrini JL, Fassoni AC, Lima KKB, Freitas LFS, Gomez MC, Andrade VR, Freitas ARR. Abiotic Effects on Population Dynamics of Mosquitoes and Their Influence on Dengue Transmission In: Ferreira CP, Godoy WAC (Ed(s)). Ecological Modelling Applied to Entomology. London:Springer, 2014, 266 p.
- [55] Yang HM, Macoris MLG, Galvani KC, Andrighetti TM, Wanderley DMV. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. Epidemiol Infect. 2009; **137**:1188-202.
- [56] Lima JTF. Risco de Urbanização da Febre Amarela no Brasil. Cadernos de Saúde Pública. 1985; **1(3)**: 377-384.
- [57] Lowy, I. Representação e intervenção em saúde pública: vírus, mosquitos e especialistas da Fundação Rockefeller no Brasil. Hist. cienc. saude-Manguinhos. 1998; **5(3)**:647-77.
- [58] Teixeira MG, Barreto ML. Porque Devemos, de Novo, Erradicar o *Aedes Aegypti*. Ciênc. saúde coletiva. 1996; **1(1)**:122-36.

- [59] Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue, 2002
- [60] Gratz NG, Halstead SB. The Control of Dengue Vectors. In: Halstead SB (Ed(s)). Dengue. London: Imperial College Press, 2008, 506p.
- [61] Donalisio MR, Glasser CM. Vigilância Entomológica e Controle de Vetores do Dengue. Rev. Bras. Epidemiol. 2002; **5(3)**:259-72.
- [62] Reiter P. Surveillance and Control of Urban Dengue Vectors. In: Gluber DJ, Ooi EE, Vasudevan S, Farrar J (eds). Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Boston: Cabi, 2014, 624 pgs.
- [63] Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. Epidemiol. Serv. Saúde. 2007; 16(4)::279-293.
- [64] Oliveira SL, Carvalho DO, Capurro ML. Mosquito transgênico: do paper para a realidade. Revista da Biologia. 2011; **6b**:38-43.
- [65] Dorn RC. Estudo da Recorrência de Epidemias de Sarampo através de um Modelo de Autômatos Celulares. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2004.
- [66] Rouquayrol MZ, Gurgel M. Epidemiologia e Saúde. Rio de Janeiro: MedBook, 2013, 736 p.
- [67] Hethcote HW. The Mathematics of Infectious Diseases. Siam Review. 2000;**42(4)**:599-653.
- [68] Dietz K, Heesterbeek JAP. Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. Math Biosci. 2002; **180**:1-21.
- [69] Murray JD. Mathematical Biology: I. An Introduction (Interdisciplinary Applied Mathematics). New York: Springer, 2002, 576 pgs.
- [70] Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. New York: Oxford University Press, 1991, 768 pgs.
- [71] Daley DJ, Gani J. Epidemic Modelling: An Introduction. Cambridge: Cambridge University Press, 1999, 213 pgs.

- [72] Earn DJD. A Light Introduction to Modelling Recurrent Epidemics. In: Brauer F, Driessche PVD, Wu J (eds). *Mathematical Epidemiology*. Berlin: Springer, 2008, 412p..
- [73] Martcheva M. *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Gainesville, Springer, New Jersey, 2015, 462 p.
- [74] Massad E, Menezes RXM, Silveira PSP, Ortega NRS. *Métodos quantitativos em medicina*. Barueri: Manole, 2004. 561 p.
- [75] Johansson MA, Hombach J, Cummings DAT. Models of the impact of dengue vaccines: A review of current research and potential approaches. *Vaccine*. 2011; **29(35)**:5860-8.
- [76] Nishiura H, Chowell G. The Effective Reproduction Number as a Prelude to Statistical Estimation of Time-Dependent Epidemic Trends. In: Gerardo Chowell G, Hyman JM, Bettencourt LMA, Castillo-Chavez C (eds). *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology*. Dordrecht, Springer, 2009, 376 p.
- [77] Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. 2007; **274**: 599-604.
- [78] Pinho STR, Ferreira CP, Esteva L, Barreto FR, Silva VCM, Teixeira MGL. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Phil. Trans. R. Soc. A*. 2010; **308**:5679-5693.
- [79] Hollingsworth TD. Controlling infectious disease outbreaks: Lessons from mathematical modelling. *J Public Health Policy*. 2009; **30(3)**: 328-41.
- [80] Andraud M, Hens N, Marais C, Beutels P. Dynamic Epidemiological Models for Dengue Transmission: A Systematic Review of Structural Approaches. *PLoS One*. 2012; **7(11)**: e49085.
- [81] Newton EA, Reiter P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *Am J Trop Med Hyg*. 1992; **47(6)**: 709-20.
- [82] Esteva L, Vargas C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Math Biosci*. 1998;**150(2)**: 131-51.

- [83] Esteva L, Vargas C. A model for dengue disease with variable human population. *J. Math. Biol.* 1999;**38**:220-240
- [84] Derouich M, Boutayeb A. Dengue fever: Mathematical modelling and computer simulation. *Applied Mathematics and Computation.* 2006; **177**: 528-544.
- [85] Yang HM, Macoris MLG, Galvani KC, Andrichetti TM, Wanderley MV. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. *Epidemiol Infect.* 2009;**137**(8):1188-202.
- [86] Burattini MN, Chen M, Chow A, Coutinho FAB, Goh KT, Lopez LF, MA S, Massad E. Modelling the control strategies against dengue in Singapore. *Epidemiol Infect.* 2008; **136**(3):309-19.
- [87] Egger JR, Ooi EE, Kelly DW, Wookhouse ME, Davies CR, Coleman PG. Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bull World Health Organ.* 2008; **86**(3):187-96.
- [88] Esteva L, Yang HM. Assessing the effects of temperature and dengue virus load on dengue transmission. *J Biol. Syst.* 2015; **23**(4):527-554.
- [89] Rossi MM, Lopez LF, Massad E. The Dynamics of Temperature- And Rainfall-Dependent Dengue Transmission in Tropical Regions. *Ann Biom Biostat.* 2015; **2**(2): 1020.
- [90] Keeling MJ, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.* New Jersey, Princeton University Press, 2008, 385 p.
- [91] Feng Z., Velasco-Hernández, J.X. Competitive exclusion in a vector-host model for dengue fever. *J. Math. Biol.* 1997;**35**(5),523-44.
- [92] Esteva L., Vargas C.: Coexistence of different serotypes of dengue virus. *J. Math. Biol.* 2003; **46**:31-47.
- [93] Ferguson N. M., Donnelly C. A., Anderson R. M.: Transmission dynamics and epidemiology of dengue: insights from age-stratified sero-prevalence surveys, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 1999; **354**, 757-768.

- [94] Reiner RC, Stoddarda ST, Forsheyc BM, King AA, Ellisa AM, Lloyd AL, Long KC, Rochac C, Vilcarrmeroc S, Astetec H, Bazanc I, Lenharth A, Vazquez-Prokopec GM, Paz-Soldank VA, McCallh PJ, Kitrona U, Elderl JP, Halseyc ES, Morrinsob AC, Kochele T, Scott TW: Time-varying, serotype-specific force of infection of dengue virus. *Proc Natl Acad Sci (PNAS)*. 2014; **20**:E2694-702.
- [95] Coudeville L, Garnett GP. Transmission dynamics of the four dengue serotypes in southern Vietnam and the potential impact of vaccination. *PLoS One*. 2012; **7(12)**: e51244.
- [96] Mbah MLN, Durham DP, Medlock J, Galvani AP. Country- and age-specific optimal allocation of dengue vaccines. *J Theor Biol*. 2014; **342**:15-22.
- [97] Amaku M, Coudeville L, Massad E. Designing a vaccination strategy against dengue. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2012; **54(18)**, S18-S21.
- [98] Knerer G, Currie C, Brailsford S. Impact of combined vector-control and vaccination strategies on transmission dynamics of dengue fever: a model-based analysis. *Health Care Manag Sci*. 2015; **18(2)**:205-17.

Capítulo 2

Análise espacial da dengue na cidade do Rio de Janeiro através do número de reprodutibilidade basal

Resumo

Estimamos o número de reprodutibilidade basal a partir de séries temporais de casos de dengue de várias áreas de planejamento da cidade do Rio de Janeiro em 2002 através do método estudado por Pinho e colaboradores em 2010, que permite estabelecer uma relação entre o número de reprodutibilidade basal, R_0 , e a força de infecção, usando valores dos parâmetros entomológicos, estimados a partir da temperatura média do Rio de Janeiro naquele ano, como taxa de mortalidade e taxa de incubação extrínica, bem como parâmetros relacionados aos indivíduos, como mortalidade humana, período de incubação da doença e período de recuperação. A força de infecção da epidemia de dengue foi obtida a partir da série temporal dos casos reais de dengue. O cálculo de R_0 por região nos permite verificar quais regiões da cidade apresentaram um crescimento inicial mais pronunciado de novos casos, podendo ter um controle da população de vetores mais rigoroso nessas áreas e a identificação dos fatores que levaram a este comportamento. Comparamos R_0 com fatores sociodemográficos por região, como IDH (índice de desenvolvimento humano) e mobilidade urbana. Observamos que os valores de R_0 estão correlacionados com a mobilidade das

pessoas das áreas da cidade, ao contrário do que ocorre com a incidência e mobilidade. Por outro lado, nem a incidência e nem o R_0 estão relacionados com o IDH. Além disso, observamos ainda que as regiões com maiores valores de R_0 não correspondem necessariamente às aquelas com maiores valores de incidência.

2.1 Introdução

A dengue é uma doença transmissível viral, causada por um arbovírus, com quatro sorotipos conhecidos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 [1]. Sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, com uma estimativa de 390 milhões de infecções por dengue em todo o mundo a cada ano [23]. Ela é transmitida ao homem pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, originário da África e adaptado ao ambiente urbano, se desenvolvendo em áreas tropicais e subtropicais [3]. Desde a reintrodução do arbovírus no Brasil, em 1981, a cidade do Rio de Janeiro tem sido acometida por várias epidemias da doença, com uma grande epidemia sendo provocada quando da entrada do sorotipo DENV-3 em 2000 [4, 5], havendo registros de 145.779 pessoas infectadas pela doença [6]. Entretanto, esse número pode ter sido ainda maior, devido a subnotificações (pacientes que apresentam os sintomas mas buscam os serviços de saúde) ou casos notificados mas não registrados no SINAN [7]. A dificuldade em controlar e eliminar a doença está em uma conjunção de fatores: aumento das populações, acarretando moradias precárias e falta de infraestrutura em saneamento básico e coleta de lixo, falta de abastecimento de água, fazendo com que ocorra armazenamento em recipientes a céu aberto, clima tropical, aumento da densidade de mosquito *Aedes aegypti* devido ao aumento do índice larval em ambientes urbanos [8], dificuldade de acesso de agentes de saúde a casas desocupadas e terrenos baldios para combate ao mosquito e focos de larvas, inexistência de vacina preventiva, resistência dos mosquitos a inseticidas, etc. Outro fator importante na disseminação não somente da dengue mas de outros agentes infecciosos é a mobilidade de pessoas, em que por um lado, o aumento do transporte aéreo e o turismo a locais onde a dengue é endêmica facilita a propagação do vírus de uma cidade, país e continente a outro [9] e por outro lado o intenso fluxo de pessoas na cidade possibilita a circulação do vírus entre as regiões da cidade. O município do Rio de Janeiro, com alta densidade populacional, desi-

gualdade sócio-econômica e fatores ambientais favoráveis como clima quente e úmido, além de chuvas frequentes nos meses de dezembro a março, é um ambiente propício à disseminação do(s) vírus da dengue.

Neste trabalho analisamos a epidemia de dengue ocorrida na cidade do Rio de Janeiro em 2002 através do modelo matemático apresentado em Pinho et. al [10] em que foi calculada uma expressão para o número de reprodutibilidade basal, R_0 [11], levando em conta a dinâmica do modelo e a força de infecção a partir de séries temporais de casos reais de dengue. Obtivemos também os valores de R_0 em diversas regiões da cidade e como estão relacionadas com a mobilidade urbana. O número de reprodutibilidade basal descreve o número médio de casos secundários causado por um único caso em uma população inteiramente suscetível. Se $R_0 < 1$, não há epidemia, ou seja, a infecção não consegue se estabelecer na população hospedeira. Dessa forma o valor de R_0 é um bom indicador do risco de uma epidemia e a estimativa de seu valor é importante para o controle da infecção. Embora o município do Rio de Janeiro já tenha sido afetado por várias epidemias de dengue, não sendo assim uma população totalmente suscetível à doença, em 2001 há a entrada de um novo sorotipo na cidade, sendo responsável pela epidemia de 2002 [4]. Como a infecção com um sorotipo proporciona imunidade apenas para ele [9], podemos considerar que em 2002 a população estava totalmente suscetível ao novo sorotipo.

O capítulo está dividido da seguinte forma: na seção 2.2 há uma descrição sobre a cidade do estudo, o Rio de Janeiro, e do método usado para o cálculo da taxa de reprodutibilidade basal. Na seção 2.3 apresentamos os resultados, como os valores do número de reprodutibilidade basal para cada área de planejamento do Rio de Janeiro, a correlação de R_0 com IDH e com a mobilidade e como o controle vetorial em uma região poderia alterar o valor do R_0 para toda a cidade. Na seção 2.4, fazemos uma discussão sobre os resultados obtidos na seção anterior.

2.2 Materiais e Métodos

2.2.1 Regiões do Rio de Janeiro

Tomamos por base no nosso estudo os casos notificados de dengue no município do Rio de Janeiro, no ano de 2002, utilizando o banco de dados disponível na Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro [6], já separados por área de planejamento (AP), região administrativa e por bairros. Os casos foram registrados semanalmente e mensalmente considerando a data de início dos sintomas.

O município do Rio de Janeiro com população estimada em 6.453.682 habitantes em 2014 [12] e área de 1.197,463 km² é dividido em 160 bairros agrupados em dez áreas de planejamento, como apresentado na figura (2.1).

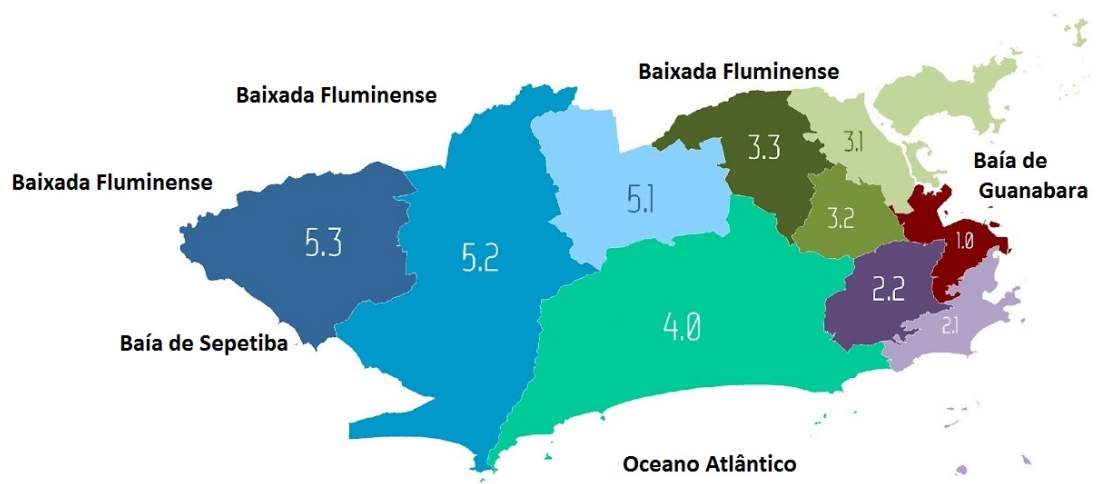


Figura 2.1: Mapa do Rio de Janeiro, com as divisões em áreas de planejamento. Fonte: CVAS - Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde.

A tabela 1 apresenta alguns dos bairros que compõem cada área de planejamento.

- A área de planejamento **AP1** é formada por 15 bairros, recebendo diariamente milhares de pessoas por ser a área central de negócios, com grande número de estabelecimentos comerciais; os seus maiores problemas são o uso inadequado

Área de Planejamento	Bairros
1	Saúde, Gamboa, Centro, Santa Teresa, Estácio, Benfica, etc.
2.1	Copacabana, Leblon, Lagoa, Rocinha, Ipanema, Gávea, etc.
2.2	Tijuca, Vila Isabel, Grajaú, Andaraí, Maracanã, etc.
3.1	Ramos, Ilha do Governador, Complexo do Alemão, Maré, etc.
3.2	Inhaúma, Méier, Jacarezinho, Piedade, Higienópolis, etc.
3.3	Irajá, Anchieta, Madureira, Pavuna, Acari, Vista Alegre, etc.
4	Jacarepagua, Cidade de Deus, Barra da Tijuca, Grumari, etc.
5.1	Realengo, Bangu, Deodoro, Padre Miguel, Vila Militar etc.
5.2	Campo Grande, Santíssimo, Guaratiba, Cosmos, Inhoaíba, etc.
5.3	Paciência, Santa Cruz, Sepetiba

Tabela 2.1: Bairros e Áreas de Planejamento para o município do Rio de Janeiro. Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

de lugares públicos, resultando em acúmulo de lixo e crescimento do número de favelas [13].

- A **AP2**, dividida em **AP2.1** (zona sul com bairros Copacabana, Lagoa, São Conrado, etc) e **AP2.2** (zona norte: Andaraí, Grajaú, Maracanã, Tijuca, etc), vizinhas à AP1, são classificadas como de alto desenvolvimento humano. Na **AP2.1** encontra-se os principais pontos turísticos da cidade e nas últimas décadas sofreu um intenso processo de verticalização, principalmente no bairro de Copacabana. É considerada a região mais rica da cidade, com renda per capita maior do que em outras AP's. Entretanto, apresenta problemas como ocupação irregular das encostas, ocasionando uma degradação no meio ambiente e moradia irregular. A **AP2.2** apresenta um IDH próximo ao encontrado na AP2.1, mas tem sofrido com problemas urbanos graves, como favelização e violência.
- Vizinha à AP2.2 e AP1, encontra-se a **AP3**, onde moram 40,2% dos habitantes

do município, subdivida em três regiões: **AP3.1** (Ilha do Governador, Vigário Geral, Complexo do Alemão, etc), **AP3.2** (Méier, Higienópolis, Inhaúma, etc) e **AP3.3** (Madureira, Irajá, Vila da Penha, etc), [14]. A região é a porta de entrada da cidade, com importantes rodovias e o aeroporto internacional do Rio, na ilha do Governador, que faz parte da **AP3.1**, de onde também saem as barcas. É também na **AP3.1** que se registra a renda mais baixa não só das AP's, como de todo o município, nos bairros Complexo do Alemão e Maré. Além disso, a **AP3** conecta todo o sistema urbano municipal, através de grandes avenidas, como Av. Brasil, linha vermelha, linha amarela, linhas férreas e metrô.

- A **AP4** faz divisa com as regiões AP 2.1, 2.2, 3.2, 3.3, 5.1 e 5.2, sendo formada por 19 bairros tais como Barra da Tijuca, Cidade de Deus, Jacarepaguá, entre outros. Apesar de possuir áreas de proteção ambiental, há sérios problemas com poluição das lagoas, agravados pelo crescimento populacional [13]. Além disso, convivem lado a lado bairros com alto IDH, como o bairro de Barra da Tijuca, e bairros com baixo IDH, como o bairro de Cidade de Deus.
- A **AP5**, zona oeste do Rio, também está subdivida em três regiões, **AP5.1** (Realengo, Bangu, Padre Miguel entre outros), **AP5.2** (Campo Grande, Santíssimo, etc) e **AP5.3** (Santa Cruz, Paciência e Sepetiba), ocupando a maior área territorial do município, com predominância no padrão horizontal das habitações. Conta com os principais corredores de transporte de massa, como Avenida Brasil e rede ferroviária, mas com ocupação descontrolada de encostas, manguezais e faixas marginais de rios e canais (2). A **AP5** é região que mais cresce em população devido à alta natalidade, tendo o maior número de pessoas por domicílio mas com baixa densidade populacional, ocupando 64% do território [15]. Costuma apresentar as temperaturas mais elevadas do município, decorrente da baixa circulação de vento, sendo localizada em Bangu (**AP5.1**) a estação meteorológica que marca a temperatura máxima da cidade. Em geral, na **AP5** predominam residências em casas, com a verticalização se apresentando de forma mais significativa apenas em Realengo (**AP5.1**), que juntamente com o bairro de Bangu, apresenta o maior valor de densidade residencial construída (área construída por quilômetro quadrado). Já a **AP5.3**, região mais afastada do centro da cidade, possui baixa densidade residencial construída, apresentando cerca de

30% com ocupação rural (cultura e pastagem).

As áreas de planejamento estão interligadas pelos sistemas de transporte coletivo e por vias expressas, como a avenida Brasil, que começa na zona portuária (**AP1**) passando por vários bairros até a zona oeste (**AP5.3**) [15]. Levando em conta a existência de mosquitos em todas as regiões da cidade, a mobilidade das pessoas através da cidade pode contribuir para a rápida propagação de doenças transmissíveis em todos os bairros, em particular a dengue. Buscando verificar se o número de reprodutibilidade basal está relacionado com a mobilidade urbana, comparamos os valores de mobilidade de cada área de planejamento com os valores de R_0 e com o número de casos. Os dados de mobilidade (*MOB*), conhecidos como dados de origem-destino, são referentes ao início e fim de uma viagem de uma pessoa, desconsiderando pontos intermediários (mobilidade total de uma área de planejamento = pessoas que entram em uma AP + número de pessoas que saem de uma AP.). No trabalho de pesquisa executado pela Secretaria Estadual de Transporte do Rio de Janeiro no período de outubro de 2002 a dezembro de 2003, foram visitados cerca de 40.000 domicílios, sendo entrevistas 99.310 pessoas, distribuídas em toda a região metropolitana do Rio de Janeiro [16]. No formulário de pesquisa, as pessoas entrevistadas foram questionadas sobre os bairros de origem e destino de seus deslocamentos diários. São consideradas viagens no modo à pé e motorizado, onde elas são agrupadas com a mesma origem e destino, ou seja, quantos habitantes da cidade em média chegam ou partem de um bairro que esteja localizado numa dada área de planejamento diariamente [17].

Cada área de planejamento tem um conjunto de características próprias que os diferencia das outras e um dos possíveis fatores considerados para o ressurgimento de epidemias da dengue são as variáveis socioeconômicas, como Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que é calculado levando-se em conta variáveis como longevidade, educação e renda per capita. Construimos um banco de dados com o IDH de cada área de planejamento utilizando os dados do Instituto Municipal de Urbanismo Pereira Passos - IPP [18] e fizemos uma correlação entre seus valores e R_0 para cada AP. A busca de uma relação entre a ocorrência de dengue e índices socioeconômicos e ambientais para melhor compreensão da doença tem sido objeto de estudo de vários trabalhos [19], [20], [21], [22], [23], [24], considerando a heterogeneidade espacial da incidência e condições de vida de bairros e setores censitários de um município.

Estimar o número de reprodutibilidade basal para cada área nos auxiliará a observar em quais regiões a transmissão da doença tem crescimento inicial de casos mais significativo, sendo uma importante medida para o entendimento da propagação do vírus da dengue.

2.2.2 Número de reprodutibilidade basal

Estimamos o número de reprodutibilidade basal, R_0 , para cada área de planejamento através do modelo estudado por Pinho et. al [10], que estabelece uma relação entre R_0 e a força de infecção obtida dos dados reais. No referido modelo (**Anexo 1**), a população de mosquitos é dividida em quatro compartimentos: A (fase aquática), M_s (mosquito suscetível), M_e (mosquito exposto) e M_i (mosquito infectado). A população humana, considerada constante, é dividida em H_s (humanos suscetíveis), H_e (humanos expostos) e H_i (humanos infectados). As interações não lineares entre (H_i e M_s) e (H_s e M_i) estão associadas ao mecanismo de transmissão indireta do vírus.

O número de reprodutibilidade basal foi calculado através do operador de próxima geração [25, 26] aplicado ao sistema dinâmico considerando os termos infectantes e os termos de transição dos compartimentos M_e, M_i, H_e, H_i (**Anexo 2**). Para relacioná-lo com os dados reais, Pinho et. al. [10] utilizaram a força de infecção, Λ , que representa o expoente da taxa de crescimento inicial de uma epidemia [27]. Segundo Favier et. al [27], no início de uma epidemia, o número cumulativo de casos pode ser assumido como $L \propto \exp(\Lambda t)$, onde L no modelo matemático de Pinho et al, representa os compartimentos M_e, M_i, H_e, H_i , o que é geralmente observado nos processos epidêmicos analisados. Comparando o resultado encontrado através do método de Favier com o número de reprodutibilidade calculado pelo operador de próxima geração (detalhes no anexo 2), chega-se à expressão:

$$R_0^2 = \left(\frac{\Lambda}{(\theta_m + \mu_m + c_m)} + 1 \right) \left(\frac{\Lambda}{(\theta_h + \mu_h)} + 1 \right) \left(\frac{\Lambda}{(\mu_m + c_m)} + 1 \right) \left(\frac{\Lambda}{(\alpha_h + \mu_h)} + 1 \right) \quad (2.1)$$

Representando graficamente o número de novos casos por semana em função do número cumulativo de casos, o crescimento exponencial é aproximado por um crescimento linear, em que a inclinação da reta na etapa de aumento do número de novos

casos significa a força de infecção. A população humana é considerada constante, com taxa de recuperação e mortalidade dadas respectivamente por α_h dias⁻¹ e μ_h dias⁻¹. A taxa de incubação intrínseca é representada por θ_h e os parâmetros entomológicos, taxa de mortalidade do mosquito, μ_m dias⁻¹, e taxa de incubação extrínseca, θ_m dias⁻¹, variam com a temperatura local.

2.3 Resultados

Para os dados da série temporal sa cidade do Rio de Janeiro em 2002 apresentados na figura 2.2(a), fazendo a relação entre o número de novos casos por casos acumulados (figura 2.3(a)), obtemos $\Lambda = (0,56 \pm 0,01)$ semanas⁻¹.

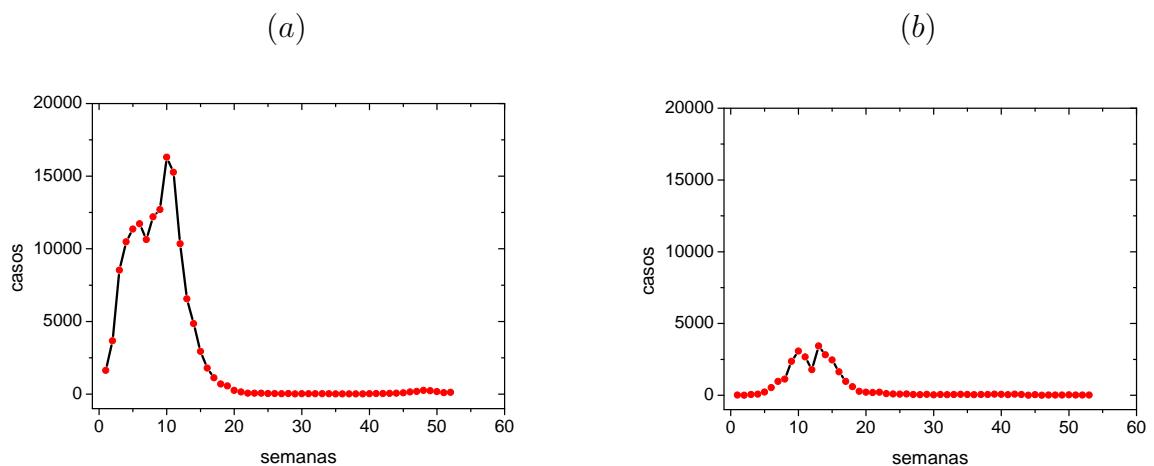


Figura 2.2: Série temporal de casos de dengue para: (a) a cidade do Rio de Janeiro em 2002 e (b) a cidade de Salvador em 2002.

Para estimar os valores R_0 através da equação (2.1), consideramos a situação mais pessimista, assumindo que não havia nenhum controle vetorial efetivo, $c_m \approx 0$; utilizamos para os parâmetros humanos, $\mu_h = 4 \times 10^{-5}$ dias⁻¹ e $\alpha = 0.125$ dias⁻¹ [10]. Como os parâmetros entomológicos variam com a temperatura, usamos a temperatura média para o Rio de Janeiro em 2002 fornecida pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), $(25,13 \pm 0,73)^{\circ}\text{C}$, obtendo para a taxa de mortalidade do mosquito, $\mu_m = 0,0337$ dias⁻¹ (os valores variam entre 0,0284 e 0,3105 dias⁻¹) e para a incubação extrínseca, $\theta_m = 0,0957$ dias⁻¹ (os valores variam entre os 0.00938 e 0.0977 dias⁻¹)[10]. A figura 2.2(b) apresenta a série temporal de Salvador em 2002, onde

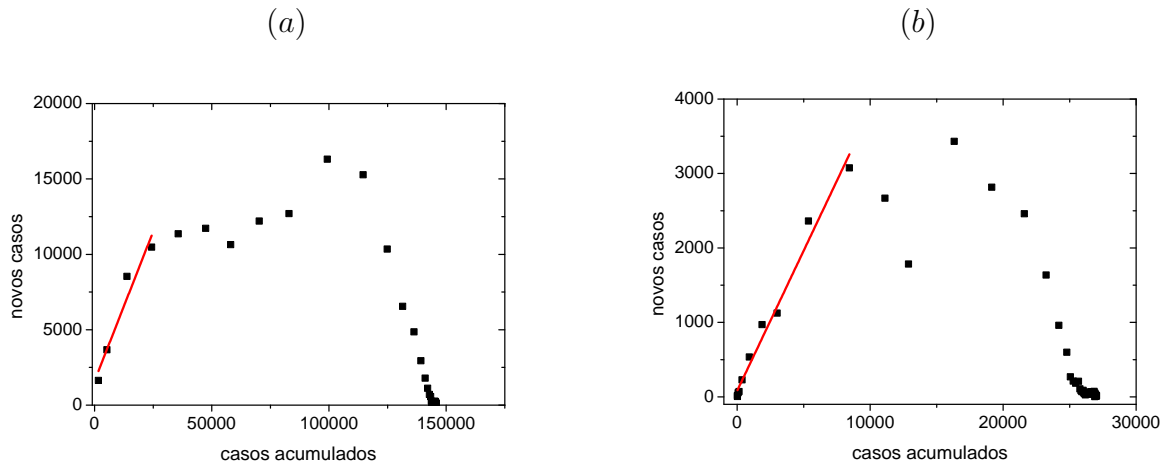


Figura 2.3: Número de novos casos por casos acumulados para (a) Rio de Janeiro e (b) Salvador.

os dados foram utilizados por Pinho et al [10] para o cálculo de R_0 pela equação (2.1), com os mesmos parâmetros aplicados para o Rio de Janeiro, exceto a taxa de mortalidade do mosquito, $\mu_m = 0,0302 \text{ dias}^{-1}$; a força de infecção para Salvador é de $\Lambda = (0,43 \pm 0,02) \text{ semanas}^{-1}$ (figura 2.3b).

Obtivemos o valor de R_0 para o Rio de Janeiro, $R_0 = 3.63$, maior que Salvador no mesmo ano, $R_0 = 2.85$, obtido anteriormente por Pinho et al [10] utilizando a mesma equação para o número de reprodutibilidade basal e mesmos parâmetros, variando apenas a taxa de mortalidade do mosquito devido à pequena diferença de temperatura entre as cidades em 2002, além da força de infecção diferente nas duas cidades.

A tabela 2.2 apresenta os valores de R_0 obtidos através da equação (2.1) considerando os dados da epidemia de dengue em 2002 distribuídas nas dez áreas de planejamento. As colunas da tabela representam, respectivamente: (1) a classificação de cada área de planejamento; (2) os valores calculados de R_0 ; (3) o número de casos em 2002 registrados pela Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro; (4) a incidência (número de casos por população); (5) a mobilidade de pessoas diariamente em cada AP; (6) a densidade populacional (número de pessoas por km^2); (7) o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

Para estimar a correlação entre o R_0 e mobilidade (figura 2.4a) e entre o número de casos e mobilidade (figura 2.4b) para as dez áreas de planejamento em 2002, utilizamos

Tabela 2.2: Tabela com os valores de R_0 , número de casos, incidência, mobilidade, densidade e IDH para cada área de planejamento.

AP	R_0	Número de casos	Incidência	Mobilidade	Densidade	IDH
1	3.74	9854	0.040	170,116	72.4	0.778
2.1	1.88	12532	0.019	229,211	141.62	0.847
2.2	2.85	8492	0.024	92,474	64.5	0.868
3.1	3.31	18328	0.020	174,984	123.4	0.732
3.2	1.78	9548	0.017	118,312	133.8	0.773
3.3	3.59	10752	0.011	176,336	126.6	0.760
4	3.28	27510	0.033	214,572	28.4	0.787
5.1	3.23	8154	0.012	92,526	57.0	0.744
5.2	1.75	11151	0.016	85,275	51.6	0.71
5.3	1.87	23054	0.064	35,858	21.8	0.694

o coeficiente de correlação de Spearman (ρ) (ANEXO 4), verificando uma correlação positiva entre R_0 e mobilidade. Para a correlação entre número de casos e mobilidade, obtivemos também uma correlação positiva, mas menor do que entre R_0 e mobilidade. Já para incidência e mobilidade, obtivemos uma correlação negativa. Relacionamos também R_0 e número de casos com o IDH de cada AP (figura 2.5a), com base no coeficiente de correlação de Spearman, visando identificar se tais fatores influenciam nos valores de R_0 . Verificamos que há uma fraca correlação entre IDH e R_0 ; para a correlação entre IDH e número de casos encontramos da mesma forma uma fraca correlação, mas negativa. Também não encontramos correlação significativa entre R_0 e incidência. Estendendo esse estudo para regiões administrativas (além das áreas de planejamento, o Rio de Janeiro também é dividido em 33 regiões administrativas em que são distribuídos todos seus bairros) encontramos valores próximos de correlação de Spearman aos mencionados acima.

As áreas de planejamento que apresentam maior risco para ocorrência de dengue podem auxiliar na implementação de estratégias de controle em áreas prioritárias.

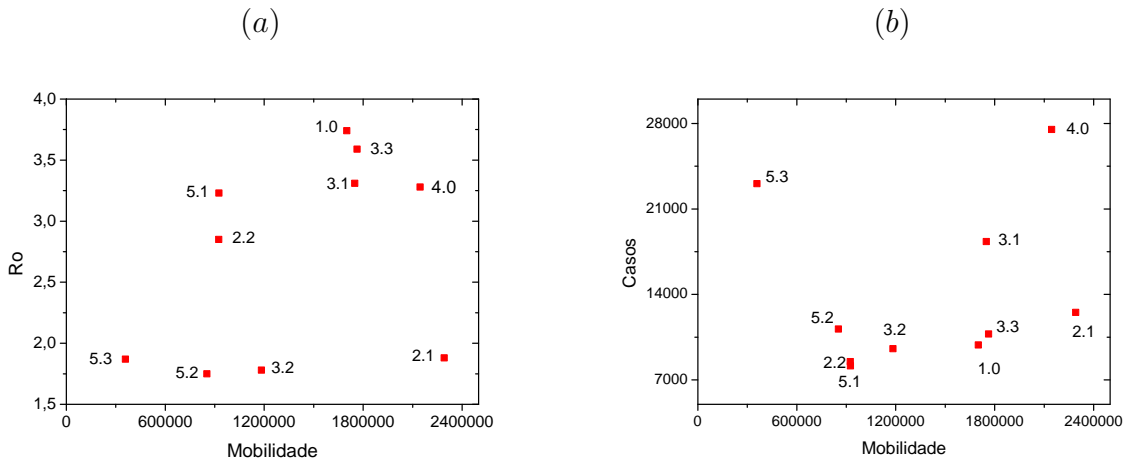


Figura 2.4: (a) Número de reprodutibilidade basal R_0 por mobilidade; (b) Casos por mobilidade para as dez áreas de planejamento.

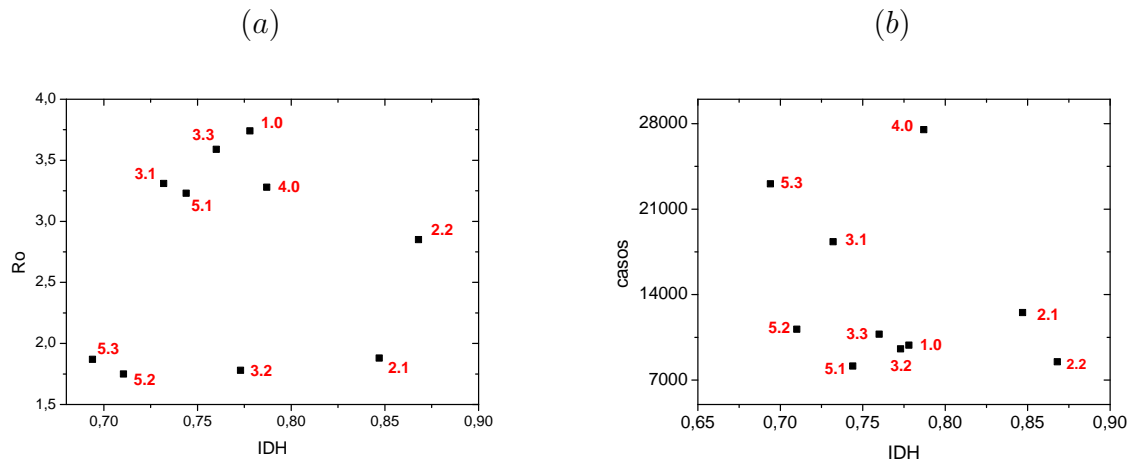


Figura 2.5: (a) Número de reprodutibilidade basal R_0 por IDH; (b) Casos por IDH para as dez áreas de planejamento.

Para obter os valores de R_0 da tabela 2.2, consideramos $c_m = 0$ na expressão (2.1), ou seja, ausência de controle vetorial em 2002. Para observar o impacto do controle vetorial em toda a cidade do Rio de Janeiro, variamos o valor de c_m de 0 a 1, como apresentado na figura (2.7). Pela expressão (2.1) temos que o crescimento inicial do número de casos é exponencial, o que limita que os valores de R_0 sejam sempre maiores do que 1; mas observamos pela figura (2.7) que o aumento do controle vetorial reduz os valores de R_0 . No próximo capítulo veremos que essa limitação não é suficiente para cessar a transmissão de modo que a epidemia possa retornar após um período de tempo. Quanto às áreas de planejamento, ao considerar $c_m = 0.3$ nas duas áreas com

Tabela 2.3: Coeficientes de Spearman para correlação entre várias variáveis

Variáveis	Coeficiente de correlação de Spearman	p-valor
R_0 x mobilidade	0,53	$p > 0,1$
Número de casos x mobilidade	0,28	$p > 0,1$
Incidência x mobilidade	-0,14	$p > 0,1$
R_0 x IDH	0,23	$p > 0,1$
Número de casos x IDH	-0,29	$p > 0,1$
Incidência x IDH	-0,24	$p > 0,1$

maior valor de R_0 , o valor médio de R_0 reduziu de 2.72 para 2.37. O controle vetorial é um dos parâmetros que pode ser alterado fazendo variar diferentemente a intensidade de sua aplicação por região da cidade. Vale notar que tal controle não deixaria de ser aplicado ainda que a vacina contra a dengue venha a ser bem sucedida, pois o Brasil vem sendo afetado por epidemias dos vírus de zika e chikungunya também transmitidos pelo mosquito *Aedes Aegypti*.

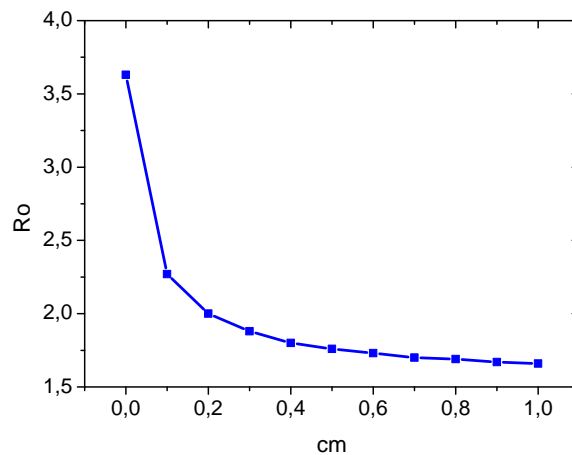


Figura 2.6: Valores de R_0 em função do controle vetorial para o Rio de Janeiro em 2002.

2.4 Discussão

Nesse trabalho estimamos o número de reprodutibilidade basal para várias regiões do Rio de Janeiro. Levando em conta a heterogeneidade espacial, procuramos analisar R_0

por regiões para investigar se há associação entre R_0 e as características de cada região. Calculamos R_0 através da força de infecção, obtido do crescimento exponencial inicial do número cumulativo de casos; assim o valor de R_0 por região nos permite analisar desde o início da contagem do número de casos a possibilidade de uma epidemia, podendo ser contido pelos sistemas de vigilância de saúde, evitando que se propague por toda cidade.

Os valores de R_0 para as dez áreas de planejamento do Rio, em 2002, variam de 1.75 a 3.74. Podemos observar que as AP's 1 e 3.3, separadas pelas áreas de planejamento 3.1 e 3.2, apresentam maior valor de R_0 (3.74 e 3.59, respectivamente). Entretanto, a AP3.3 não está entre as regiões com maior número de casos por população (0.011), sendo o maior valor o da AP5.3, com 0.064 número de casos/pop. ($R_0 = 1.87$). As regiões de maior incidência não correspondem necessariamente a maiores valores de R_0 já que a força de infecção não está diretamente ligada ao número total de casos, pois é obtida da inclinação da reta no início do crescimento exponencial do número cumulativo de casos. Ela mede quão rápido cresce uma epidemia enquanto a incidência anual mede a intensidade da epidemia em todo intervalo de tempo. A AP1, por ter o centro e a zona portuária como bairros, tem um intenso tráfego de pessoas, o que pode explicar o alto valor de R_0 . Apesar do centro apresentar a maior mobilidade da cidade, com um fluxo diário 107.5679 pessoas por dia, a AP1 não tem a maior mobilidade entre as AP's; isso se justifica pelo fato de cada AP ser formada por vários bairros, com mobilidades variadas. Segundo Almeida [19], no início da epidemia de 2002, o maior número de casos registrados pela Secretaria de Saúde estava no centro da cidade (AP1), se espalhando rapidamente nas semanas 4 a 6 em direção às zonas oeste (APs 4, 5.1, 5.2 e 5.3) e norte (AP2.2).

As áreas de planejamento com maiores valores de R_0 (AP1, AP3.1, AP3.3 e AP 4) apresentadas na figura 2.1 estão diretamente interligadas, com grandes avenidas, como a avenida Brasil, passando por seus bairros. A mobilidade das pessoas pelas diversas áreas da cidade pode contribuir para a propagação da doença. Para MacPherson & Gushulak [29], a mobilidade de pessoas está sendo considerada como um dos principais fatores para a disseminação de vírus em diferentes localidades. Pela tabela 2.1 podemos constatar que a maioria das regiões com maiores valores de R_0 (AP1, AP3.1, AP3.3 e AP4) tem também os maiores valores de mobilidade, diferente do que obser-

vada para número de casos ou incidência, exceto a AP2.1, que tem um dos menores valores de R_0 . A AP2.1 é considerada área nobre da cidade, com maior valor de IDH e maior circulação de turistas. Sua grande mobilidade é justificada por contar com bairros localizados entre a zona sul e o centro da cidade, sendo assim bairros de passagem, fazendo também divisa com a AP4, que tem grande mobilidade e alto valor de R_0 . Além disso, na AP2.1 também estão os principais pontos turísticos da cidade e praias, sendo assim uma área de grande movimentação. Os valores obtidos para os coeficientes de correlação de Spearman para R_0 e mobilidade mostram que estão mais significativamente correlacionados do que o número de casos e mobilidade. Barmack [30] et al, em seu modelo estocástico em uma rede simulando uma cidade, mostra os efeitos da mobilidade na dispersão da doença. Mesmo no caso em que só se considera o movimento de um indivíduo por toda a rede, a epidemia é espalhada muito mais rapidamente do que quando somente impulsionada por mosquitos, pois a mobilidade humana é de longo alcance e frequente enquanto que a mobilidade de mosquitos é de curto alcance, sendo de longo alcance somente quando acompanha a mobilidade humana através dos meios de transporte. A atuação de programas de saúde em locais onde há grande locomoção de pessoas já no início da verificação de casos, pode contribuir para o levantamento de focos de reprodução dos mosquitos naquela região e dificultar a propagação da doença para toda a cidade.

As áreas de planejamento da cidade são compostas por populações com diferentes estratos socioeconômicos. Vários autores analisam se níveis socioeconômicos podem ser associados à ocorrência de dengue, nem sempre chegando a resultados concordantes. Nossos resultados mostram um baixo coeficiente de correlação para a associação entre R_0 e IDH e número de casos e IDH. Resultados semelhantes foram encontrados por Teixeira et. al em Salvador [21] em 2003, Vasconcelos et. al. em São Luís [23], em 1999 e Mondini & Neto em São José do Rio Preto em 2002 [24] ao correlacionarem soroprevalência e renda média, observando soroprevalência alta para todos os estratos socioeconômicos. Entretanto, Costa et. al [20], em São José do Rio Preto [20] e Teixeira & Medronho [22] também para o Rio de Janeiro em 2002 encontraram uma boa concordância entre maior incidência de dengue e menor nível socioeconômico. O Rio de Janeiro é uma cidade com grande diversidade socio-econômica, apresentando bairros com melhores condições de vida próximos de localidades com baixo nível socio-

econômico e com condições de saneamento e coleta de lixo precárias, além das favelas distribuídas por toda a cidade [28], o que pode refletir nos resultados de correlação.

Analisando o comportamento de R_0 por cidade como um todo, podemos compará-la com outra cidade como Salvador, cuja epidemia ocorreu no mesmo ano. Os municípios do Rio de Janeiro e Salvador tem características semelhantes, como urbanização desordenada, temperatura média anuais e grande população. Entretanto, R_0 para a cidade do Rio de Janeiro apresentou valores maiores do que para Salvador. Pela figura (2.2) podemos observar que o número de casos para o Rio de Janeiro foi maior do que Salvador e teve um crescimento mais acentuado no início da epidemia. Como a força de infecção é medida a partir do crescimento inicial de casos, isso se reflete no valor de R_0 .

Nossos resultados também mostram que aplicando o controle vetorial, diminui-se o valor de R_0 , mas outras medidas também são necessárias. Observamos que ao aplicar o controle vetorial apenas na áreas com maiores valores de R_0 , conseguimos diminuir seu valor total, o que no caso de recursos humanos e financeiros limitados, pode auxiliar no controle da doença ao atuar nas áreas com maiores números de caso no início da epidemia.

A dengue é uma doença causada por variados fatores; o nosso estudo reforça que não podemos destacar apenas uma das variáveis sociodemográficas para justificar a ocorrência da epidemia ou elevação do número de casos. Se tomarmos como exemplo a AP2.1, seu alto valor de IDH e mobilidade poderiam nos levar a esperar um alto valor de R_0 ; entretanto, ela tem um dos menores valores de R_0 entre as AP's. Por outro lado, a baixa mobilidade e IDH pode ser um dos motivos para o baixo valor de R_0 na AP5.3, além do que, geograficamente, ela é a AP mais afastada das outras regiões, só fazendo divisa com a AP5.2.

O cálculo de R_0 por área de planejamento nos permite verificar quais locais de uma cidade tem maiores possibilidades de infecção no início de uma epidemia, podendo ter um controle mais rigoroso nessas áreas, bem como a identificação de suas causas, evitando sua disseminação por todo o município. Na falta da vacina, cujo estudos estão em curso, medidas de controle têm sido utilizadas, como controle mecânico e químico, além da conscientização da população.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Jair Koiller pela contribuição sobre as áreas do Rio de Janeiro.

Bibliografia

- [1] Guzman MG, Harris, E. Dengue. Lancet. 2015; **385**:453-65.
- [2] World Health Organization. Dengue and severe dengue. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. Acesso em junho-2015.
- [3] Barreto ML, Teixeira, MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. Estudos Avançados. 2008; **22(64)**:53-72.
- [4] Teixeira MGL, Costa MCN, Barreto ML, Mota E Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? Cad. Saúde Pública. 2005; **21(5)**:1307-131.
- [5] Reis IC , , Codeço CT, Magalhães MAFM, Oliveira RL, Barcellos C. Relevance of differentiating between residential and non-residential premises for surveillance and control of Aedes aegypti in Rio de Janeiro. Acta Tropica. 2010; **114**:37-46.
- [6] Secretária Municipal de Saúde e Defesa Civil. Número de casos de dengue por semana epidemiológica e Áreas de Planejamento, Regiões Administrativas e Bairros. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/2147539/DLFE-237835.htm/paginanova2.0.0.2..htm>. Acesso em junho, 2015.
- [7] Toledo ALA, Escosteguy CC, Medronho RA, Andrade FA. Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2006; **22(5)**:933-940.
- [8] Tauil PL. Aspectos críticos do controle da dengue no Brasil. Cad. Saúde Pública. 2002; **18(3)**:867-871.
- [9] Gluber DJ Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clinical Microbiology Reviews. 1998; **11(3)**:480-496.

- [10] Pinho STR, Ferreira CP, Esteva L, Barreto FR, Silva VCM, Teixeira MGL. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Phil. Trans. R. Soc. A.* 2010; **308**:5679-5693.
- [11] Massad E, Menezes RXM, Silveira PSP, Ortega NRS. Métodos quantitativos em medicina. Barueri, Manole, 2004.
- [12] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=330455>. Acesso em junho, 2015
- [13] Rio de Janeiro. Plano diretor Decenal de 1992: Subsídios para sua revisão: 2005. Disponível em: <http://www.armazemdedados.rio.rj.gov.br/arquivos/1653.PDF>. Acesso em junho 2015.
- [14] Rio de Janeiro. Anexo Técnico I: Informações sobre todas as áreas de planejamento. <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/1529762/DLFE-220205.pdf/1.0>. Acesso em junho 2015.
- [15] Rio de Janeiro. Descrição e Mapas da Área de Planejamento-5. Disponível em:<http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/4290214/4105682/06>. AnexoVIDescricaoMapadaAreadePlanejamento5.pdf. Acesso em junho 2015.
- [16] Rio de Janeiro. Plano Diretor de Transporte Urbano da Região Metropolitana do Rio de Janeiro. Resultado da Pesquisa Origem Destino. Disponível em: <http://www.central.rj.gov.br/pdtu/pesquisa-origem-destino.html>. Acesso em outubro de 2016.
- [17] Santos LBL. Redes complexas de base territorializada (RCBT): Conceito, caracterização e seu potencial de aplicação na modelagem epidemiológica. Tese (Doutorado). Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. São José dos Campos, 2014.
- [18] Instituto Municipal de Urbanismo Pereira Passos. Disponível em: <http://www.armazemdedados.rio.rj.gov.br/>. Acesso em junho-2015.
- [19] Almeida AS, Medronho RA, Valencia LIO. Análise espacial da dengue e o contexto socioeconômico no município do Rio de Janeiro, RJ. *Rev. Saúde Pública.* 2009; **43**(4):666-673.

- [20] Natal D, Costa AIP. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 1998; **32(3)**:232-6.
- [21] Teixeira MG, Barreto ML, Costa MCN, Ferreira LDA, Vasconcelos P. Dinâmica de circulação do vírus da dengue em uma área metropolitana do Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2003; **12(2)**:87-97.
- [22] Teixeira TRA, Medronho RA. Indicadores sócio-demográficos e a epidemia de dengue em 2002 no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2008; **24(9)**:2160-70.
- [23] Vasconcelos PFC, Lima JWO, Raposo ML, Rodrigues SG, Rosa JFST, Amorim SMC, Rosa EST, Moura CMPM, Fonseca N, Rosa APAT. Inquérito soropidemiológico na Ilha de São Luis durante epidemia de dengue no Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1998; **32(2)**:171-179.
- [24] Mondini A, Neto FC. Variáveis Socioeconômicas e a transmissão da dengue. *Rev. Saúde Pública.* 2007; **41(6)**:923-930.
- [25] Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemics models. *Journal of the Royal Society Interface.* 2010; **7**:873-885.
- [26] Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences.* 2002; **180**:29-48.
- [27] Favier C, Degallier N, Rosa-Freitas MG, Boulanger JP, Lima JRC, Luitgards-Moura JF, Menkès CE, Mondet B, Oliveira C, Weimann ETS, Tsouris P. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. *Tropical Medicine and International Health.* 2006; **2(3)**:332-340.
- [28] Teixeira TRA. Análise Espacial e Temporal da Dengue no Contexto Sócio-Ambiental do Município do Rio de Janeiro, 1996-2006. Tese (Doutorado). Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2009.
- [29] MacPherson DW, Gushulak BD. Human Mobility and Population Health: new approaches in a globalizing world. *Perspectives in Biology and Medicine.* 2001; **44**:390-401.

- [30] Barmak DH, Dorso CO, Otero M, Solari HG Dengue epidemics and human mobility. *Physical Review E*. 2011; **84**:011901.

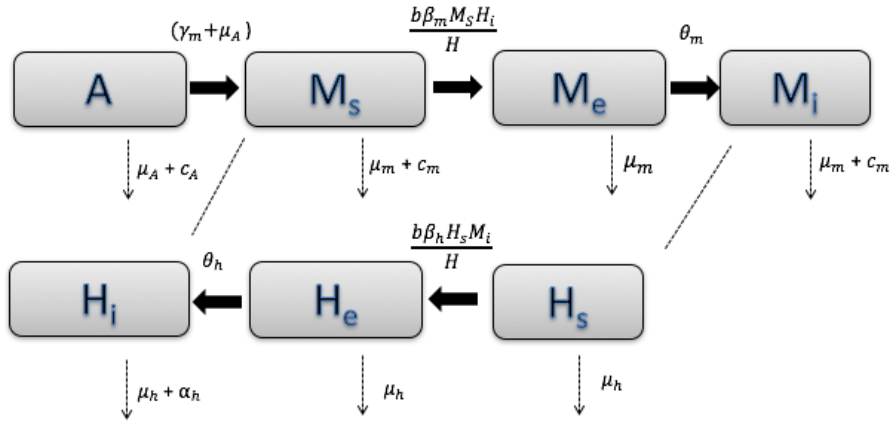
ANEXOS

Anexo 1. Modelo matemático.

No modelo estudado por Pinho et. al (10), a população de mosquitos é dividida em quatro compartimentos: A (fase aquática), M_s (mosquito suscetível), M_e (mosquito exposto) e M_i (mosquito infectado).

A população humana, considerada constante, é dividida em H_s (humanos suscetíveis), H_e (humanos expostos) e H_i (humanos infectados), com a dinâmica do modelo representado no diagrama da figura 2.8.

Figura 2.7: Diagrama do modelo homogêneo



O sistema dinâmico é dado pelo conjunto de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA}{dt} &= k\delta\left(1 - \frac{A}{C}\right)M - (\gamma_m(t) + \mu_a(t) + c_a(t))A \\
 \frac{dM_s}{dt} &= \gamma_m A - \frac{b\beta_m M_s H_i}{H} - (\mu_m(t) + c_m(t))M_s \\
 \frac{dM_e}{dt} &= \frac{b\beta_m M_s H_i}{H} - (\theta_m(t) + \mu_m(t))M_e \\
 \frac{dM_i}{dt} &= \theta_m(t)M_e - (\mu_m(t) + c_m(t))M_i \\
 \frac{dH_s}{dt} &= \mu_h(H - H_s) - \frac{b\beta_h H_s M_i}{H} \\
 \frac{dH_e}{dt} &= \frac{b\beta_h H_s M_i}{H} - (\theta_h + \mu_h)H_e \\
 \frac{dH_i}{dt} &= \theta_h H_e - (\alpha_h + \mu_h)H_i
 \end{aligned} \tag{B.2}$$

com os parâmetros apresentados na tabela 2.4.

Tabela 2.4: Parâmetros usados no modelo de equações diferenciais.

Parâmetro	Varição dos Valores
Taxa de mortalidade do mosquito adulto (μ_m)	0.02-0.09 dias ⁻¹
Taxa de mortalidade na fase aquática (μ_a)	0.01-0.47 dias ⁻¹
Incubação extrínscica (θ_m)	0.02-0.2 dias ⁻¹
Incubação intrínscica (θ_h)	0.083-0.25 dias ⁻¹
Taxa de recuperação humano (α)	0.83-0.25 dias ⁻¹
Taxa de controle da população aquática (c_a)	0-1
Taxa de controle mecânico (c_m)	0-1
Taxa de contato efetivo ($\beta_m e \beta_h$)	Variável
Taxa de picada do mosquito (b)	0-1
Fração de mosquitos fêmeas (k)	0-1
Capacidade de suporte da população aquática (c)	-
Taxa de oviposição δ	0-11.2 dias ⁻¹

Anexo 2. Cálculo da expressão de R_0 .

Pinho et. al. [10] calcularam a expressão para R_0 através do operador de próxima geração, proposto por Diekmann & Heesterbeek [25] e Van den Driessche & Watmough [26], que consideram R_0 como o raio espectral de um operador de próxima geração:

$$R_0 = \rho(KT^{-1}) \quad (\text{B.3})$$

onde \mathbf{K} é uma matriz jacobiana que descreve a produção de novos infectados e \mathbf{T} é a matriz de transição, que descreve mudanças de estado. Aplicando o método para os compartimentos M_e , M_i , H_e e H_i , encontramos a matriz de transição \mathbf{T} do sistema de equações diferenciais apresentados no Anexo 1:

$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} \theta_m + \mu_m + c_m & 0 & 0 & 0 \\ -\theta_m & \mu_m + c_m & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta_h + \mu_h & 0 \\ 0 & 0 & -\theta_h & \mu_h + \alpha_h \end{bmatrix}$$

e para a matriz dos termos infectantes \mathbf{K} :

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{b\beta_m M_s}{H} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b\beta_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

A matriz inversa de \mathbf{T} é dada por:

$$\mathbf{T}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{(\theta_m + \mu_m + c_m)} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{-\theta_m}{(\theta_m + \mu_m + c_m)(\mu_m + c_m)} & \frac{1}{(\mu_m + c_m)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{(\theta_h + \mu_h)} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{-\theta_h}{(\mu_h + \alpha_h)(\theta_h + \mu_h)} & \frac{1}{(\mu_h + \alpha_h)} \end{bmatrix}$$

Multiplicando a matriz de novos infectados \mathbf{K} pela matriz inversa de transição \mathbf{T}^{-1} chegamos a:

$$\mathbf{KT}^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{-\theta_h b \beta_m M_s}{(\mu_h + \alpha_h)(\theta_h + \mu_h)H} & \frac{b \beta_m M_s}{(\mu_h + \alpha_h)H} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{-\theta_m b \beta_h}{(\mu_m + c_m)(\theta_m + \mu_m + c_m)} & \frac{b \beta_h}{(\mu_m + c_m)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Pela definição do operador de próxima geração, R_0 é obtido pelo maior autovalor de \mathbf{KT}^{-1} , cujo resultado é igual a:

$$R_0 = \sqrt{\frac{\theta_h \theta_m b^2 \beta_h \beta_m}{(\theta_h + \mu_h)(\theta_m + \mu_m + c_m)(\alpha_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)} \frac{M_s}{H}} \quad (\text{B.4})$$

onde no ponto de equilíbrio livre da doença:

$$M_s = \frac{\gamma_m \bar{A}}{(\mu_m + c_m)}$$

Para relacionar a equação (B.4) com a força de infecção, Pinho et. al, através do método de Favier [27] citada na seção 2.2.2, assumiram que o número cumulativo de casos no início de uma epidemia pode ser assumido como $L \propto \exp(\Lambda t)$, onde L no modelo matemático de Pinho et al, representa os compartimentos M_e, M_i, H_e, H_i do sistema de equações diferenciais (B.2):

$$\begin{aligned} M_e(t) &\approx M_{e0} \exp(\Lambda t) \\ H_e(t) &\approx H_{e0} \exp(\Lambda t) \\ M_i(t) &\approx M_{i0} \exp(\Lambda t) \\ H_i(t) &\approx H_{i0} \exp(\Lambda t) \end{aligned} \quad (\text{B.5})$$

$$\begin{aligned}
M_s(t) &= \bar{M}_s \\
H_s(t) &= H.
\end{aligned} \tag{B.6}$$

onde M_{e0} , H_{e0} , M_{i0} e H_{i0} são constantes; assume-se também um valor constante para o número de hospedeiros e vetores suscetíveis, $M_s(t)$ e $H_s(t)$.

Substituindo as equações (B.5) e (B.6) nas expressões das derivadas de M_e , H_e , M_i e H_i do sistema (4.5), obtemos:

$$\begin{aligned}
\left[\frac{\Lambda}{(\theta_m + \mu_m + c_m)} + 1 \right] M_{e0} &= \frac{b\beta_m}{(\theta_m + \mu_m + c_m)H} H_{i0}. \\
\left[\frac{\Lambda}{(\theta_h + \mu_h)} + 1 \right] H_{e0} &= \frac{b\beta_h}{(\theta_h + \mu_h)} M_{i0} \\
\left[\frac{\Lambda}{(\mu_m + c_m)} + 1 \right] M_{i0} &= \frac{\theta_m}{(\mu_m + c_m)} M_{e0} \\
\left[\frac{\Lambda}{(\alpha_h + \mu_h)} + 1 \right] H_{i0} &= \frac{\theta_h}{(\alpha_h + \mu_h)} H_{e0}
\end{aligned}$$

(B.7)

Multiplicando ambos os lados da equação acima e comparando com a expressão obtida para R_0 (B.4), chegamos a equação que relaciona o número de reprodutibilidade basal, R_0 , com a força de infecção, Λ :

$$R_0^2 = \left(\frac{\Lambda}{(\theta_m + \mu_m + c_m)} + 1 \right) \left(\frac{\Lambda}{(\theta_h + \mu_h)} + 1 \right) \left(\frac{\Lambda}{(\mu_m + c_m)} + 1 \right) \left(\frac{\Lambda}{(\alpha_h + \mu_h)} + 1 \right) \tag{B.8}$$

Tabela 2.5: Força de infecção para as dez áreas de planejamento.

Áreas de Planejamento	Força de Infecção (semanas ⁻¹ (Λ))
AP1.0	0,580
AP2.1	0.218
AP 2.2	0,420
AP 3.1	0,504
AP 3.2	0.195
AP 3.3	0.554
AP 4.0	0.449
AP 5.1	0.449
AP 5.2	0.409
AP 5.3	0.216

Anexo 3. Força de infecção para as dez áreas de planejamento.

Anexo 4. Coeficiente de Correlação de Spearman.

O coeficiente de correlação de Spearman, também conhecido como coeficiente de correlação por postos de Spearman é utilizado para encontrar a correlação entre duas variáveis quando o número de amostras é pequeno e não normais, sendo dada pela relação:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \quad (\text{B.9})$$

onde d_i é a diferença entre as ordenações e n é o número de pares de ordenações [11].

Capítulo 3

Número de reprodutibilidade efetivo para cidades do Brasil

Resumo

Usualmente, utilizamos a condição de que o número reprodutibilidade basal, R_0 , seja maior do que a unidade como um indicativo de ocorrência de epidemia; esta grandeza mede o número de infecções secundárias a partir de um infectado. Entretanto, para uma população que já tem um histórico anterior de casos da doença, é mais conveniente trabalhar com o número de reprodutibilidade efetivo, $R(t)$, que é o número de casos secundários a partir de um caso primário no início de uma dada semana t , havendo epidemia se $R(t) > 1$ por uma dada semana t . Neste trabalho, estimamos a evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ na cidade do Rio de Janeiro para diferentes epidemias de dengue ocorridas em 2002, 2007-2008 e 2015-2016 usando o método proposto por Pinho et al [1]. Estendemos nosso estudo para algumas capitais brasileiras em 2002 e 2007-2008, que apresentaram epidemias com a predominância significativa de apenas um sorotipo. Observamos uma importante influência do clima (principalmente pluviosidade) na evolução temporal de $R(t)$ para diferentes capitais brasileiras. Com base na análise do comportamento de $R(t)$ em relação ao parâmetro do modelo de controle de mosquitos adultos, mostramos que o controle aplicado apenas à fase adulta da população de mosquitos não é suficiente para cessar a transmissão da dengue, enfatizando a importância de aplicá-lo também para a fase aquática do mosquito. Ainda, percebemos como a evolução temporal

de $R(t)$ pode nos dar uma análise preditiva do curso de uma epidemia, sendo uma medida importante para detectar seu ressurgimento.

3.1 Introdução

O vírus da dengue tem se espalhado rapidamente em várias regiões do mundo nas últimas décadas e tem se tornado um importante problema de saúde pública. Transmitido ao homem pelo mosquito *Aedes Aegypti*, a dengue é causada por um de quatro sorotipos distintos, descritos como DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. O hospedeiro adquire imunidade após a infecção por um desses sorotipos podendo, entretanto, permanecer suscetível aos outros. Uma grande variedade de fatores contribuem para sua propagação, como avanço dos sistemas de transporte, produção de descartáveis e sua ocupação no meio ambiente, e o crescimento da população global, associada à urbanização descontrolada [2]. Já o desenvolvimento do vetor é favorecido por condições climáticas (temperatura, pluviosidade, umidade) e socioeconômicas. Na ausência de uma vacina, que está em fase de testes, as medidas preventivas são direcionadas ao criadouro e ao mosquito transmissor, mas os esforços de controle não tem conseguido conter o aumento da incidência da doença e sua distribuição geográfica [3].

O ciclo de vida do mosquito *Aedes Aegypti* é influenciado por condições de pluviosidade, umidade do ar e temperatura [24]. A pluviosidade é um fator importante para a geração de larvas, pupas e infestação vetorial, uma vez que o mosquito adulto deposita seus ovos em águas limpas e estagnadas, o que predispõe ao aumento da incidência de dengue em função do número de potenciais criadouros disponíveis. Chiaravalloti [25], através de pesquisas larvárias, identificou que grandes concentrações de larvas de *Aedes Aegypti* em recipientes ocorreram principalmente nos meses de maior incidência de chuva, mesmo resultado encontrado por Dibo et. al. [26] em cidades do estado de SP. Micieli e Campos [27] encontraram uma correlação positiva entre pluviosidade e aumento da população de *Aedes aegypti*, com sua diminuição para os meses com poucas chuvas, e Vezzani et. al. [28] verificaram um aumento da oviposição quando as precipitações pluviométricas forem superiores a 150 mm. Enquanto a pluviosidade exerce influência nos parâmetros da fase aquática do mosquito pois favorecem um maior número de criadouros, o que leva conseqüentemente ao aumento do número de mosquitos adultos, os parâmetros entomológicos do ciclo de vida

do mosquito, como oviposição, incubação extrínseca e mortalidade dependem da temperatura e umidade. Vários autores, através de estudos em laboratórios, observaram uma taxa de oviposição mais elevada nos meses com maior umidade [29, 30, 31, 32]. Grech et. al. [33] e Mourya et. al. [34] verificaram em experimentos que a temperatura afeta diretamente os estágios de larva e pupa. Yang et. al. [22] constataram que a temperatura em que ocorrem a mais rápida transição na fase aquática (larva e pupa) é 26^oC, com melhor intervalo para a sobrevivência de mosquitos fêmeas em temperaturas entre 15^oC e 30^oC. Apesar da influência dos fatores climáticos no ciclo do *Aedes Aegypti*, há a discussão sobre qual(is) dele(s) são mais fortemente correlacionados com a incidência.

Para conter a rápida disseminação do sorotipo DENV-3 em oito estados brasileiros, foi implantado em julho de 2002 o Programa Nacional de Controle da Dengue pelo Ministério da Saúde com ações para reduzir o impacto da dengue no Brasil. Dentre as ações estava a aplicação de inseticidas para combate ao vetor [36]; o método mais utilizado tem sido a aplicação do inseticida ultra-baixo volume (ULV) [37] que tem demonstrado pouca eficácia no controle da dengue. Um dos problemas ao se usar o controle químico, na forma de aerossóis, é que eles são eficazes apenas quando as partículas estão no ar e colidem com os mosquitos em vôos [37]. Entretanto, há evidências de que eles se aglomeram em maior quantidade no interior das residências, não sendo atingida pela microgotículas dispersas no ar [38]. Teixeira et. al [18] observaram que houve elevada incidência de dengue em Salvador mesmo em áreas onde intervenções de controle foram realizadas e o nível de infestação predial era pequeno [18]. Além disso, estudos tem demonstrado resistência dos vetores aos inseticidas [37, 39].

O uso de modelos matemáticos pode contribuir para a compreensão da propagação da dengue e seu controle. Um parâmetro importante que deriva dos modelos matemáticos é o número de reprodutibilidade basal, R_0 , que descreve o número médio de casos secundários causados por um único caso em uma população inteiramente suscetível [4]. Se R_0 for maior que 1, ou seja, se cada indivíduo infectar, em média, mais de uma pessoa, a doença se espalha pela população; se R_0 for menor que 1, teremos uma população livre da doença. No caso do cálculo do R_0 , empregado no capítulo 2, para as regiões da cidade do Rio de Janeiro, podemos observar pela equação (2.1) que, sendo o crescimento inicial de novos casos exponencial, R_0 sempre será maior que 1.

Para uma população que já tenha um histórico anterior de casos e é parcialmente imune

à doença, é mais conveniente trabalhar com o número de reprodutibilidade efetivo, $R(t)$, que é o número de casos secundários a partir de um caso primário no início de uma semana t . Da mesma forma que R_0 , se $R(t) < 1$, não há epidemia, ou seja, a infecção não consegue se estabelecer na população hospedeira e, assim como para R_0 , o objetivo das intervenções de saúde pública é reduzi-lo para valores menores que 1 [5]. Porém, ao contrário de R_0 , que é calculado para uma população totalmente suscetível à doença, $R(t)$ é estimado em cada passo de tempo t , já que para cada semana a quantidade de indivíduos suscetíveis varia, podendo assim auxiliar na implantação de medidas de controle para reduzir a transmissão da doença durante o período da epidemia [3].

3.2 Revisão da literatura

A maioria dos trabalhos que tem como objetivo estimar $R(t)$ o fazem para doenças com transmissão direta, como SARS e utilizando métodos estatísticos, principalmente inferência bayesiana [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Esses artigos foram escolhidos por aplicarem $R(t)$ a dados reais de doenças transmissíveis.

Wallinga et. al. [6] desenvolveram um procedimento que estima o número de reprodutibilidade efetivo baseado em uma probabilidade p_{ij} , em que um caso i possa ser infectado por um caso j , dada a sua diferença no tempo do início dos sintomas $t_i - t_j$, expressa por uma distribuição de probabilidade de Weibull. Eles aplicaram tal método a dados disponíveis para surtos de SARS (síndrome respiratória aguda grave) que ocorreram em Hong Kong, Vietnã, Singapura e Canadá em 2003. Nessas epidemias foi feito um alerta global pelo Organização Mundial de Saúde no início do surgimento dos casos. Seus resultados revelaram uma relação direta entre as curvas epidêmicas e a evolução temporal de $R(t)$, onde essa relação pode ser usada em conjunto como medida de controle durante uma epidemia. O alerta pela OMS diminuiu o número médio diário de reprodução efetivo aproximadamente de 3 para 0.7, levando conseqüentemente ao impedimento de 77% ($100 \times (3 - 0.7)/3 \approx 77\%$) de infecções secundárias e mostrando que é essencial estimar o potencial da transmissão de uma nova doença emergente o mais rapidamente possível para estabelecer medidas de controle efetivas.

Cauchemez et al [7] propuseram um método estatístico bayesiano para estimar o número de reprodução $R(t)$ aplicando a SARS para a cidade de Hong Kong no ano de 2003. Eles

definiram o número de reprodução como sendo a razão entre o número de casos com início dos sintomas em um dia t e o número de casos secundários por eles infectados. Para prever o eventual número de casos secundários finais para os casos relatados no dia t , assumiram que o número de casos secundários iniciais em um dia anterior é conhecido. A evolução temporal de $R(t)$ estimada em 5, 10 e 20 dias após a epidemia foram semelhantes. Seu método permite calcular os casos secundários não registrados antes do fim de uma epidemia, podendo assim ter uma análise preditiva.

Cowling et. al. [8] usaram o mesmo método de Cauchemez, incluindo atrasos temporais entre o início dos sintomas e notificação dos casos da gripe pandêmica (H1N1) em Hong Kong no ano de 2009. Eles observaram que $R(t)$ diminuiu de 1.4-1.5, no início da epidemia local para cerca de 1.1-1.2 no verão, sugerindo que mudanças na transmissibilidade possam estar relacionadas com o clima ou as férias escolares.

Para a mesma epidemia de SARS, em Hong Kong, Riley et al [9] estimaram $R(t)$ através de uma expressão que relaciona o coeficiente de transmissão (taxa de contato e infeciosidade) com o tempo de duração da infecção e um fator que representa o efeito da heterogeneidade geográfica e o esgotamento de suscetíveis. Seus resultados indicaram valores de $R(t)$ menores do que 1 após o mês de maio, sugerindo que a diminuição das taxas de contato tanto na comunidade quanto nos hospitais, assim como a rápida hospitalização desempenharam um papel predominante na realização do controle.

Também usando inferência bayesiana probabilística, Paine et.al [10] estimaram o número de reprodução efetivo da epidemia de gripe A (H1N1) na Nova Zelândia, em 2009, incluindo os casos importados e a faixa etária da população na dinâmica de transmissão. Em seus resultados, verificaram que durante a fase de contenção da epidemia, $R(t)$ alcançou um pico de 1.55, indicando também um aumento na proporção de notificações entre as crianças em idade escolar após o feriado escolar; eles observaram que intervenções, como fechamento de escolas em tempo hábil, ao se tratar de doenças diretamente transmissíveis, podem conter o agravamento da epidemia.

Nishura e Kakehashi [11] estimaram o número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ da praga pneumônica primária em epidemias no Equador, Oakland (Estados Unidos) e Rangoon (Birmânia) através de uma aproximação probabilística. A evolução temporal de $R(t)$ é calculada por uma distribuição binomial da probabilidade de um indivíduo l ser infectado por um caso m . Os valores esperados de $R(t)$ excedem ligeiramente 1 em diferentes tempos;

entretanto, embora haja declínios em $R(t)$ para valores menores que 1 no Equador e Oakland, isso não é observado em Rangoon, sugerindo os autores que o estudo das epidemias nas três localidades devem ser acompanhadas de uma estocasticidade demográfica.

No nosso trabalho, através do modelo matemático estudado em Pinho et. al [1] onde foi calculada uma expressão para o número de reprodutibilidade efetivo, $R(t)$ e analisadas epidemias de dengue em Salvador, analisaremos epidemias de dengue em vários períodos na cidade do Rio de Janeiro e outras cidades do Brasil. Para o ano de 2002, faremos uma comparação com a epidemia de Salvador no mesmo ano e que foi examinada em [1]. Também investigaremos o efeito do controle do vetor na redução da intensidade e da duração da epidemia no Rio de Janeiro, em 2002. A evolução temporal de $R(t)$ auxilia na avaliação da eficácia das estratégias de controle [12], que tem como objetivo reduzi-lo para valores menores que 1.

3.3 Materiais e Métodos

3.3.1 Fonte de Dados

Nesse trabalho utilizaremos os casos notificados de dengue semanalmente na cidade do Rio de Janeiro, em 2002, 2007 a 2008 e 2015 a 2016 através do banco de dados da Secretaria Municipal do Rio de Janeiro [13]. Os casos foram registrados semanalmente considerando a data de início dos sintomas.

Uma vez que usamos o mesmo sistema de equações diferenciais do modelo proposto por Pinho et. al [1] para a cidade de Salvador, fizemos uma comparação com seus resultados, usando a série temporal do número de casos por semana em 2002, apresentada em seu artigo. Através do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), selecionamos outras capitais de estados brasileiros para o estudo do número de reprodutibilidade efetivo, tendo optado por cidades que foram atingidas por epidemias provocadas pela circulação de apenas um sorotipo ou predominância de um deles, já que o modelo utilizado pressupõe apenas um sorotipo ¹. As variáveis referentes ao clima, como temperatura, umidade e pluviosidade das cidades selecionadas foram obtidas do INMET (Instituto Nacional de Meteorologia).

¹Tal prevalência de um sorotipo é menos expressiva em 2008 e 2016 mas seguimos a série mais longa como primeira aproximação para detectar a reemergência da epidemia.

3.3.2 Cálculo do número efetivo de reprodutibilidade

Wallinga & Lipsitch [14] introduziram um método capaz de estimar o número efetivo de reprodutibilidade $R(t)$, que representa o número de casos secundários de uma doença transmissível originados de um caso primário em um tempo t , em analogia ao número de nascimentos em um tempo t . Seu cálculo foi baseado na taxas de crescimento populacional, onde o número de nascimentos em um tempo t é igual ao número de nascimentos em um tempo $(t-a)$ multiplicado pelo número esperado de nascimentos por ano de mães com idade a . No caso epidemiológico, define-se $F(t)$ como uma equação que relaciona a série temporal $b(t)$ com a distribuição de probabilidade $g(a)$:

$$F = \frac{b(t)}{\int_0^\infty b(t-a)g(a)da} \quad (3.1)$$

onde $b(t)$ é o número de casos em um tempo t , $b(t-a)$ é o número de casos em um tempo anterior e $g(a)$ é a função de distribuição de probabilidade para o surgimento de casos secundários a partir de um infectado no tempo a . A quantidade de casos em uma epidemia cresce exponencialmente em sua fase inicial, o que faz com que a função de distribuição tenha a forma $b(t-a)e^{-ra}$, com r sendo a taxa de crescimento populacional [14]. Essa distribuição exponencial é a duração de um intervalo de geração de novos casos, com média $T_c = 1/k$, onde k é a taxa de transição da fase de infecção.

Pinho et. al [1] aplicaram esse método para epidemias de dengue em Salvador, usando um modelo compartimental que divide a população de humanos em suscetíveis, infectados, expostos e removidos e a população de mosquitos em suscetíveis, expostos e infectados, apresentada no ANEXO 1. Para o sistema de equações apresentados no ANEXO 1, temos que os valores de k , denotadas por s , representam as taxas de transição da classe de expostos e infectados, considerando humanos e mosquitos: $s_1 = \theta_m + \mu_m$, $s_2 = (\mu_m + c_m)$, $s_3 = (\theta_h + \mu_h)$ e $s_4 = (\alpha_h + \mu_h)$ cujo significado de cada parâmetro está apresentado na tabela 3.1 (ANEXO 2). Como são quatro taxas de transição, a distribuição de probabilidade é a convolução de quatro distribuições exponenciais. Segundo Akkouchi [15], a distribuição da soma de n variáveis independentes com distribuições exponenciais e diferentes parâmetros s é dada por

$$g(a) = \sum_{i=1}^n \frac{s_1 \dots s_n}{\prod_{j=1, j \neq i}^n (s_j - s_i)} e^{ts_i} \quad (3.2)$$

com $g(a)$ já normalizado.

No caso de uma doença de transmissão direta, $F(t)$ corresponde ao mesmo número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$; para doenças de transmissão vertical $F(t) = R^2(t)$, que representa o número de casos secundários originados de um único caso primário, para as epidemias de dengue:

$$R(t) = \sqrt{\frac{b(t)}{\int_0^\infty b(t-a)g(a)da}} \quad (3.3)$$

onde $b(t)$ é o número de casos de dengue em uma semana t , $b(t-a)$ é o número de casos em uma semana $(t-a)$ e $g(a)$ é a distribuição de probabilidade em um tempo a dada pela equação (3.6).

Os parâmetros entomológicos, θ_m e μ_m variam com a temperatura, como pode ser observado na tabela 3.2 para μ_m (ANEXO 3).

O parâmetro μ_m é representado pela taxa de transição s_2 na função distribuição de probabilidade $g(a)$ (equação 3.5), onde μ_m é somado com o controle vetorial do mosquito, que consideramos igual a zero. Como a função distribuição de probabilidade faz parte da equação que calcula a evolução temporal de $R(t)$, no programa que gera $R(t)$, podemos alterar μ_m em função da temperatura média registrada no Rio de Janeiro, que variou de 20,5^oC a 30,7^oC.

Na próxima seção, apresentaremos a variação de $R(t)$ por semana para várias cidades, através da expressão (3.6) e das séries temporais reais de número de infectados por semana. Além disso analisaremos a evolução temporal de $R(t)$ ao variar o parâmetro entomológico μ_m com a temperatura.

3.4 Resultados

3.4.1 Análise das epidemias de dengue no Rio de Janeiro

A cidade do Rio de Janeiro, localizada na região sudeste do Brasil, com área total de 1.197,463 km² e população estimada de 6.453.682 habitantes em 2014 [16], tem sido atin-

gida constantemente por epidemias de dengue. A primeira epidemia registrada após a reintrodução do mosquito no país foi em 1986 na cidade de Nova Iguaçu, no Estado do Rio de Janeiro, com a entrada do DENV-1 [17], se espalhando rapidamente para outras regiões do Brasil. Em 1990, houve a entrada do DENV-2, também em Nova Iguaçu, ocasionando os primeiros casos de dengue hemorrágica [18] e se disseminando para outros estados do Brasil onde já aquela altura havia a presença do mosquito *Aedes Aegypti*. O DENV-3 foi isolado também em Nova Iguaçu, no final de 2000, sendo predominante em relação ao DENV-1 e DENV-2, e portanto responsável pela maior epidemia de dengue no Brasil, em 2002 [19]. Em 2010, há uma reemergência do DENV-4 em Boa Vista, Roraima, sendo detectada na cidade de Niterói, vizinha ao Rio de Janeiro, em 2011 [20].

A epidemia de 2002, iniciada no Rio de Janeiro pela entrada do sorotipo DENV-3, se espalhou para outras regiões do Brasil. Pinho et al [1], através do número de reprodutibilidade efetivo apresentado na equação (3.6), analisaram a série temporal de Salvador nesse ano, que teve um total de 27.466 casos [21], com incidência de 802,19/10.000 habitantes. Na expressão (3.3) empregamos para os parâmetros humanos, $\alpha = 0,125 \text{ dia}^{-1}$, $\mu_h = 4 \times 10^{-5} \text{ dia}^{-1}$ e $\theta_h = 0,17 \text{ dia}^{-1}$. Os parâmetros entomológicos, taxa de incubação extrínseca, θ_m , e taxa de mortalidade do mosquito, μ_m , variam com a temperatura; θ_m tem valores mínimo e máximo de 0,0938 e 0,0977 dia^{-1} [1] e μ_m tem valores mínimo e máximo de 0.0296 e 0.0308 dia^{-1} , respectivamente [22]. Para comparar a evolução de $R(t)$ do Rio de Janeiro com Salvador, em 2002, utilizamos $\theta_m = 0,0957 \text{ dia}^{-1}$ e $\mu_m = 0,0302 \text{ dia}^{-1}$, mesmos valores utilizados por Pinho et. al. para Salvador, considerando uma temperatura média de 25,4^oC. Inicialmente consideramos que não havia controle vetorial, $c_m = 0$.

A figura (3.1) apresenta a série temporal do número de casos por semana e a evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo de casos de dengue no Rio de Janeiro e em Salvador em 2002. Podemos observar que, diferentemente de Salvador, em que $R(t)$ após a redução do número de casos não cresce acima de 1, no Rio de Janeiro isto ocorre a partir da semana 44. Após 2002, há uma queda na incidência de casos, retornando uma tendência de crescimento a partir de 2007, como podemos ver na figura (3.2) que mostra a série completa dos casos de dengue no Rio de Janeiro nos últimos 15 anos.

A evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ em 2007-2008 (figura 3.3) mostra valores > 1 por um número maior de semanas no final de 2007 do que no

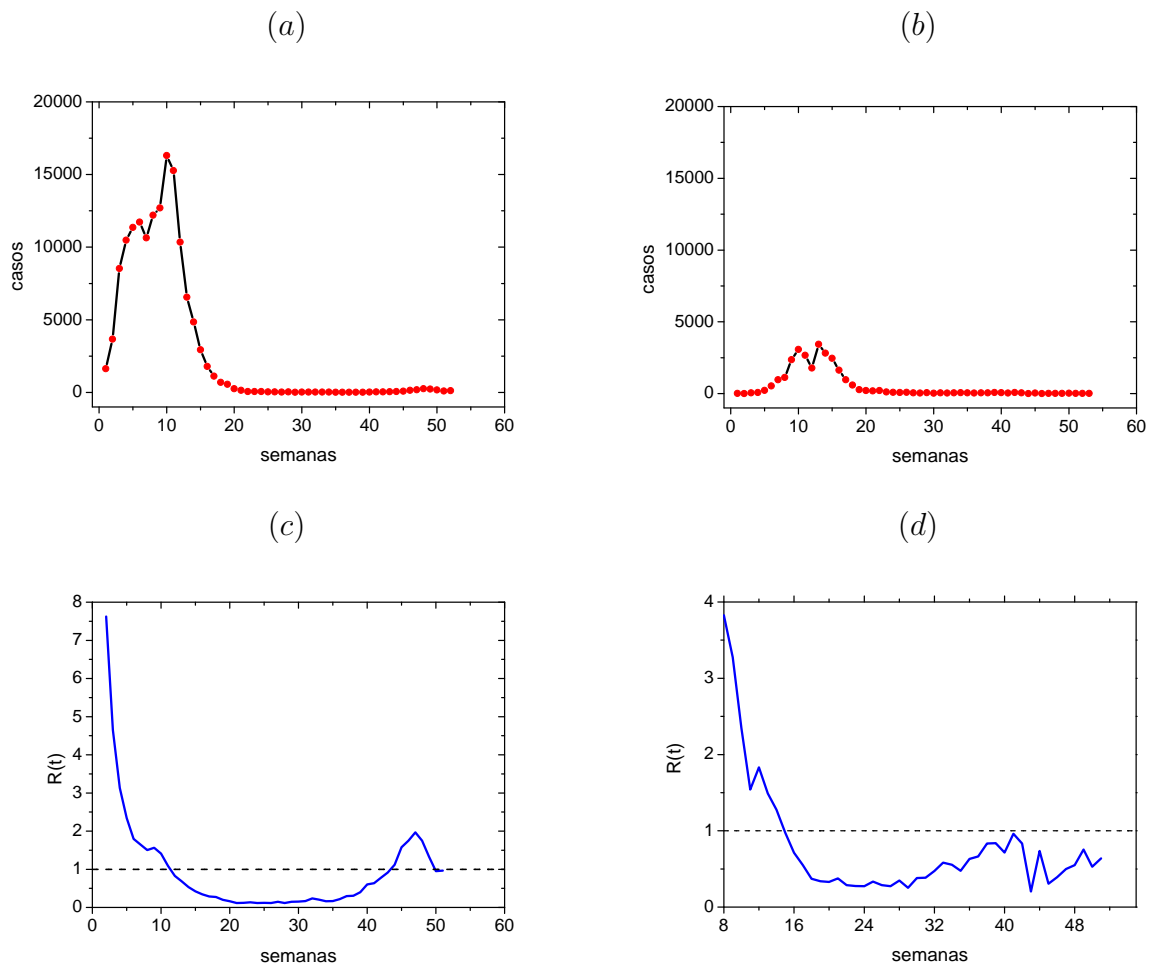


Figura 3.1: Série temporal de casos de dengue para a cidade do Rio de Janeiro (a) e para a cidade de Salvador (b) em 2002. Número de reprodutibilidade efetivo por semana para Rio de Janeiro (c) e Salvador (d), em 2002, referentes às séries temporais apresentadas em (a) e (b) e $c_m = 0$. A linha tracejada indica o valor limiar de $R = 1$, abaixo do qual a epidemia será controlada. Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

final de 2002, refletindo a continuação da epidemia com o crescimento pronunciado do número de casos em 2008 evidenciado na série temporal de 2007-2008. A partir da análise de sorotipos de alguns casos, estima-se uma porcentagem de 90% de DENV-3 e 10% de DENV-2 em 2007, havendo uma inversão de sorotipos em 2008: 78,7% de DENV-2 e 21,3% de DENV-3 [23].

Na figura (3.4) apresentamos a série temporal de 2015 à semana 21 do ano de 2016 e sua evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo para a cidade do Rio de Janeiro, considerando o número de indivíduos infectados por semana epidemiológica. Em 2015, o Rio de Janeiro teve um total de 18.059 casos [13], com circulação viral dos sorotipos

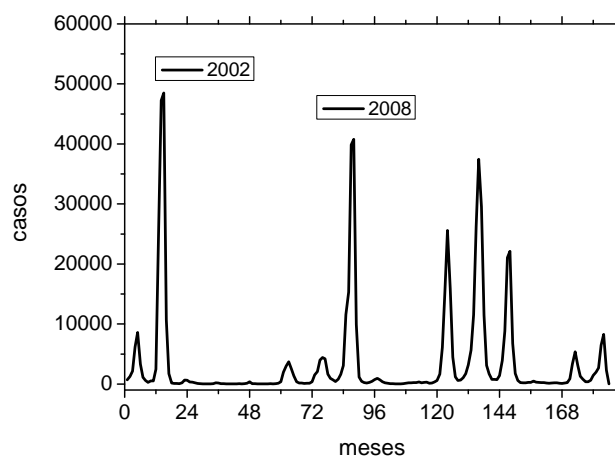


Figura 3.2: Série temporal de casos de dengue de 2001 a 2016. Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

DENV-1 e DENV-4 [35] dando continuidade ao elevado número de casos em 2016, com 1.960 casos apenas em janeiro desse ano [13], com a predominância do sorotipo DENV-1.

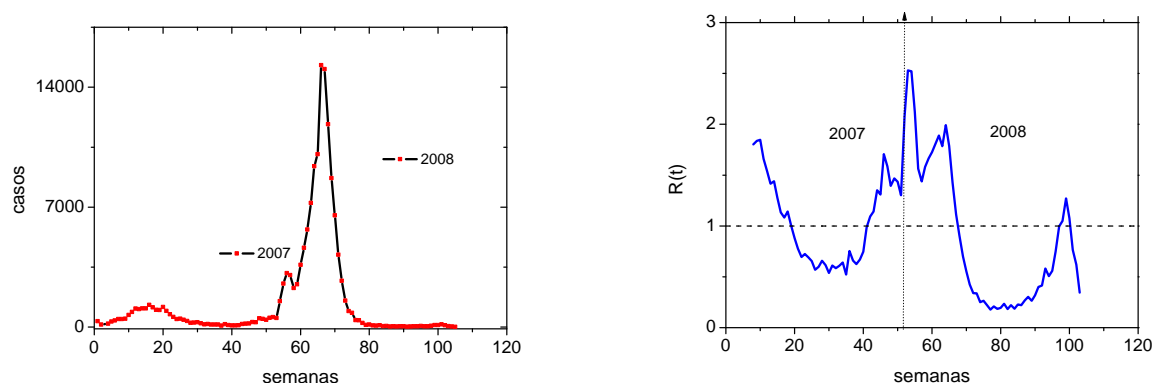


Figura 3.3: (a) Série temporal de casos de dengue para a cidade do Rio de Janeiro em 2007-2008 e (b) Número de reprodutibilidade efetivo por semana para o Rio de Janeiro em 2007-2008 referente a série temporal apresentada em (a). Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

A expressão para o número efetivo de reprodutibilidade (3.3) leva em conta a circulação de apenas um sorotipo, pois não há nas séries temporais utilizadas a diferenciação entre casos por sorotipo. Não encontramos no Brasil uma série temporal que faça a distinção do número de casos por sorotipo, apenas uma estimativa do isolamento viral por ano. Assim, a aplicação do cálculo de $R(t)$ exibida na figura (3.1) é mais fidedigna, onde tivemos uma epidemia com predominância do DENV-3 em todo o Brasil, sendo uma estimativa nos

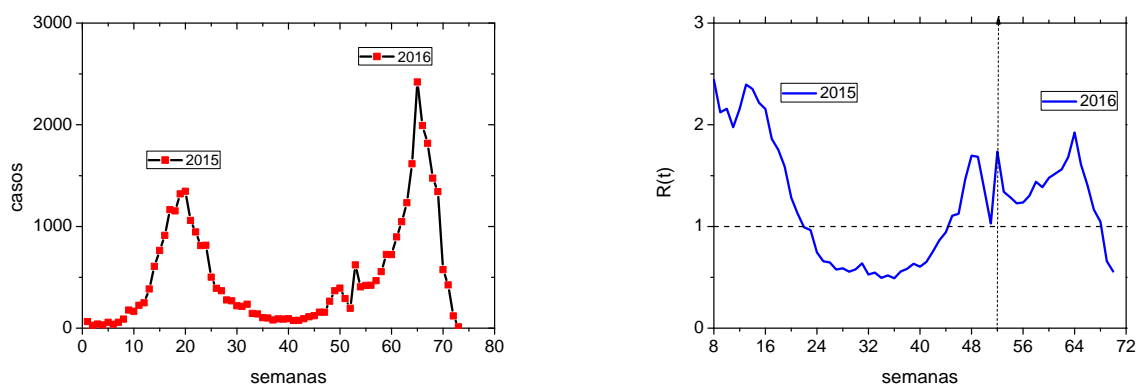


Figura 3.4: (a) Série temporal do número de casos por semana para a cidade do Rio de Janeiro em 2015-2016 e (b) Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ em 2015-2016 referente à série temporal apresentada em (a). Fonte: Secretária Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

anos seguintes (2007-2008 e 2015-2016) quando há a circulação de mais de um sorotipo, ainda que com a predominância de um deles.

3.4.2 Influência de fatores no número efetivo de reprodutibilidade

Fatores climáticos

Comparamos as condições climáticas do Rio de Janeiro e Salvador em 2002, através dos resultados apresentados na figura (3.5), onde podemos verificar padrões diferentes de umidade do ar, pluviosidade e temperatura para as duas cidades; podemos ressaltar o aumento da pluviosidade ao final do ano (figura 3.5b) no Rio de Janeiro coincidindo com a elevação de $R(t) > 1$ a partir da semana 44 (figura 3.1a).

Da mesma forma que para as séries temporais de 2002, averiguamos as condições de temperatura de 2007 a 2008, como mostra a figura (3.6).

Inicialmente, consideramos para a evolução temporal de $R(t)$, valores fixos para os dois parâmetros entomológicos, com o objetivo de compará-lo com o resultado de Salvador. Contudo, para verificar a influência do parâmetro μ_m na dinâmica de $R(t)$, fizemos sua variação com a temperatura média semanal do Rio de Janeiro nos anos de 2007 a 2008.

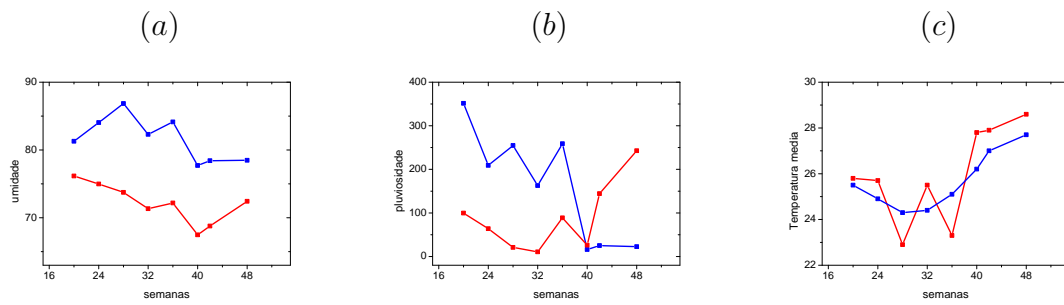


Figura 3.5: (a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade e (c) Temperatura média para Rio de Janeiro e Salvador em 2002 (linha vermelha, Rio de Janeiro; linha azul, Salvador.)

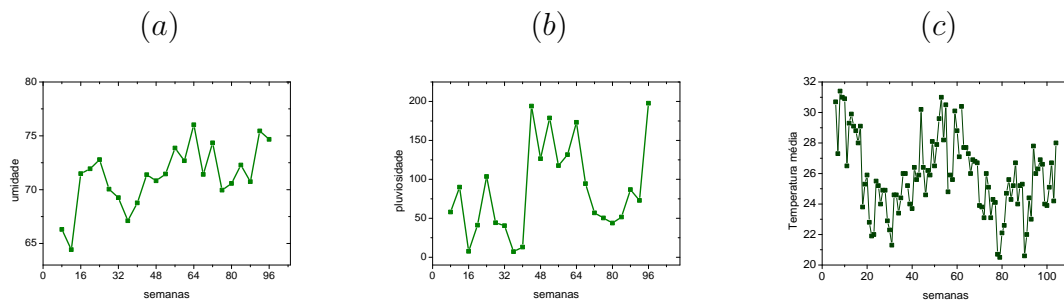


Figura 3.6: (a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade e (c) Temperatura média para Rio de Janeiro em 2007-2008.

A figura (3.7) mostra uma comparação da evolução temporal de $R(t)$ para o Rio de Janeiro, em 2007-2008, considerando μ_m fixo, igual a $0,0302 \text{ dia}^{-1}$ e μ_m variando com a temperatura média semanal, onde podemos observar uma pequena variação na transição entre 2007-2008 e no final de 2008. Apesar de constar na literatura que a taxa de incubação extrínseca é dependente da temperatura, não encontramos fontes de dados que indiquem os valores dessa variação.

Controle Vetorial

A figura (3.8) apresenta o número de reprodutibilidade efetivo considerando os efeitos da aplicação do controle vetorial, c_m , para as cidades do Rio de Janeiro e Salvador, sem ação do controle, $c_m=0$ e com ação do controle durante todo o ano, com $c_m=1$, na equação (3.3), indicando que o efeito do controle reduz $R(t)$ a valores abaixo de 1 uma semana antes de quando há controle, mas retoma para valores acima de 1 mais cedo no Rio de Janeiro e apenas se houver controle em Salvador. Qualquer valor intermediário (entre 0 e

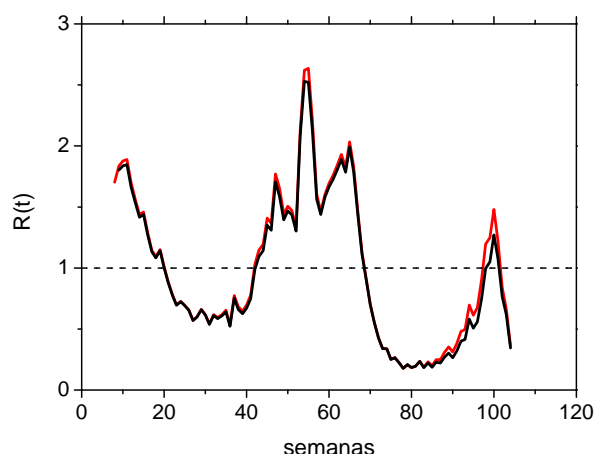


Figura 3.7: Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo em 2007-2008 (Linha preta - taxa de mortalidade constante, igual a $0,0302 \text{ dia}^{-1}$; Linha vermelha - taxa de mortalidade variando semanalmente com a temperatura média.)

1) de c_m positivo apresenta efeito muito próximo ao de $c_m = 1$.

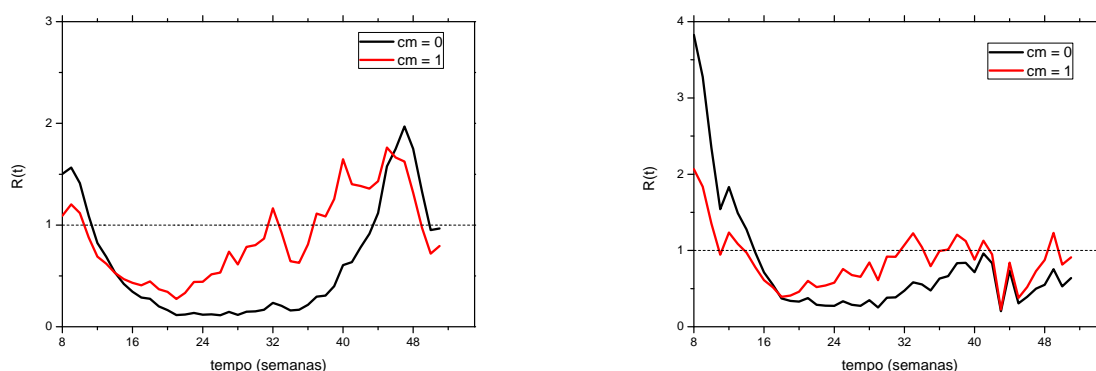


Figura 3.8: Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ em 2002 para dois diferentes valores de c_m (linha preta, $c_m = 0$; linha vermelha, $c_m = 1$) para (a) Rio de Janeiro e (b) Salvador.

3.4.3 Número de reprodutibilidade efetivo para capitais no Brasil

Estimamos a evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo para capitais brasileiras em que houve somente a circulação de um sorotipo ou a predominância de um deles e que apresentaram incidência média anual, em 2002 e 2007-2008, igual ou maior a

500/100.000 habitantes. As capitais escolhidas dentro do padrão que estabelecemos foram Natal, Campo Grande, Palmas, Vitória e Goiânia. Para o cálculo de $R(t)$ na equação (3.6), os parâmetros utilizados foram os mesmos do Rio de Janeiro em 2002, considerando seus valores fixos com a temperatura média.

Em Natal (Rio Grande do Norte), foram notificados 8.945 casos de dengue em 2002, com uma incidência de 1255,76/100.000 habitantes (3.9a), com maior número de casos nos meses de fevereiro a abril. Na epidemia de 2007-2008, houve uma incidência de 742,03/100.000 habitantes em 2007 e 1.862/100.000 habitantes em 2008 (figura 3.9b). A evolução temporal de $R(t)$ para 2002 e 2007-2008 são apresentadas nas figuras 3.9c e 3.9d, respectivamente. Procurando verificar a atuação dos fatores climáticos na transição de 2007 a 2008, analisamos a umidade, pluviosidade e temperatura média para a cidade de Natal nesse período (figura 3.10).

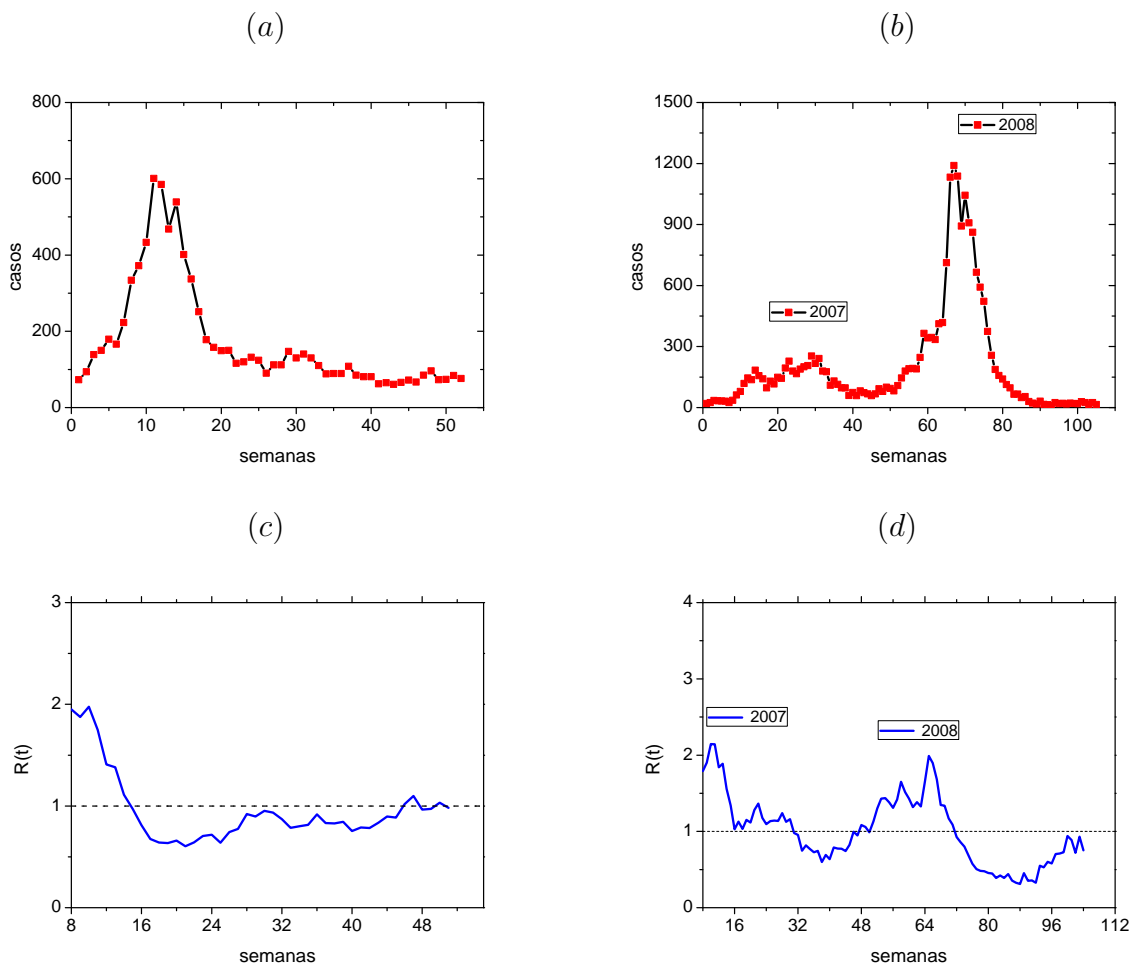


Figura 3.9: Série temporal (a e b) e evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo (c e d) para Natal em (a)-(c) 2002 e (b)-(d) 2007-2008.

O município de Campo Grande (MS), na região centro-oeste do país, registrou 8916 casos de dengue em 2002, com uma incidência de 1.343/100.000 habitantes (figura 3.11a e 3.11d). Em 2007, a cidade notificou 42.007 casos, baixando para 245 casos em 2008.

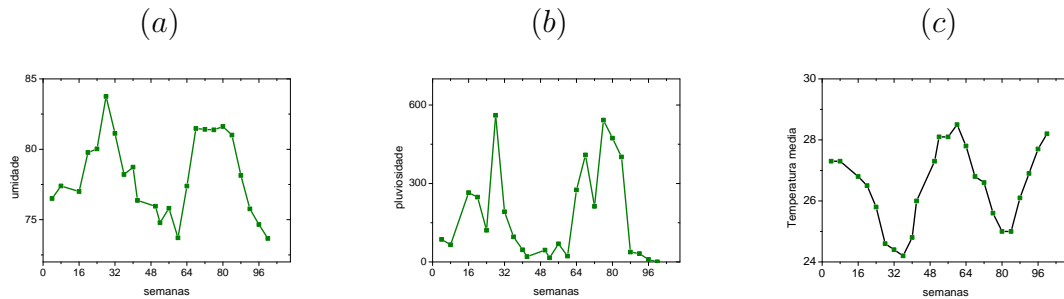


Figura 3.10: (a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade e (c) Temperatura média para Natal em 2007-2008.

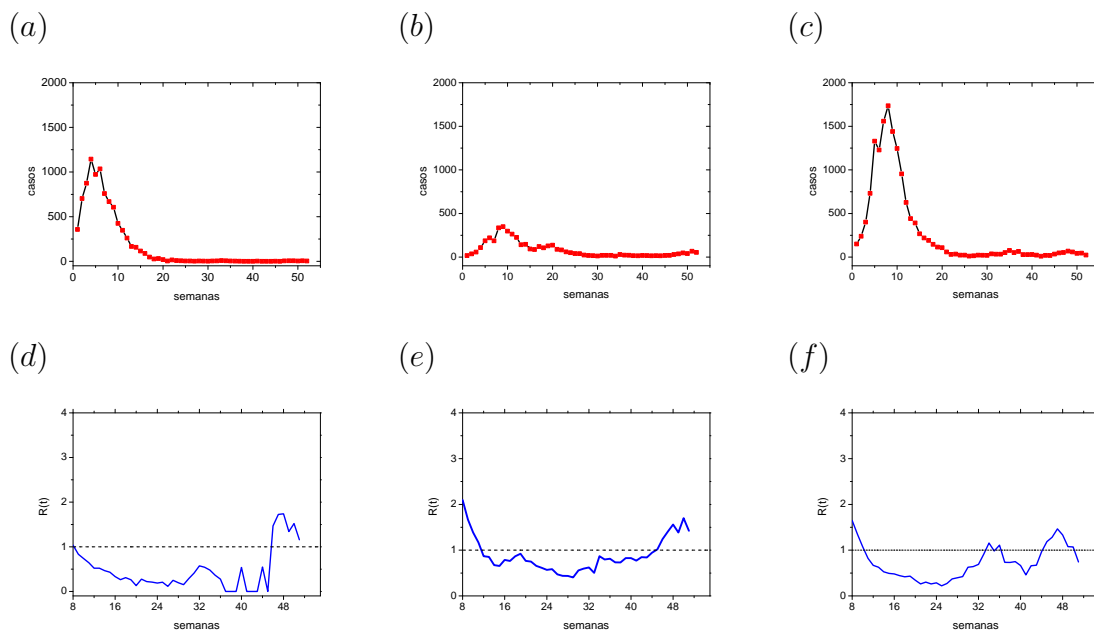


Figura 3.11: Série temporal do número de casos por semana em 2002 para (a) Campo Grande; (b) Vitória; (c) Goiânia. Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo em 2002 para (d) Campo Grande; (e) Vitória; (f) Goiânia.

Vitória (ES), no sudeste do Brasil, notificou 4.231 casos em 2002, com uma incidência de 1.442/100.000 habitantes (figura 3.11b e 3.11 e 3.11f). Entretanto, apresentou apenas 223 casos em 2007 e 1.362 casos em 2008, com uma incidência de 71/100.000 habitantes e 433/100.000 habitantes, nos anos de 2007 e 2008, respectivamente.

Goiânia (GO), também no centro-oeste do Brasil, teve, em 2002, 14.640 casos registrados, com uma incidência de 1.411,8/100.000 habitantes (figura 3.11c). Já em 2008 foram notificados 22.208 casos, com uma incidência de 1.784,3/100.000 habitantes (figura 3.12a e 3.12c).

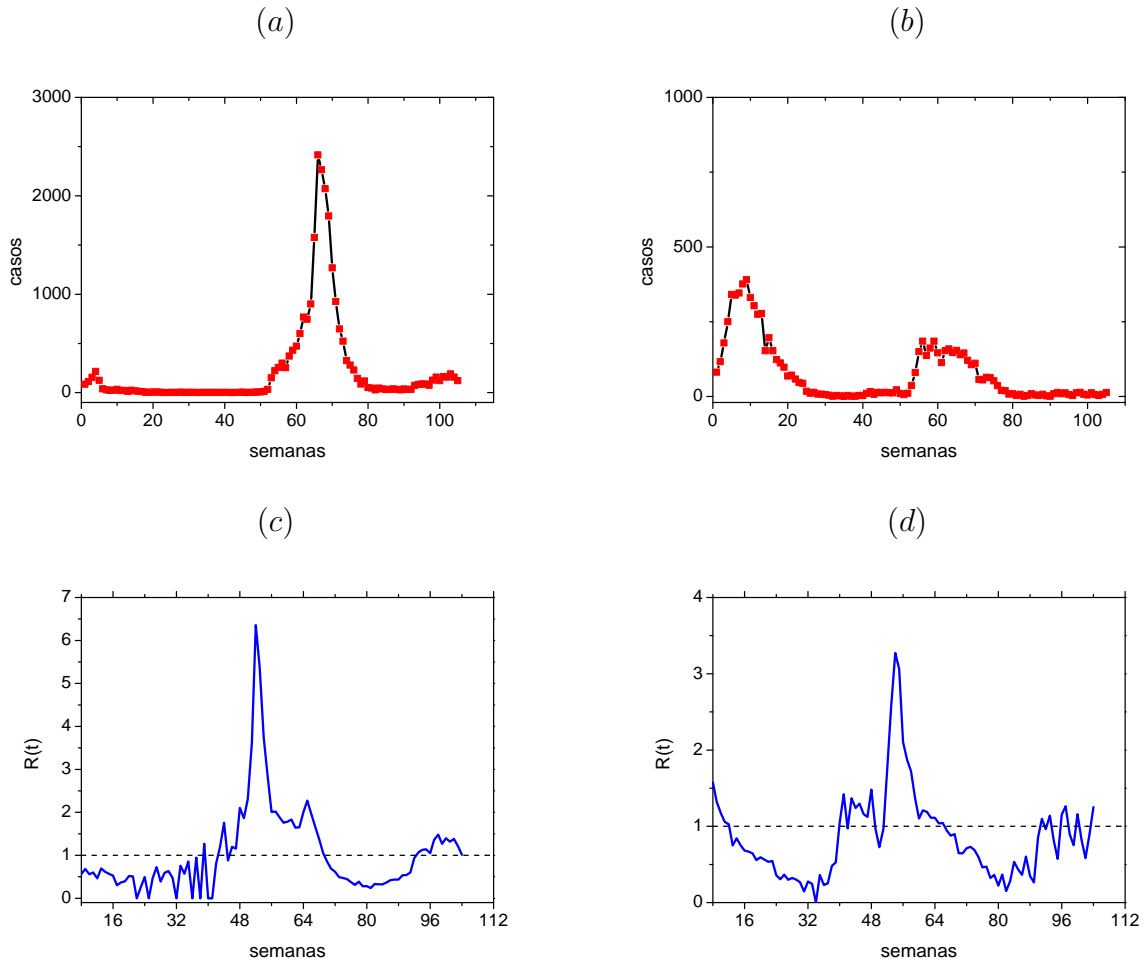


Figura 3.12: Série Temporal de 2007 a 2008 para (a) Goiânia; (b) Palmas. Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo em 2007-2008 para (c) Goiânia; (d) Palmas.

Palmas (TO) situada na região norte, teve uma incidência de 440/100.000 habitantes em 2002, ficando assim abaixo do valor selecionado para nosso estudo. Entretanto, em 2007 e 2008 teve uma incidência de 2779,4/100.000 habitantes e 1673,3/100.000 habitantes, respectivamente (figura 3.12b e 3.12d).

A figura (3.13) apresenta as variações de umidade, pluviosidade, temperaturas máximas e mínimas para as cidades de Palmas e Goiânia, de 2007 a 2008. As semelhanças entre os

padrões de umidade e pluviosidade parece ser um ingrediente que mais uma vez reforça a semelhança dos padrões de $R(t)$ ainda que os picos tenham valores distintos.

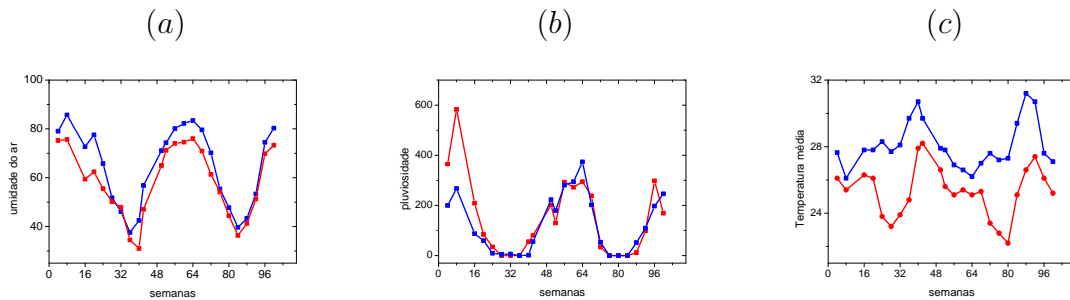


Figura 3.13: (a) Umidade do ar; (b) Pluviosidade; (c) Temperatura Média para as cidade de Palmas e Goiânia em 2007-2008. Linha azul - Goiânia; Linha vermelha - Palmas.

Para verificar a influência do controle vetorial na evolução temporal de $R(t)$, consideramos na equação (3.6) $c_m=0$ e $c_m=1$, para as cidades de Natal, Goiânia e Palmas, de 2007 a 2008 (figura 3.14).

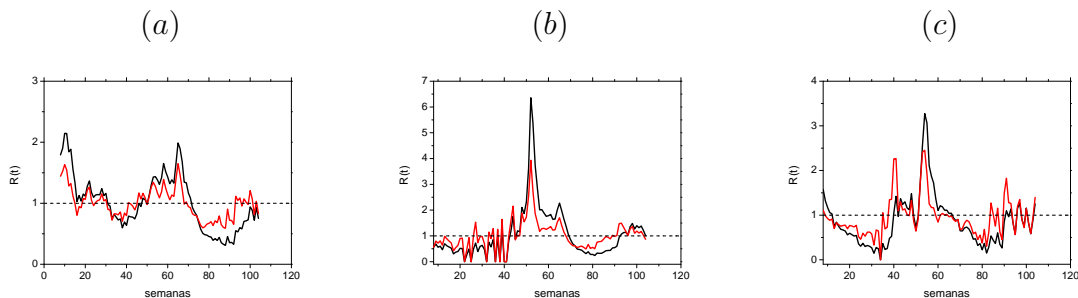


Figura 3.14: Evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ em 2007-2008 para dois diferentes valores de c_m (linha preta, $c_m = 0$; linha vermelha, $c_m = 1$) para (a) Natal, (b) Goiânia e (c) Palmas.

3.5 Discussão

Nesse trabalho analisamos a evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo para diferentes cidades no Brasil a partir do método proposto por Pinho et al [1] com ênfase para o Rio de Janeiro, por ser a entrada da DENV-3 em 2001 e pelo número de epidemias durante a história da dengue no Brasil; buscamos também comparar com os resultados de

Salvador, por ter sido estudado por Pinho et al em seu trabalho. Em 2002, o vírus DENV-3 entra em uma população totalmente suscetível aa este agente, gerando um grande número de infectados no início da epidemia para as duas cidades. Após o decréscimo do número de infectados, Salvador permanece com valores de $R(t)$ menores do que 1, o que, de acordo com a análise feita anteriormente [1], pode estar ligado ao aumento da imunidade da população humana ou ações de controle, ou ambos. No Rio de Janeiro, apesar de também ter iniciado o controle de vetores, diversos fatores influenciam a ocorrência de um novo surto epidêmico do mesmo sorotipo: maior densidade populacional, condições favoráveis ao desenvolvimento de mosquitos, como maior temperatura e pluviosidade, resultando em um "pool" de suscetíveis. Não obstante Salvador e Rio de Janeiro terem nos dois últimos meses de 2002 um aumento da temperatura, isso não acontece com a pluviosidade; enquanto Salvador tem um queda brusca no nível pluviométrico, no Rio de Janeiro há um crescimento, favorecendo a proliferação do mosquito no Rio de Janeiro, reafirmando o importante papel da pluviosidade.

Após um período endêmico, em 2007 o número de casos de dengue no Rio de Janeiro volta a crescer, o que resulta em novas epidemias com grande número de infectados em 2008. Essa ressurgência da epidemia pode ser explicada pela circulação de dois sorotipos simultaneamente, DENV-2 e DENV-3: a entrada do DENV-2 em uma população não totalmente suscetível, infecta um subconjunto de pessoas imunes a um sorotipo mas suscetíveis a outro. Um maior número de casos no início da epidemia faz com que os valores de $R(t)$ caiam mais rapidamente, como podemos observar comparando 2002 (ver figura 3.1) e 2007-2008 (ver figura 3.3), já que ela acomete um número maior de suscetíveis. Além disso, o crescimento de $R(t)$ para um valor maior que 1 ainda no final de 2007, indica uma nova epidemia em 2008. Isso também é visto na evolução temporal de 2015 a 2016. Há um aumento crescente da pluviosidade, umidade do ar e temperatura após outubro de 2007, conseqüentemente contribuindo para uma maior densidade vetorial nesse período e refletindo na epidemia do ano seguinte.

No capítulo 2, observamos que ao aplicar o controle vetorial, houve um decréscimo no valor de R_0 . Procurando verificar a influência do controle vetorial na evolução de $R(t)$, fazendo uma comparação com e sem controle para a cidade do Rio de Janeiro e Salvador, cujo gráfico foi apresentado no artigo de Pinho et al [1]. A figura 3.8 mostra o efeito da aplicação do controle no mosquito adulto no número efetivo de reprodutibilidade, onde

podemos observar que nas primeiras semanas, correspondente ao intervalo de tempo do crescimento da epidemia o controle age reduzindo o número de casos tanto no Rio quanto em Salvador fazendo $R(t)$ cair a valores abaixo de 1 por volta de uma semana antes do que com a aplicação do controle. Quando não temos o controle vetorial há um livre desenvolvimento dos mosquitos, ocasionando em um grande número de casos no início da epidemia, diferentemente do que ocorre quando há o controle. Todavia, com o controle, há o ressurgimento da epidemia, em um tempo anterior ao tempo em que não consideramos o controle de mosquitos; em ambas as cidades há suscetíveis restantes e nascimento de novos suscetíveis, contribuindo para uma nova epidemia. Alguns fatores que levaram a um maior crescimento de $R(t)$ no Rio de Janeiro: maior "pool" de suscetíveis por ter tido valores iniciais mais baixos de $R(t)$ e uma elevação de temperatura típica dessa época do ano, que influencia nas taxas de incubação extrínseca, taxa de mortalidade do mosquito e taxa de oviposição do mosquito *Aedes aegypti*, e assim uma fração mínima de infectados junto com o aumento do número de mosquitos vetores pode ser suficiente para aumentar o $R(t)$ para valores maiores que 1. Em 2007-2008, o ressurgimento da epidemia acontece aproximadamente no mesmo período, com e sem controle, na passagem de 2007 a 2008; entretanto, em 2007-2008, a evolução temporal segue o mesmo padrão de 2002, com valores de $R(t)$ na presença do controle evoluindo para valores maiores do que 1, uma semana antes do que o observado sem o controle. Também nesse caso o grande número de infectados na transição entre 2007 e 2008 reduz a possibilidade de outra epidemia em curto espaço de tempo.

A variação da taxa de mortalidade com a temperatura não apresentou mudanças significativas na evolução de $R(t)$ (figura 3.7). Como $R(t)$ também depende da taxa de incubação extrínseca, que por sua vez, depende da temperatura, sua variação poderia levar a maiores mudanças. Mesmo resultado foi obtido ao variar a taxa de mortalidade com a temperatura para as cidades de Goiânia e Palmas.

Assim como para o Rio de Janeiro e Salvador, a entrada do DENV-3 na cidade de Natal acomete grande número de pessoas no início da epidemia, tendo um rápido decréscimo de infectados, ficando assim com um grande quantidade de imunizados. Sua evolução de $R(t)$ para 2002 é semelhante a de Salvador e Rio de Janeiro no mesmo ano. Na transição 2007-2008, a epidemia retoma o crescimento mas com baixos valores de $R(t)$, que poderiam ser reduzidos se ações de controle na fase aquática fossem executados, já que o controle vetorial

não se mostrou satisfatório. Entretanto, diferentemente do Rio de Janeiro e Salvador, em que a pluviosidade é um fator importante na transição entre 2007-2008, para Natal a maior influência na variação de $R(t)$ é a temperatura que tem um crescimento no final de 2007.

A evolução temporal do $R(t)$ para Palmas e Goiânia tem padrões semelhantes mas distintos de Natal. As duas cidades tem clima tropical com estação seca e um aumento da umidade do ar e pluviosidade na mesma época do ano, coincidindo com o crescimento de $R(t)$ no final de 2007. Como são cidades com densidades populacionais diferentes e localizadas em pontos geograficamente distintos, o clima torna-se um ponto importante na análise do aumento do valor de $R(t)$ na passagem de um ano para outro, como podemos observar na figura 3.14. Natal tem um clima tropical chuvoso quente com verão seco e diferentemente de Salvador e Rio de Janeiro, sua pluviosidade é mais concentrada entre os meses março e julho. Em todas as capitais analisadas um dos fatores climáticos (principalmente pluviosidade) foi determinante para a elevação dos valores de $R(t)$ maior do que 1.

Em 2007-2008 havia a circulação de dois sorotipos; entretanto como não há disponível no Brasil o número de casos por sorotipo para o Rio de Janeiro e Salvador, consideramos a evolução do número de reprodutibilidade efetivo como uma primeira aproximação. Iremos tratar do número de reprodutibilidade efetivo usando um modelo para mais de um sorotipo no próximo capítulo, utilizando os dados de duas cidades da América Central e América do Sul, respectivamente, San Juan (Porto Rico) e Iquitos (Peru).

O cálculo de $R(t)$ é uma forma direta e confiável de analisar se há a possibilidade de mais de um surto epidêmico num dado intervalo de tempo, por exemplo dois anos consecutivos, podendo nortear estratégias de controle nas diversas capitais analisadas. Além disso, com a evolução temporal de $R(t)$ podemos identificar precocemente o surgimento da epidemia pois detecta-se que $R(t) > 1$ antes do crescimento pronunciado do número de casos. Ou seja, através de $R(t)$ podemos ver antes do final do ano a tendência da epidemia, tendo assim uma visão preditiva do seu curso, além de mais precisa pois o fato de ser maior que a unidade torna de forma clara o surgimento de uma epidemia.

Bibliografia

- [1] Pinho STR, Ferreira CP, Esteva L, Barreto FR, Silva VCM, Teixeira MGL. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Phil. Trans. R. Soc. A.* 2010; **308**: 5679-5693.
- [2] Gluber DJ, Ooi G, Vasudevan S, Farrar J. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Wallingfor: Cabi, 2014. 624p.
- [3] Burr T, Chowell G. The reproduction number R_t in structured an nonstructured populations. *Mathematical Biosciences*. 2009; **6(2)**:239-259 .
- [4] Massad E, Menezes RXM, Silveira PSP, Ortega NRS. *Métodos quantitativos em medicina*. Barueri, Manole, 2004.
- [5] Chowell G, Nishiura H, Bettencourt LMA. Comparative estimation of the reproduction number for pandemic influenza from daily case notification data. *J. R. Soc. Interface*. 2007; **4(12)**:155-66.
- [6] Wallinga J, Teunis P. Different Epidemic Curves for Severe Acute Respiratory Syndrome Reveal Similar Impacts of Control Measures. *Am J Epidemiol*. 2004; **160(6)**:509-516.
- [7] Cauchemez S, Boelle PY, Donnelly CA, Ferguson NM, Thomas G, Leung GM, Hedley AJ, Anderson RM, Valleron AJ. Real-time Estimates in Early Detection of SARS. *Emerging Infectious Diseases*. 2006: **12(1)**;110-13.
- [8] Cowling BJ, Lau MSY, Ho LM, Chuang SK, Tsang SH, Leung PY, Lo SV, Lau EHY. The effective reproduction number of pandemic influenza: Prospective estimation. *Epidemiology*. 2010; **21(6)**;842-846.
- [9] Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ, Leung GM, Ho LM, Lam TH, Thach TQ, Chau P, Chan KP, Lo SV, Leung PY, Isang T, Ho W, Lee KH, Lau EMC, Ferguson NM, Anderson RM. Trans-

- mission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science*. 2003. **300**:1961-66.
- [10] Paine S, Mercer GN, Kelly PM, Bandaranayake D, Baker MG, Huang QS, Mackereth G, Bissielo A, Glass K, Hope V. Transmissibility of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in New Zealand: effective reproduction number and influence of age, ethnicity and importations. *Euro Surveill*. 2010; **15(24)**:1-9.
- [11] Nishiura H, Kakehashi M. Real time estimation of reproduction numbers based on case notifications - Effective reproduction number of primary pneumonic plague. *Tropical Medicine and Health*. 2005; **33(3)**: 127-132.
- [12] Hollingsworth TD. Controlling infectious disease outbreaks: Lessons from mathematical modelling. *Journal of Public Health Policy*. 2009;**30(3)**: 328-341.
- [13] Secretária Municipal de Saúde e Defesa Civil. Número de casos de dengue por semana epidemiológica e Áreas de Planejamento, Regiões Administrativas e Bairros. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/2147539/DLFE-237835.htm/paginanova2.0.0.2..htm>. Acesso em junho, 2015
- [14] Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. 2007; **274**: 599-604.
- [15] Akkouchi M. On the convolution of gamma distributions. *Soochow Journal of Mathematics*. 2005; **31(2)**:205-211.
- [16] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=330455>. Acesso em junho, 2015
- [17] Barreto ML, Teixeira, MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados*. 2008; **22(64)**:53-72.
- [18] Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad. Saúde Pública*. 2005; **21(5)**:1307-1315.

- [19] Maciel IJ, Júnior JBS, Martelli MT. Epidemiologia e Desafios no controle do Dengue. *Revista de Patologia Tropical*. 2008;**37(2)**:111-130.
- [20] Nogueira RMRN, Araújo JMG, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. 2007; **22(5)**:358-363.
- [21] Sampaio AS. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO DENGUE EM SALVADOR (BA), 2000-2005. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2008; **32(2)**:159-167.
- [22] Yang HM, Macoris MLG, Galvani KC, Andrighetti TM, Wanderley DMV. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. *Epidemiol Infect*. 2009;**137**:1188-202.
- [23] Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde.
- [24] Rossi MM, Olivêr L, Massad E. Modelling the Implications of Temperature on the Life Cycle of *Aedes aegypti* Mosquitoes. In: In: Ferreira CP, Godoy WAC (Ed(s)). *Ecological Modelling Applied to Entomology*. London:Springer, 2014, 266 p.
- [25] Chiaravalloti Neto F. Descrição da colonização de *aedes aegypti* na região de São José do Rio Preto, São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1997; **30(4)**:279-285.
- [26] Dibo MR, Chierotti AP, Ferrari MS, Mendonça AL, Chiaravalloti Neto, F. Study of the relationship between *Aedes (Stegomyia) aegypti* egg and adult densities, dengue fever and climate in Mirassol, state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008; **103(6)**:554-560.
- [27] Miciele MV, Campos RE. Oviposition Activity and Seasonal Pattern of a Population of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) in Subtropical Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; **98(5)**:659-663.
- [28] Vezzani D, Velázquez SM, Schweigmann N. Seasonal Pattern of Abundance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Buenos Aires City, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; **99(4)**:351-356.
- [29] Costa EAP, Santos EMM, Correia JC, Albuquerque CMR. Impact of small variations in temperature and humidity on the reproductive activity and survival of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). *Revista Brasileira de Entomologia*. 2010; **54(3)**:488-93.

- [30] Madeira NG, Macharelli CA, Carvalho LR. Variation of the Oviposition Preferences of *Aedes aegypti* in Function of Substratum and Humidity. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; **97(3)**:415-420.
- [31] Canyon DV, Muller R, Hii JL. *Aedes aegypti* disregard humidity-related conditions with adequate nutrition. Tropical Biomedicine. 2013; **30(1)**:178.
- [32] Thu HM, Aye KM, Thein S. The effect of temperature and humidity on dengue virus propagation in *Aedes aegypti* mosquitos. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1998; **29(2)**:280-84.
- [33] Grech MG, Sartob PD, Almirón WR, Ludueña-Almeida FF. Effect of temperature on life history traits during immature development of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera:Culicidae) from Córdoba city, Argentina. 2015; **146**:1-6
- [34] Mourya DT, Yadav P, Mishra AC. Effect of temperature stress on immature stages and susceptibility of *Aedes aegypti* mosquitoes to chikungunya virus. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2004; **70(4)**:346-350.
- [35] Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Boletim Epidemiológico 012/2015, 2015.
- [36] FUNASA. Programa Nacional de Controle da Dengue, 2002.
- [37] Reiter P. Surveillance and Control of Urban Dengue Vectors. In: Gluber DJ, Ooi G, Vasudevan S, Farrar J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Wallingfor: Cabi, 2014. 624p.
- [38] Natal, D. Biecologia do *Aedes aegypti*. Biológico. 2002; **64(2)**: 205-207.
- [39] Donalisio MR, Glasser CM. Vigilância Entomológica e Controle de Vetores do Dengue. Rev. Bras. Epidemiol. 2002; **5(3)**: 1-14.

ANEXOS

Anexo 1. Modelo matemático.

No modelo estudado por Pinho et. al (6), a população de mosquitos é dividida em quatro compartimentos: A (fase aquática), M_s (mosquito suscetível), M_e (mosquito exposto) e M_i (mosquito infectado).

A população humana, considerada constante, é dividida em H_s (humanos suscetíveis), H_e (humanos expostos) e H_i humanos infectados). A dinâmica do modelo está representado no diagrama 1, sendo o sistema dinâmico dado pelo conjunto de equações diferenciais:

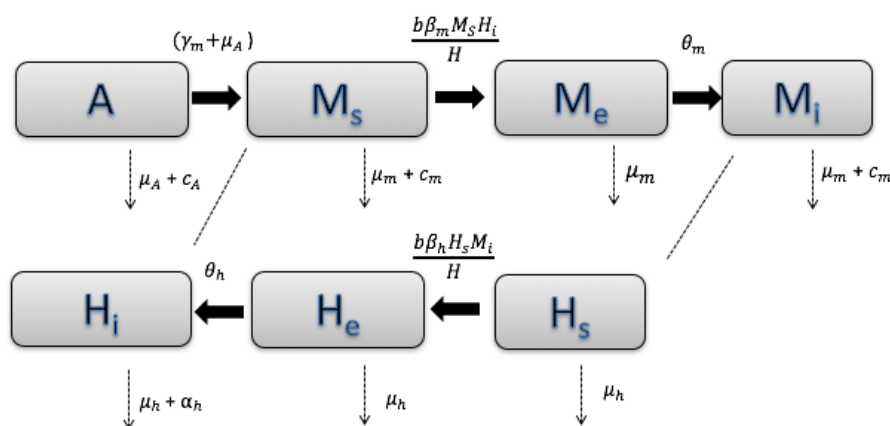
$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= k\left(1 - \frac{A}{C}\right)M - (\gamma_m(t) + \mu_a(t) + c_a(t))A \\ \frac{dM_s}{dt} &= A - \frac{b\beta_m M_s H_i}{H} - (\mu_m(t) + c_m(t))M_s \\ \frac{dM_e}{dt} &= \frac{b\beta_m M_s H_i}{H} - (\theta_m(t) + \mu_m(t))M_e \\ \frac{dM_i}{dt} &= \theta_m(t)M_e - (\mu_m(t) + c_m(t))M_i \\ \frac{dH_s}{dt} &= \mu_h(H - H_s) - \frac{b\beta_h H_s M_i}{H} \\ \frac{dH_e}{dt} &= \frac{b\beta_h H_s M_i}{H} - (\theta_h + \mu_h)H_e \\ \frac{dH_i}{dt} &= \theta_h H_e - (\alpha_h + \mu_h)H_i\end{aligned}$$

com os parâmetros apresentados na tabela 3.

Tabela 3.1: Parâmetros usados no modelo de equações diferenciais.

Parâmetro	Varição dos Valores
Taxa de mortalidade do mosquito (μ_m)	0.02-0.09 dias ⁻¹
Taxa de mortalidade na fase aquática (μ_a)	0.01-0.47 dias ⁻¹
Incubação extrínica (θ_m)	0.02-0.2 dias ⁻¹
Incubação intrínica (θ_h)	0.083-0.25 dias ⁻¹
Taxa de recuperação (α)	0.83-0.25 dias ⁻¹
Taxa de controle aquático (c_a)	0-1
Taxa de controle mecânico (c_m)	0-1
Taxa de contato efetivo ($\beta_m e \beta_h$)	Variável
Taxa de picada do mosquito (b)	0-1
Fração de mosquitos fêmeas (k)	0-1
Capacidade de mosquitos (c)	-
Taxa de oviposição δ	0-11.2 dias ⁻¹

Figura 3.15: Diagrama do modelo homogêneo



Anexo 2. Variação da taxa de mortalidade do mosquito *Aedes Aegypti* com a temperatura.

Anexo 2. Variação da taxa de mortalidade do mosquito *Aedes Aegypti* com a temperatura.

Tabela 3.2: Variação da taxa de mortalidade do mosquito *Aedes Aegypti* com a temperatura. Fonte: Dados fornecidos pela Prof^a Lourdes Esteva, UNAM.

Temperatura (°C)	μ (dias ⁻¹)
10	0.092687
15	0.038309
20	0.037176
21	0.037442
22	0.037261
23	0.036555
24	0.035335
25	0.035335
26	0.033706
27	0.031863
28	0.030093
29	0.028374
30	0.029457
31	0.032674
32	0.038767
33	0.048576

Capítulo 4

Aplicando o modelo da dengue com mais de um sorotipo a dados reais

Resumo

Os modelos matemáticos e computacionais podem auxiliar a descrever a dinâmica de transmissão da dengue. Uma das questões relevantes que torna esta dinâmica complexa é a circulação simultânea de quatro sorotipos associada à imunidade específica por sorotipo. Uma medida importante baseada nos modelos é o número de reprodutibilidade basal, representado por R_0 , que descreve o número médio de casos secundários causados em uma população inteiramente suscetível por um único caso. Nesse trabalho, reformulamos um modelo para mais de um sorotipo, baseado no trabalho de Esteva et. al [1], usando dados reais de epidemias de dengue em Iquitos (Peru) e San Juan (Porto Rico), para calcular o valor de R_0 para cada sorotipo e o parâmetro de coexistência relativo a esses dados, que indicam para Iquitos que o DENV-3 reduz a imunidade ao DENV-4. Nossos resultados mostram que o valor de R_0 das epidemias com DENV-4 em Iquitos que sucedem a epidemia com DENV-3 é maior e portanto a cobertura vacinal também. Já em San Juan cujos sorotipos coexistem no mesmo período, o valor de R_0 para DENV-1 é maior do que de DENV-2 e DENV-3, apesar de DENV-3 ter maior incidência. Assim como para Iquitos, houve a interferência da imunidade cruzada na série temporal de San Juan no período analisado, com DENV-3 reduzindo a imunidade para DENV-1 e DENV-2. Além disso, obtemos a evolução temporal do número de reprodutibilidade efetivo $R(t)$ para DENV-3 e DENV-4 em Iquitos e para DENV-1, DENV-2 e DENV3 para San Juan. Em Iquitos, após um decréscimo do número de infectados, os valores de $R(t)$ permanecem menores do

que 1 para DENV-3 e DENV-4. Para San Juan, somente DENV-2 retoma valores maiores do que 1 após um intervalo de tempo.

4.1 Introdução

Transmitida para o homem por um vetor, a dengue é uma doença que afeta milhões de pessoas atualmente. Ela é causada por quatro sorotipos distintos, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Cada sorotipo produz imunidade permanente exclusiva, mas um curto período de imunidade cruzada para os demais [1, 2, 3, 4]. Aumento da população, habitações e abastecimento de água precários [5], falta de um controle eficaz do mosquito transmissor [5], aumento da densidade larval no ambiente doméstico [6] e aumento do tráfego aéreo [7] são algumas das causas para o aumento da incidência da doença. Em sua forma mais grave, a dengue hemorrágica, pode ser fatal [1, 8]; suas causas ainda não são totalmente compreendidas. A hipótese mais aceita é a de uma infecção secundária por outro sorotipo [1, 9, 10], sendo todos os tipos de sorotipos capazes de resultar na dengue hemorrágica [7]. Entretanto, alguns estudos sugerem que há sorotipos mais propensos a manifestar a dengue hemorrágica (DENV-2 e DENV-3) se forem adquiridos como infecção secundária [9, 11]. Além disso, pode acontecer como infecção primária em recém-nascidos cujas mães eram imunes à dengue [3].

A circulação de quatro sorotipos distintos que produzem imunidade cruzada de curto período dificulta a análise e interpretação de dados sorológicos; o entendimento de sua interação na dinâmica da doença é importante para o desenvolvimento de uma vacina [7] bem como seu impacto contra a dengue. Ainda, a imunidade natural em um curto intervalo de tempo pode interferir negativamente na avaliação dos resultados da eficácia de uma vacina [2].

Encontram-se em fase de teste vacinas que sejam eficientes contra os quatro sorotipos da dengue. Entretanto, quando estiverem disponíveis, não haverá em número suficiente para atender toda a população, sendo necessário determinar a cobertura de vacinação. Modelos matemáticos podem auxiliar no entendimento da ação da imunidade cruzada na dinâmica das epidemias de dengue, contribuindo para encontrar medidas-chaves, como número de reprodutibilidade basal, R_0 e o limiar crítico de vacinação, ajudando a prever

os impactos de uma futura vacina na população. O número de reprodutibilidade basal descreve o número médio de casos secundários causados por um único caso em uma população totalmente suscetível [12]. Se $R_0 < 1$, a transmissão cessa, enquanto que para $R_0 > 1$ haverá um número crescente de novos infectados, causando uma epidemia. Assim R_0 é uma boa medida da velocidade inicial de propagação de uma doença na população. Nesse trabalho reformulamos um modelo compartimental de equações diferenciais para mais de um sorotipo de dengue, proposto por Esteva et al [1], com o objetivo de estimar, através de dados reais, o número de reprodutibilidade basal para cada sorotipo e verificar a proteção cruzada dos sorotipos em municípios em que se conheça a série temporal de casos para cada sorotipo. No nosso caso, analisamos a cidade de Iquitos, no Peru e San Juan, em Porto Rico para os quais há quatro sorotipos circulantes, mas dois deles são dominantes.

A utilização de séries temporais como o número de casos por sorotipo da dengue para o cálculo de R_0 com base nos modelos matemáticos nos auxilia a ter entendimento mais fidedigno da influência da imunidade cruzada na dinâmica da doença. Esse trabalho está dividido da seguinte forma: na seção 4.1 faremos uma breve revisão bibliográfica de trabalhos usando modelos com mais de um sorotipo. Na seção 4.2 descreveremos o modelo e os métodos para cálculo do número de reprodutibilidade basal e para a força de infecção. Também apresentaremos as séries temporais dos casos de dengue das cidades de Iquitos e San Juan, assim como o modelo matemático para mais de um sorotipo. Finalmente, na seção 4.3 aplicaremos os métodos ao modelo e mostraremos os resultados do trabalho, com os valores de R_0 para cada sorotipo nas cidades analisadas e a cobertura necessária de vacinação, assim como discutiremos a existência de imunidade cruzada nos dados estudados.

4.2 Revisão Bibliográfica

Modelos matemáticos com mais de uma cepa de infecção a fim de calcular número de reprodutibilidade basal para dados reais e verificar os fatores que levam à coexistência de sorotipos da dengue tem sido discutido por diversos autores [1, 7, 13, 14, 15]. Esses autores foram selecionados para revisão bibliográfica por utilizarem séries temporais de casos

notificados de dengue para comparação com modelos matemáticos, dando preferência para os que calcularam o número de reprodutibilidade basal para os casos analisados.

Esteva et. al. [1] analisaram a estabilidade local das soluções de equilíbrio de um modelo matemático de equações diferenciais com dois sorotipos da dengue. Seus resultados revelam a existência de quatro regiões limitadas pelas equações de equilíbrio: livre da doença, dois estados em que somente um dos sorotipos está presente e o estado em que ambos coexistem. Tais regiões são estabelecidas ao manter fixo uma gama de parâmetros e variando um parâmetro σ que representa o aumento ou decréscimo da suscetibilidade ao sorotipo. Se $\sigma = 1$, a infecção por um sorotipo não altera a suscetibilidade para a infecção por outro sorotipo. Se $0 \leq \sigma < 1$, a infecção por um sorotipo confere parcial ou total imunidade para outro sorotipo. Se $\sigma > 1$, a infecção por um sorotipo aumenta a suscetibilidade para outro sorotipo. O aumento da suscetibilidade contribui para a permanência de dois sorotipos diferentes na população enquanto que a imunidade cruzada reduz essa possibilidade. Ainda, quando não há influência da imunidade cruzada, teremos um exclusão competitiva, com a presença somente de um sorotipo. Esses resultados mostram que a alteração da suscetibilidade do hospedeiro interfere na dinâmica da doença. Diferentemente de Esteva et al, nós não fazemos distinção entre infectados primários e secundários, mas mantemos a distinção entre infectados de cada sorotipo e estimamos, através dos dados reais, o número de reprodutibilidade basal, R_0 , verificando se houve a influência de proteção cruzada no mesmo ano ou em anos subseqüentes.

Reiner et. al [13], usando dados reais de sorotipos de Iquitos, Peru, no período de 1999 a 2010, estimaram a taxa per capita diária em que suscetíveis tornam-se infectados e o respectivo valor de R_0 , para os quatro sorotipos circulantes na cidade. O cálculo de R_0 diário é dado pela razão entre o número efetivo de reprodução em um tempo t e a fração da população suscetível com idade a em um tempo t , obtida pela solução de uma equação diferencial parcial. Esta fração da população suscetível é calculada levando em conta a proporção da população de estudo ainda suscetível em dois dias consecutivos. Os valores de R_0 encontrados variaram de 1 para valores maiores que 5, dependendo do ano e do sorotipo, com um novo sorotipo substituindo o que circulava na população. Através dos valores de R_0 foi possível o cálculo do limiar de vacinação, com maior valor igual 79% de cobertura de vacinação, correspondendo ao DENV-3 em 2010.

Ferguson et. al. [7], através de um modelo de equações diferenciais parciais, estimaram va-

lores de $R(t)$ para dados estratificados por idade e por sorotipo de Rayoung, na Tailândia, em 1980. Em seu modelo, há duas classes de humanos: indivíduos de idade a infectados de forma primária em um tempo t por um dos sorotipos e indivíduos de idade a infectados por um segundo sorotipo em um tempo t . Ferguson considerou $R(t)$ como a razão entre a taxa de infecção e a duração média da infecção; a taxa de infecção é obtida pela proporção entre indivíduos de idade a infectados de forma primária em um tempo t , proporção da população com idade a e grau de infecciosidade para outro sorotipo. Como os dados de Rayoung não cobriam pessoas com idade acima de 11 anos, ele usou dois métodos: no primeiro, assumiu a taxa de infecção constante e igual a uma média de estimativas entre 1969-1979, obtendo a partir de simulações de equações diferenciais parciais, o número de infectados e a proporção da população suscetível; no segundo através de estimativas da taxa de infecção no mesmo período, obteve os valores dos suscetíveis e infectados para menores de 11 anos. Os valores estimados para $R(t)$ variam de 1 a 8, com valores maiores para o segundo método. Os valores de $R(t)$ com maior semelhança entre os dois métodos foi o que levou em conta tanto a imunidade cruzada quanto a taxa per capita de infecção variável no tempo, para todos os sorotipos. No caso do nosso modelo, não fazemos distinção de idade entre os hospedeiros.

Nagao et. al. [14] utilizaram dados de incidência de dengue por faixa etária de distritos no norte da Tailândia entre os anos de 1981 a 2004 para compreender a relação entre R_0 e dengue hemorrágica. Eles formularam três modelos distintos de equações diferenciais ordinárias, onde R_0 pode ser calculado por uma equação que relaciona a vida média do hospedeiro, a idade média de infecção e a probabilidade de desenvolver a dengue hemorrágica em alguma infecção. No primeiro modelo não é considerada a imunidade cruzada e o segundo inclui um período de proteção cruzada contra a reinfeção, no qual os indivíduos não são infectados nem ganham imunidade (soroconversão). O terceiro modelo, semelhante ao segundo, inclui também um período de proteção cruzada mas apresenta soroconversão (presença de anticorpos para o vírus da dengue) a um sorotipo heterólogo, apesar dos indivíduos infectados não apresentarem sintomas de febre hemorrágica durante esse período. No modelo em que não é levada em conta a imunidade temporária, obtém-se que os maiores valores de R_0 geram maiores valores de incidência de DH, mesmo resultado encontrado pelo segundo modelo, em que há a imunidade por um tempo transiente, apesar deste apresentar menores valores de R_0 . Entretanto, para o terceiro modelo, um alto valor

de R_0 produz um reduzido valor de DH, o que pode ser explicado pelo fato dos indivíduos adquirirem imunidade ao sorotipo heterólogo ao mesmo tempo em que estão temporariamente protegidos de manifestar a doença. Eles chegam a conclusão que a incidência de DH pode ser controlada ao se reduzir os valores de R_0 . No capítulo 2, verificamos para várias áreas do Rio de Janeiro que não havia uma relação entre incidência de dengue clássica e R_0 ; ainda que considerando um modelo mais simples levando em conta apenas a circulação de um sorotipo, e não havia sentido, portanto, tratar de proteção cruzada. Coudeville et al. [15] desenvolveram um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias hospedeiro-vetor para descrever o ciclo epidêmico para os quatro sorotipos de dengue, tendo confrontado os resultados do modelo com os dados das epidemias de dengue ocorridas ao Sul do Vietnã. O modelo apresentou bom ajuste aos dados quando incluiu um termo de proteção cruzada de curto prazo e outro com combinação da proteção cruzada com o aumento da suscetibilidade ao sorotipo, indicando a importância desse parâmetro ser incluído nos modelos matemáticos em localidades com a presença de mais de um sorotipo. Também destacaram que a vacinação pode diminuir a frequência de surtos de dengue e seu impacto global depende da cobertura de vacinação.

4.3 Materiais e Métodos

Nesse trabalho, através de um modelo de equações diferenciais considerando a infecção para mais de um sorotipo, estimamos R_0 para cada sorotipo utilizando os casos semanais confirmados de quatro sorotipos de dengue em duas cidades das Américas. Além disso, procuramos verificar a interferência da proteção cruzada nos dados analisados.

Para estimar o número de reprodutibilidade basal para cada sorotipo utilizamos o método introduzido por Diekmann et al [17], que considera R_0 como o raio espectral de um operador de próxima geração:

$$R_0 = \rho(KT^{-1}) \quad (4.1)$$

onde K é uma matriz jacobiana que descreve a produção de novos infectados e T é a matriz de transição, que descreve mudanças de estado obtidas com base no modelo estudado.

Para relacionar R_0 com número de casos reais, encontraremos a força de infecção, obtida do crescimento inicial da série temporal de cada cidade. Segundo Favier [18], no início de

uma epidemia o número cumulativo de casos, $I(t)$, cresce exponencialmente:

$$I_h^i(t) = I_{h0}^i e^{\Lambda_i t} \quad (4.2)$$

onde Λ_i é a força de infecção, obtida diretamente pela fase de crescimento exponencial do número de casos semanais ou pela inclinação da reta do número de novos casos por casos acumulados por semana no início da fase epidêmica dos dados das cidades analisadas para cada sorotipo e i representa os sorotipos.

4.3.1 Dados de Dengue por sorotipo

Nesse trabalho utilizamos os casos notificados de dengue semanalmente em Iquitos, no Peru, nos anos de 2000 a 2009 e San Juan, em Porto Rico, de 1991 a 2009, divulgados pelo National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA) [16].

Iquitos está localizada na Amazônia Peruana, com população estimada em 163.594 habitantes em 2010 e temperaturas que variam de 20°C a 36°C. É o principal porto fluvial do Peru, sendo seu acesso possível apenas por via fluvial ou aérea. Desde a reintrodução do DENV-1 em 1990 no Peru [19], após décadas sem notificações da doença, a cidade de Iquitos sofre com contínuas epidemias da dengue, agravadas pela entrada de um novo sorotipo, como o DENV-2 em 1995, DENV-3 em 2001, que permanece dominante até a entrada de DENV-4, em 2008. A figura 4.1 apresenta a série temporal de casos anuais para Iquitos, de 2001 a 2009. Apesar da circulação dos quatro sorotipos, são raros os registros de dengue hemorrágica no município.

Assim como em Iquitos, San Juan tem uma transmissão ininterrupta de dengue, com a circulação de quatro sorotipos. San Juan é a capital e a cidade mais populosa da ilha de Porto Rico, considerado um importante pólo industrial e turístico, concentrando a maior parte dos recursos econômicos da ilha. Em 2010, contava com uma população estimada em 395.396 habitantes [20], com uma temperatura média anual de 26°C. O primeiro sorotipo isolado na ilha foi o DENV-3, em 1963, durante uma grande epidemia de dengue, seguido de DENV-2 em 1969, DENV-1 em 1997 e DENV-4 em 1981 [21]. Podemos observar pela figura 4.2, onde são apresentados os casos anuais, de 1991 a 2009, que diferentemente de Iquitos, não há uma substituição de um sorotipo quando da entrada de outro, tendo os quatros sorotipos circulado conjuntamente, com apenas um deles dominante (com maior número de casos registrados) em curtos intervalos de tempo.

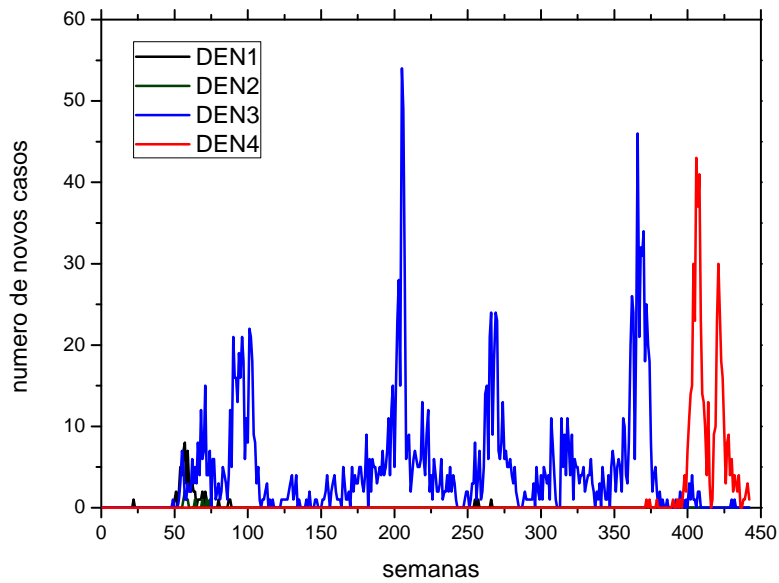


Figura 4.1: Série temporal do número de novos casos de cada sorotipo na cidade de Iquitos de 2001 a 2009. Fonte: NOAA.

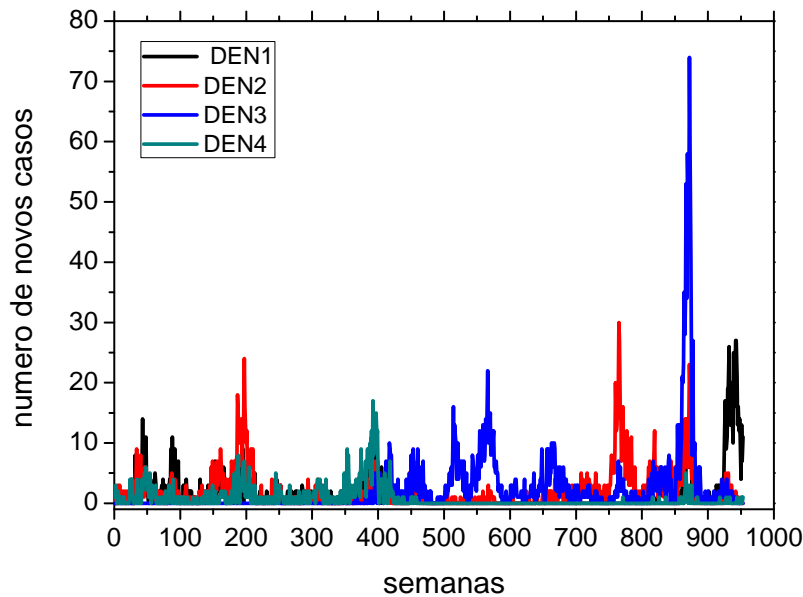


Figura 4.2: Série temporal do número de novos casos de cada sorotipo na cidade de San Juan de 1991 a 2009. Fonte: NOAA.

No modelo que apresentaremos na próxima seção, através das séries temporais das duas cidades, iremos estimar o número de reprodutibilidade basal para mais de um sorotipo sendo um deles dominante no mesmo intervalo de tempo, no caso de San Juan, e em

períodos subsequentes para Iquitos, verificando se há influência da proteção cruzada nos dados reais.

4.3.2 O modelo matemático

O modelo desenvolvido é uma reformulação do modelo de Esteva et al [1], com uma população de mosquitos e humanos com dois sorotipos. Em um modelo simplificado, com apenas um sorotipo, a população humana é dividida em indivíduos suscetíveis a doença, S , infectados, I , e recuperados, Z . A população total é considerada constante e tem uma taxa de mortalidade e de nascimento igual a $\bar{\mu}$. Não há fase exposta, ou seja, não é considerado o período de latência e os indivíduos suscetíveis tornam-se infectados logo após serem picados pelo mosquito infectado, denotado por V . Os recuperados são indivíduos que estão imunes ao vírus após contrair a infecção e os mosquitos tem uma taxa de mortalidade μ . O sistema de equações que descreve o modelo é dado por:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \bar{\mu}(1 - S) - \lambda V S \\
 \frac{dI}{dt} &= \lambda V S - (\bar{\mu} + \gamma_h) I \\
 \frac{dZ}{dt} &= \gamma I - \bar{\mu} Z \\
 \frac{dV}{dt} &= \delta I(1 - V) - \mu V
 \end{aligned} \tag{4.3}$$

onde λ é a taxa de infecção e δ é a taxa de recuperação da doença.

No modelo heterogêneo, cujo diagrama de transmissão encontra-se na figura 4.3, um indivíduo suscetível S torna-se infectado por um dos dois sorotipos ao ser picado por um mosquito infectado a uma taxa $\lambda_j V_j S$ onde λ_j é a taxa de infecção entre humanos suscetíveis e vetores infectados, com $j = i, k$. Temos então dois compartimentos de indivíduos infectados, um para cada sorotipo. Como não fazemos distinção entre infectados primários (infectados pela primeira vez com um dos quatro sorotipos da dengue) e infectados secundários (infectados pela segunda vez com um sorotipo diferente da primeira infecção), um indivíduo recuperado de um sorotipo i pode tornar-se infectado ao entrar em contato com um mosquito infectado com um sorotipo k a uma taxa $\lambda_k V_k \sigma Z_i$ onde σ representa o aumento ou decréscimo da suscetibilidade ao vírus. Suponha que a infecção pelo sorotipo

k seja a infecção primária. Se $\sigma = 1$, a infecção pelo sorotipo k não altera a suscetibilidade para a infecção pelo sorotipo i. Se $0 \leq \sigma < 1$, a infecção pelo sorotipo k confere parcial ou total imunidade para o sorotipo i. Se $\sigma > 1$, a infecção pelo sorotipo k aumenta a suscetibilidade para o sorotipo i [3]. Um indivíduo infectado por um sorotipo, após um tempo de infecção, torna-se permanentemente imune a este sorotipo, mas apenas temporariamente imune aos demais.

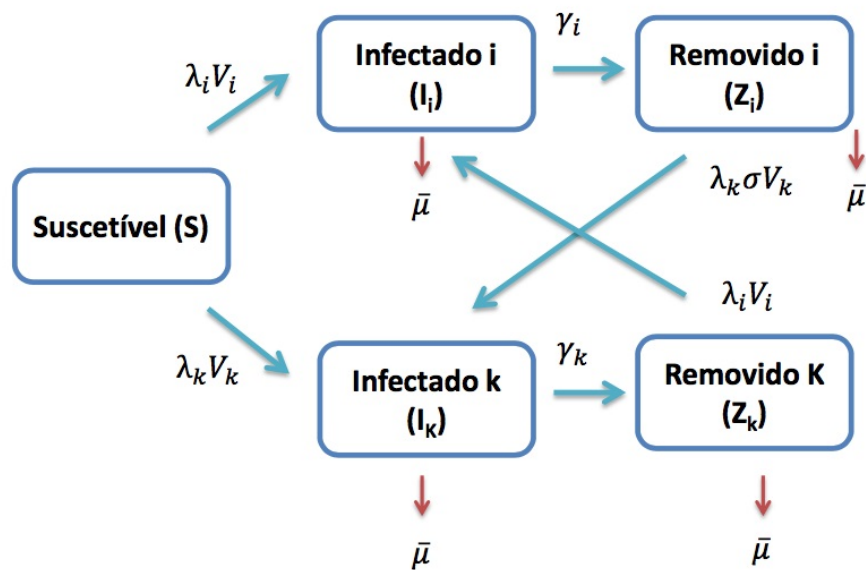


Figura 4.3: Diagrama do modelo heterogêneo (dois sorotipos).

Nos primeiros estudos para detectar a imunidade cruzada em seres humanos, Albert Sabin observou que indivíduos infectados com DENV-1 ou DENV-2 ficaram protegidos de outros sorotipos de dois meses (imunidade total) a nove meses (alguns indivíduos com imunidade parcial), não relatando se esse período foi o maior observado ou o mais longo testado [2, 3]. Os infectados I_j passam para a classe de removidos Z_j , que representam os indivíduos imunes a cada sorotipo, a uma taxa $\gamma_j I_j$, com $j = i, k$. As populações totais de humanos e de mosquitos são consideradas constantes, com taxas de mortalidade $\bar{\mu}$ e μ , respectivamente. A taxa de mortalidade humana pela doença é baixa, entretanto, alguns indivíduos adquirem a dengue hemorrágica, a forma mais grave da doença. Devido ao curto tempo de vida do mosquito, consideramos que ele não será reinfectado por outro sorotipo.

Essas considerações são traduzidas no modelo representado pelo sistema de equações diferenciais baseado no modelo de Esteva et al [1]:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \bar{\mu}(1 - S) - (\lambda_i V_i + \lambda_k V_k)S \\
\frac{dI_i}{dt} &= \lambda_i V_i (S + Z_k) - (\bar{\mu} + \gamma_i)I_i \\
\frac{dI_k}{dt} &= \lambda_k V_k (S + \sigma Z_i) - (\bar{\mu} + \gamma_k)I_k \\
\frac{dZ_i}{dt} &= \gamma_i I_i - \sigma \lambda_k V_k Z_i - \bar{\mu} Z_i \\
\frac{dZ_k}{dt} &= \gamma_k I_k - \lambda_k V_i Z_k - \bar{\mu} Z_k \\
\frac{dV_i}{dt} &= \delta_i I_i (1 - V_i - V_k) - \mu V_i \\
\frac{dV_k}{dt} &= \delta_k I_k (1 - V_i - V_k) - \mu V_k
\end{aligned} \tag{4.4}$$

onde

S = número de indivíduos suscetíveis ao dois sorotipos.

I_j = número de indivíduos infectados pelos sorotipos $j = i, k$.

Z_j = número de indivíduos removidos por um sorotipo mas suscetíveis a outro, com $j = i, k$.

V_j = número de vetores infectados com o sorotipo $j = i, k$.

Esteva et al [1] inclui em seu modelo dois compartimentos que representam o número de indivíduos infectados secundários por um dos dois sorotipos, $j = i, k$. Assim, um indivíduo recuperado de uma infecção primária por sorotipo i pode tornar-se infectado secundário por um sorotipo k e depois imune a esse sorotipo ou a ambos os sorotipos. Como os dados disponíveis na literatura em geral não fazem a distinção entre infectados pela primeira ou segunda vez, não consideramos infectados primários e secundários para cada sorotipo, mas sim simplesmente infectados por sorotipo.

Podemos estender este modelo para até $n \leq 4$ sorotipos caso haja um sorotipo k dominante, tendo assim o sistema de equações diferenciais, com $m \neq k$ e $l \neq i$:

$$\frac{dS}{dt} = \bar{\mu}(1 - S) - \lambda_k V_k S - \left(\sum_{l=1}^{n-1} \lambda_l V_l \right) S$$

$$\begin{aligned}
\frac{dI_i}{dt} &= \lambda_i V_i (S + Z_k + \sum_{l=1}^{n-2} Z_l) - (\bar{\mu} + \gamma_i) I_i \\
\frac{dI_k}{dt} &= \lambda_k V_k (S + \sum_{m=1}^{n-1} \sigma_m Z_m) - (\bar{\mu} + \gamma_k) I_k \\
\frac{dZ_i}{dt} &= \gamma_i I_i - (\lambda_k V_k + \sum_{l=1}^{n-2} \lambda_l V_l) \sigma_i Z_i - \bar{\mu} Z_i \\
\frac{dZ_k}{dt} &= \gamma_k I_k - \lambda_k Z_k (\sum_{m=1}^{n-1} V_m) - \bar{\mu} Z_k \\
\frac{dV_i}{dt} &= \delta_i I_i (1 - V_i - \sum_{l=1}^{n-1} V_l) - \mu V_i \\
\frac{dV_k}{dt} &= \delta_k I_k (1 - V_k - \sum_{m=1}^{n-1} V_m) - \mu V_k
\end{aligned} \tag{4.5}$$

i pode assumir até três sorotipos e k é o sorotipo dominante.

No nosso modelo utilizamos os mesmos parâmetros de taxa de mortalidade e taxa de recuperação para ambos os sorotipos pois não encontramos evidências que sugerem alguma diferença. Na tabela 4.1 apresentamos os parâmetros utilizados no modelo.

Com esse modelo de equações diferenciais, iremos analisar as séries temporais das cidades de Iquitos e San Juan através do número de reprodutibilidade basal e verificar se houve interferência da coexistência dos sorotipos nos dados analisados.

4.4 Resultados e Discussão

4.4.1 Taxa de infecção

Aplicamos a metodologia apresentada na seção 4.2 para o modelo de equações diferenciais em (4.5):

$$\begin{aligned}
(\bar{\mu} + \gamma_i + \Lambda_i) I_{0i} e^{\Lambda_i t} &= \lambda_i V_{0i} (S + Z_k + \sum_{l=1}^{n-1} Z_l) e^{\Lambda_i t} \\
(\mu + \Lambda_i) V_{0i} e^{\Lambda_i t} &= \delta_i I_{0i} V_S e^{\Lambda_i t} \\
(\bar{\mu} + \gamma_k + \Lambda_k) I_{0k} e^{\Lambda_k t} &= \lambda_k V_{0k} (S + \sum_{m=1}^{n-1} \sigma_m Z_m) e^{\Lambda_k t} \\
(\mu + \Lambda_k) V_{0k} e^{\Lambda_k t} &= \delta_k I_{0k} V_S e^{\Lambda_k t}
\end{aligned} \tag{4.6}$$

onde $V_S = 1 - V_k - \sum_{m=1}^{n-1} V_m$, k é o sorotipo dominante e i corresponde a até três sorotipos. Multiplicando as equações acima e assumindo que $\lambda_i = \delta_i$ e $\lambda_k = \delta_k$, chegamos a taxa de infecção:

$$\lambda_i = \sqrt{\frac{(\bar{\mu} + \gamma_i + \Lambda_i)(\mu + \Lambda_i)}{V_{S0}(S_0 + Z_{k0} + \sum_{l=1}^{n-2} Z_{l0})}}; \quad \lambda_k = \sqrt{\frac{(\bar{\mu} + \gamma_k + \Lambda_k)(\mu + \Lambda_k)}{V_{S0}(S_0 + \sum_{m=1}^{n-1} \sigma_l Z_{m0})}} \quad (4.7)$$

No caso da coexistência de sorotipos, $S_0 \gg Z_{l0} > Z_{k0}$, $S_0 \approx 1$ e $V_{S0}=1$. Teremos portanto:

$$\lambda_j = \sqrt{(\bar{\mu} + \gamma_j + \Lambda_j)(\mu + \Lambda_j)} \quad (4.8)$$

com $j = i, k$.

No caso da prevalência de um dos sorotipos, não teremos indivíduos imunes a outros sorotipos e $Z_{l0}=0$, $S_0=1$ e $V_{S0}=1$. Para o sorotipo subsequente i , teremos $S_0 + Z_{k0} = 1$ e $V_{S0}=1$ e portanto ficamos com a mesma taxa de infecção:

$$\lambda_j = \sqrt{(\bar{\mu} + \gamma_j + \Lambda_j)(\mu + \Lambda_j)} \quad (4.9)$$

com $j = i, k$.

Em Iquitos temos uma longa prevalência do DENV-3, que praticamente desaparece quando há a entrada do DENV-4, como pode ser observado na figura 4.1. Como o DENV-3 já estava na população por muitos anos, temos uma fração elevada de indivíduos recuperados desse sorotipo mas suscetível ao sorotipo DENV-4. A infecção pode inicialmente se propagar pouco, pelo fato de ser curto o intervalo de tempo em que os indivíduos ficam com a proteção cruzada. Escolhemos analisar DENV-4 a partir da semana 419 (figura 4.4a) e para DENV-3 em um tempo anterior à entrada do DENV-4, quando ele era dominante, da semana 367 a semana 418 (figura 4.4b).

Através da inclinação da reta do gráfico de novos casos por casos cumulativos, obtivemos a força de infecção para cada sorotipo, $0.143 \text{ semanas}^{-1}$ para o DENV-3 (figura 4.5a) e um valor maior para DENV-4, $0.236 \text{ semanas}^{-1}$ (figura 4.5b), obtendo o mesmo resultado para o número de casos por semanas, com um crescimento exponencial (figura 4.6).

Tabela 4.1: Parâmetro, significado e valores utilizados no modelo matemático

Parâmetro	Significado	Gama de Valores
μ	taxa de mortalidade dos mosquitos	0,02 - 0,09 dias ⁻¹
$\bar{\mu}$	taxa de mortalidade dos humanos	0,0143 - 0,067 anos ⁻¹
γ	taxa de recuperação	0.083 - 0.25 dias ⁻¹

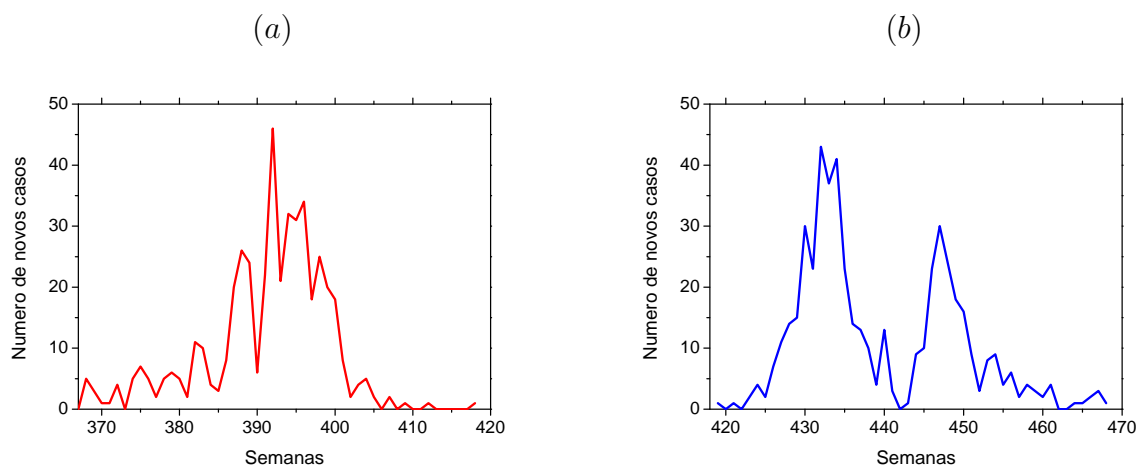


Figura 4.4: (a) Série temporal do número de novos casos de DENV-3, da semana 367 à semana 418 (b) Série temporal do número de novos casos de DENV-4, da semana 419 à semana 468.

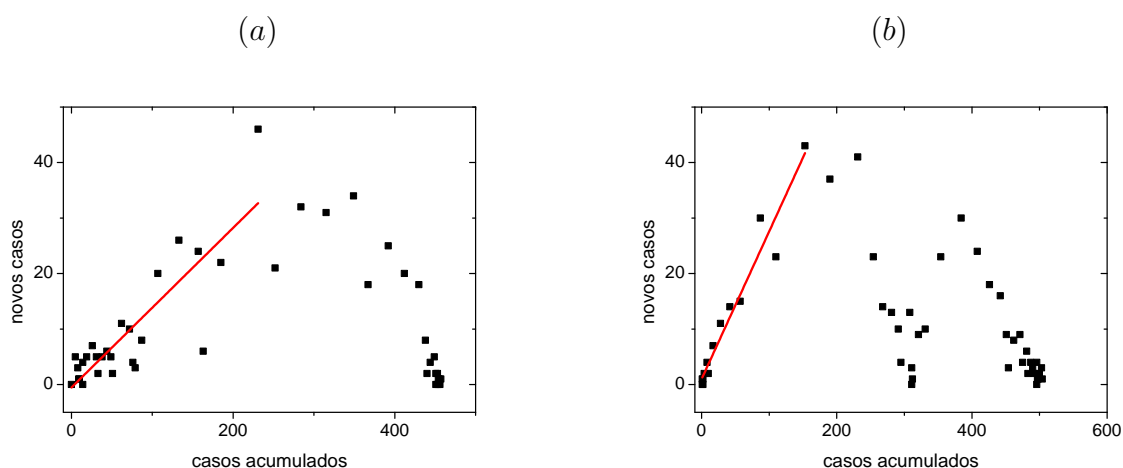


Figura 4.5: Número de novos casos por casos acumulados para DENV-3 (a), da semana 367 à semana 418 e para DENV-4 (b), da semana 419 à semana 468, na cidade de Iquitos.

Em San Juan, há uma coexistência de sorotipos em todo o período da série temporal dos dados reais, com algum deles prevalentes durante um curto período de tempo (figura 4.2).

Escolhemos analisar da semana 850 a semana 900, pois nesse intervalo há coexistência dos quatro sorotipos, como mostra a figura (4.7). Entretanto, desprezamos o DENV-4 pelo pequeno número de casos. A força de infecção Λ para DENV-1, DENV-2 e DENV-3 são, respectivamente, iguais a $0.1528 \text{ semanas}^{-1}$, $0.0946 \text{ semanas}^{-1}$ e $0,1182 \text{ semanas}^{-1}$ (figura 4.8 e 4.9).

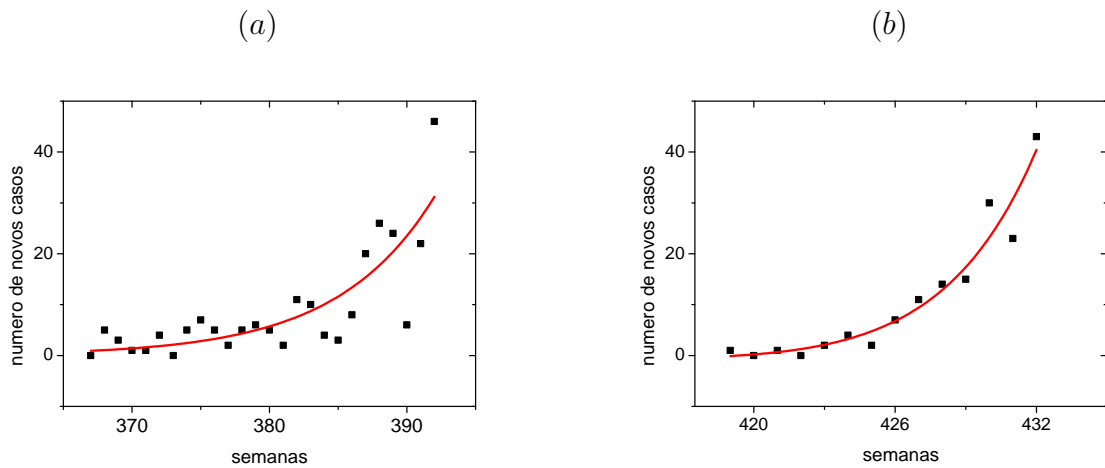


Figura 4.6: Número de novos casos por semana para DENV-3 (a), da semana 367 à semana 418 e para DENV-4 (b), da semana 419 à semana 468, na cidade de Iquitos.

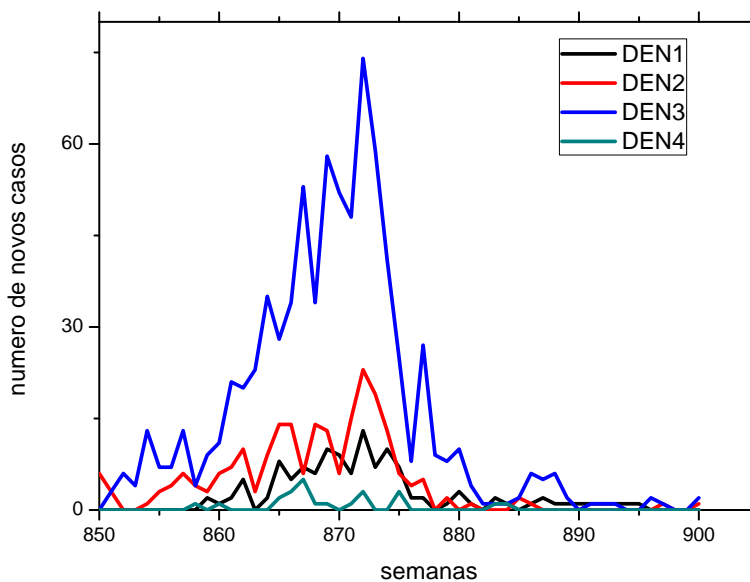


Figura 4.7: Série temporal do número de novos casos de cada sorotipo na cidade de San Juan, da semana 850 à semana 900.

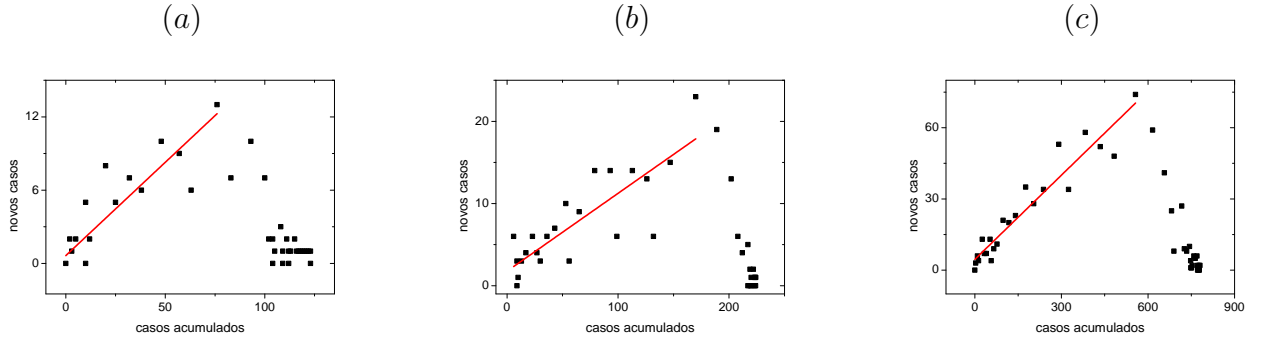


Figura 4.8: Número de novos casos por casos acumulados para (a) DENV-1; (b) DENV-2 e (c) DENV-3, ambos em San Juan.

Com as taxas de infecção dos dados reais, iremos estimar o valor de R_0 para os sorotipos predominantes em Iquitos e San Juan.

4.4.2 Número de reprodutibilidade basal

Considerando o equilíbrio livre da doença, aplicamos a metodologia introduzida por Diekmann et al [17], com R_0 correspondendo a expressão (4.1) para o sistema de equações diferenciais em (4.5). Tal metodologia foi utilizada por Pinho et al [22] para um modelo de equações diferenciais ordinárias para analisar epidemias de dengue com apenas um sorotipo. No nosso caso, para o sistema de equações diferenciais em (4.5), encontramos para a matriz de transição \mathbf{T} , considerando um sorotipo dominante k e i os demais sorotipos:

$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} (\bar{\mu} + \gamma_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (\bar{\mu} + \gamma_2) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (\bar{\mu} + \gamma_3) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (\bar{\mu} + \gamma_k) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu \end{bmatrix}$$

e para a matriz dos termos infectantes \mathbf{K} :

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_k \\ \delta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \delta_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_k & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

A matriz inversa de \mathbf{T} é dada por:

$$\mathbf{T}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{(\bar{\mu} + \gamma_1)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{(\bar{\mu} + \gamma_2)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{(\bar{\mu} + \gamma_3)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{(\bar{\mu} + \gamma_k)} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\mu} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\mu} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\mu} \end{bmatrix}$$

Multiplicando a matriz de novos infectados \mathbf{K} pela matriz inversa de transição \mathbf{T}^{-1} chegamos a:

$$\mathbf{KT}^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\lambda_1}{\mu} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\lambda_2}{\mu} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\lambda_3}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\lambda_k}{\mu} \\ \frac{\delta_1}{(\bar{\mu} + \gamma_1)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\delta_2}{(\bar{\mu} + \gamma_2)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\delta_3}{(\bar{\mu} + \gamma_3)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\delta_k}{(\bar{\mu} + \gamma_k)} & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Pela definição do operador de próxima geração, R_0 é obtido pelo maior autovalor de \mathbf{KT}^{-1} , cujo resultado é igual a:

$$R_{0j} = \frac{\lambda_j}{\sqrt{\mu(\bar{\mu} + \gamma_j)}} \quad (4.10)$$

com $j = i, k$ e podendo chegar a três sorotipos. Ao resolver a equação de autovalor, o sistema desacopla, tendo assim um valor de R_0 para cada sorotipo.

De acordo com a expressão (4.10), R_0 depende da taxa de infecção entre humanos e mosquitos para cada sorotipo, taxa de recuperação e da mortalidade de humanos e de mosquitos. Como não fazemos distinção entre taxa de recuperação para cada sorotipo, a diferença entre as taxas de reprodutibilidade basal depende da taxa de infecção entre humanos e mosquitos, dadas pela equação (4.9).

Substituindo a taxa de infecção dada pela expressão (4.9) na expressão (4.10), temos a taxa de reprodutibilidade basal para cada sorotipo considerando os dados reais:

$$R_{0j} = \sqrt{\frac{(\Lambda_j + \mu + \gamma_j)(\Lambda_j + \bar{\mu})}{\bar{\mu}(\mu + \gamma_j)}} \quad (4.11)$$

com $j = i, k$ e i podendo chegar a três sorotipos.

Para estimar os valores R_0 através da equação (4.11), para ambas as cidades e sorotipos, utilizamos os seguintes parâmetros humanos: $\bar{\mu} = 4 \times 10^{-5} \text{ dias}^{-1}$ e $\gamma = 0.125 \text{ dias}^{-1}$ [?]. A taxa de mortalidade do mosquito, μ varia com a temperatura. Para Iquitos e San Juan, com temperatura média igual a 28°C , temos $\mu = 0,028713 \text{ dias}^{-1}$. Substituindo esses parâmetros e as taxas de infecção para cada sorotipo em Iquitos, estimamos $R_0(\text{V3}) = 1.31$ e $R_0(\text{V4}) = 1.51$.

Para San Juan, usando as taxas de infecção apresentadas na seção anterior, obtivemos $R_0(\text{V1}) = 2.03$, $R_0(\text{V2}) = 1.60$ e $R_0(\text{V3}) = 1.78$. Com os valores de R_0 para cada sorotipo, temos como calcular o limiar crítico de vacinação p_c [28], dado por:

$$p_c = \epsilon \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \quad (4.12)$$

onde ϵ representa a eficácia da vacina [27]. Consideramos $\epsilon = 0.6$ para o DENV-2 e $\epsilon = 0.9$ para os demais sorotipos, pois há estudos que relatam uma eficácia menor para o DENV-2 do que para os demais sorotipos [25, 26]. Para Iquitos, obtemos $p_c = 0.14$ para DENV-3 e $p_c = 0.2$ para DENV-4. Já para San Juan, com o mesmo valor para a eficácia, estimamos $p_c = 0.3$ para DENV-1, $p_c = 0.16$ para DENV-2 e $p_c = 0.26$ para DENV-3. No cálculo do limiar de vacinação assumimos independência da influência do sorotipo, mas ele pode ser alterado se houver coexistência.

Baseada na análise de estabilidade de equilíbrio de Esteva et. al. [1], teremos para o modelo de equações diferenciais apresentado em (4.4) e (4.5), quatro regiões de equilíbrio:

1. E_0 - equilíbrio livre da doença; ausência de humanos infectados.
2. E_i - com humanos infectados pelo sorotipo i
3. E_k - com humanos infectados pelo sorotipo k , com $k \neq i$
4. E^* - com humanos infectados pelos sorotipos i e k

No ponto de equilíbrio, E_j , com $j = i, k$ e $i = 1, 3$, a estabilidade é dada pela jacobiana aplicada ao sistema de equações diferenciais. Quando há predominância do sorotipo k , $R_k > 1$, chegamos a mesma inequação apresentada por Esteva et. al:

$$R_k^2 > \frac{R_i^2}{1 + \frac{\sigma_i \gamma_i}{\bar{\mu}(\beta_i + M_i)}(R_i^2 - 1)} \quad (4.14)$$

com

$$\beta_i = \frac{\delta_i}{\mu} \text{ e } M_i = 1 + \frac{\gamma_i}{\mu}.$$

Como

$$\frac{\gamma_i}{\bar{\mu}(\beta_i + M_i)} \approx 1$$

teremos como resultado para a inequação (4.13):

$$R_k^2 < \frac{R_i^2}{1 + \sigma_i(R_i^2 - 1)} \quad (4.15)$$

Analogamente

$$\sigma < \sigma_{th} \quad (4.16)$$

com

$$\sigma_{th} = \frac{R_i^2 - R_k^2}{R_k^2(R_i^2 - 1)} \quad (4.17)$$

Se há coexistência de sorotipos, teremos:

$$\sigma_i > \sigma_{th} \quad (4.18)$$

Para Iquitos, temos a predominância de DENV-3 durante anos consecutivos, que diminui quase a zero o número de casos quando há a entrada do DENV-4. Para DENV-4 estimamos

$R_0(V4) = 1.51$, valor maior do que para DENV-3, $R_0(V3) = 1.31$. Assim, na equação (4.14), teremos R_i referente ao DENV-4 e R_k representando o DENV-3. Com esses valores, obtemos $\sigma < 0.27$, o que representa que houve a interferência de proteção cruzada nos dados analisados, com DENV-3 reduzindo a imunidade ao DENV-4.

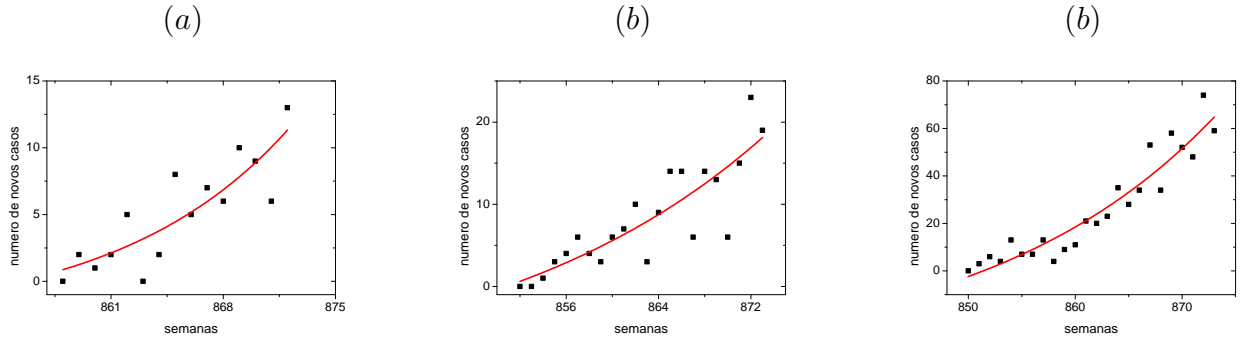


Figura 4.9: Número de novos casos por semana para (a) DENV-1; (b) DENV-2 e (b) DENV-3, ambos em San Juan.

Para San Juan, como temos a coexistência dos sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3, assumimos a validade da desigualdade (4.17), utilizando para a estimativa de R_0 os três sorotipos no período analisado, DENV-1, DENV-2 e DENV-3 (sorotipo dominante, com maior incidência). Para DENV-1 e DENV-3, teremos $\sigma_1 > 0.11$ e para DENV-2 e DENV-3 teremos $\sigma_2 > -0.1$, com DENV-3 sendo representado na equação (4.16) por R_k e DENV-1 e DENV-2 por R_i . Como não tem sentido considerar um valor de σ negativo, o resultado indica que $\sigma_2 > 0$. Como o limiar para DENV-1 é maior do que para DENV-2, teremos uma quantidade maior de indivíduos com proteção cruzada para o DENV-1 do que para o DENV-2, devido a coexistência com o sorotipo dominante DENV-3.

Tabela 4.2: Semanas, Sorotipo, Força de infecção, R_0 , Proteção cruzada e cobertura vacinal para Iquitos, Peru.

Semana	Sorotipo	Força de infecção (semanas ⁻¹)	R_0	Proteção cruzada	Cobertura Vacinal
367-418	DENV-3	0.143	1.31	$\sigma < 0.27$	0.14
419-468	DENV-4	0.236	1.51		0.2
		0.37			

4.4.3 Número de reprodutibilidade efetivo para dois sorotipos

As cidades de San Juan e Iquitos tem um longo histórico de epidemias de dengue, com a presença dos quatro sorotipos, que se apresentam simultaneamente ou com alternância no predomínio de um deles. No casos de cidades como as citadas, podemos utilizar o número de reprodutibilidade efetivo, $R(t)$, que determina o número de infecções secundários a partir de um infectado no início de uma dada semana t . Se $R(t) > 1$, há epidemia, ou seja, a infecção consegue se estabelecer na população hospedeira. Como apresentamos no capítulo 3, o número de reprodutibilidade efetivo pode ser obtido da curva de indivíduos infectados, através da equação:

$$R(t) = \sqrt{\frac{b(t)}{\int_0^\infty b(t-a)g(a)da}} \quad (4.19)$$

onde $b(t)$ é o número de casos por sorotipo em uma semana t , $b(t-a)$ é o número de casos uma semana $b(t-a)$ e $g(a)$ é a distribuição de probabilidade em um tempo a (capítulo 3), dada por:

$$g(a) = \sum_{i=1}^n \frac{s_1 \dots s_n}{\prod_{j=1, j \neq i}^n (s_j - s_i)} e^{-ts_i} \quad (4.20)$$

Para o sistema de equações (4.5), temos que os valores de s representam as taxas de transição da classe de expostos e infectados, considerando humanos e mosquitos, com $s_1 = (\gamma + \bar{\mu})$ e $s_2 = \mu$.

As figuras 4.10 e 4.11 mostram a evolução no tempo do número efetivo de reprodutibilidade para Iquitos e San Juan, respectivamente.

4.4.4 Discussão

Nesse trabalho, através de um modelo de equações diferenciais, generalizadas para um número qualquer de sorotipos desde que um deles seja dominante, analisamos os casos de dengue por sorotipo em Iquitos, Peru e San Juan, Porto Rico. Assim como os trabalhos apresentados na seção 4.2, o número de reprodutibilidade basal foi calculado utilizando

Tabela 4.3: Semanas, Sorotipo, Força de infecção, R_0 , proteção cruzada e cobertura vacinal para San Juan, Porto Rico.

Semana	Sorotipo	Força de infecção (semanas ⁻¹)	R_0	Proteção cruzada	Cobertura Vacinal
850-900	DENV-1	0.1528	2.03	$\sigma > 0.11$	0.3
850-900	DENV-2	0.0946	1.60	$\sigma > -0.1$	0.16
850-900	DENV-3	0.1182	1.78		0.26

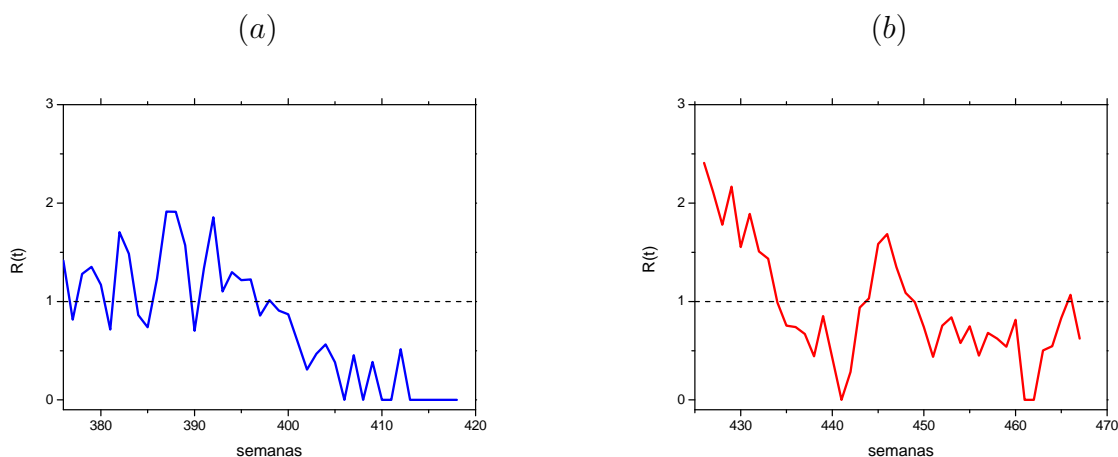


Figura 4.10: Evolução temporal do número efetivo de reprodutibilidade para os sorotipos (a) DENV-3 e (b) DENV-4, ambos em Iquitos.

dados de incidência de dengue em uma localidade. Entretanto, diferentemente dos trabalhos apresentados, que utilizam diretamente a incidência de casos por sorotipo durante todo um período de tempo, no nosso trabalho, R_0 é calculado através da força de infecção, obtida do crescimento exponencial inicial do número de novos casos pelo número acumulado de casos, medindo o quão rápido ocorre uma epidemia, levando em consideração os sorotipos coexistentes no período analisado e um limiar de vacinação. No capítulo 2 e 3, fizemos uma aproximação, consideramos a circulação de apenas um sorotipo. Todavia, nas epidemias de 2007-2008 no Rio de Janeiro, tivemos a coexistência de dois sorotipos, DENV-2 e DENV-3, alternando-se em predominância de um ano para outro. Como não temos as séries temporais do número de casos por sorotipo, ainda que fosse um percentual do número total de casos, mas apenas o percentual de casos por sorotipo a cada ano, não foi possível aplicá-lo ao modelo.

O cálculo de R_0 pode nos dar estimativas sobre o percentual de vacinação já que, apesar

da utilização de métodos de controle de vetores, os números de dengue aumentam em países tropicais e subtropicais, representando um grave problema em saúde pública, revelando a necessidade imediata de uma vacina para combater a doença. Um dos benefícios da vacinação é imunizar indiretamente uma comunidade através da redução do número de indivíduos infectados, diminuindo assim a probabilidade de um mosquito picar uma pessoa infectada [27]. No caso da dengue, existe a dificuldade do vírus ter quatro sorotipos diferentes, sendo que eles proporcionam imunidade temporária por um período de tempo ainda não totalmente esclarecido. Segundo Johansson [27], em uma estimativa baseada no crescimento inicial de uma epidemia supõe-se que todos são suscetíveis ao vírus, enquanto que no caso da dengue, a imunidade pode estar presente por pequeno intervalo de tempo, o que pode nos dar valores subestimados de R_0 , influenciando assim na cobertura vacinal mínima necessária para combatê-lo e, portanto, estimativas baseadas em dados sorológicos nos auxiliará a chegar ao número real de R_0 .

No primeira semestre de 2016 foi autorizada pela OMS a primeira vacina contra a dengue a ser aplicada em países endêmicos[29]. Em nota divulgada pela OMS, relatou-se uma eficácia geral da vacina, ainda não separada em subgrupos, de 56,5%, maior para os sorotipos 3 e 4 (74,9% e 76,6% respectivamente). Entretanto, observou-se que a eficácia variou de acordo com o país (31,3% no México e 79,0 % na Malásia), o que pode refletir sorotipos prevalentes. Através da análise de estabilidade local das soluções de equilíbrio, chega-se as desigualdades envolvendo os valores de R_k e R_i ; assim estimamos um parâmetro que analisa a interferência da proteção cruzada nos dados analisados, chegando a mesma equação de Esteva et al, quando consideramos um deles dominante. Nossos resultados mostram que em Iquitos, houve uma influência da imunidade cruzada de um período de tempo para outro. Para Iquitos, analisamos dois intervalos de tempo subsequentes; o primeiro com predomínio do DENV-3 durante vários anos, seguido por DENV-4. Com os valores de R_0 para cada sorotipo, estimamos $\sigma < 0.27$, o que representa que houve a interferência de proteção cruzada de um período de tempo para outro. Quando um sorotipo circula em uma localidade durante um longo período de tempo, há uma grande parcela de indivíduos imunes, com o ressurgimento da epidemia com nascimentos de novos suscetíveis. Entretanto, quando há a introdução de um novo sorotipo, temos a população totalmente suscetível, com uma pequena fração de indivíduos no período de imunidade temporária; essa fração contribui para a diminuição do número de casos inicial. Como as epidemias em

Iquitos não ocorrem no mesmo intervalo de tempo, mas são epidemias consecutivas, consideramos os resultados como uma primeira aproximação, pretendendo em um trabalho futuro incluir no modelo um atraso temporal.

Em San Juan temos um cenário distinto de Iquitos, onde há a coexistência de quatro sorotipos durante um longo intervalo de tempo, tendo em algum tempo a predominância de algum deles. No período de tempo analisado, houve a coexistência dos sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3, sendo DENV-3 foi o sorotipo com maior incidência. Nossos resultados mostram que, assim como para Iquitos, houve uma interferência de proteção cruzada, tanto para os casos de DENV-1 quanto para os de DENV-2, com a diminuição do número de casos em ambos os casos.

O uso de um banco de dados de séries temporais reais pode auxiliar na estimativa de valores de cobertura vacinal, sendo uma poderosa ferramenta para caracterizar a transmissão. Segundo Reiner et. al [13], a cobertura vacinal mínima varia de acordo com o sorotipo, chegando a essa conclusão ao observar nos seus resultados um valor de R_0 diferente para cada sorotipo ao longo do tempo estudado, e a compreensão da interação entre as quatro estirpes é importante para selecionar estratégias de distribuição da vacina. Verificamos resultado semelhante ao de Reiner, com valores diferentes de R_0 para cada sorotipo, ocasionando conseqüentemente diferente cobertura vacinal. À vista disso, estimamos R_0 de cada sorotipo predominante e seu respectivo limiar de vacinação para duas cidades, com situações diversas de interação entre os sorotipos.

Analisamos a evolução temporal de $R(t)$ para os sorotipos em cada cidade. Para Iquitos, os valores iniciais para DENV-4 são maiores do que para DENV-3. Iquitos teve durante vários anos a predominância do sorotipo DENV-3 (ver figura 4.1), tendo assim muitos imunizados por ele, só voltando a crescer pelo nascimento de novos suscetíveis. Ao entrar o DENV-4 em um tempo subsequente, este encontra um grande número de suscetíveis ao novo sorotipo. O rápido crescimento para valores maiores que 1 depois de um intervalo de tempo pode estar relacionado com o tempo de proteção cruzada de uma parte da população que havia infectada pelo sorotipo DENV-3 um pouco antes da entrada do DENV-4. Para San Juan, no mesmo período há a coexistência de quatro sorotipos, com número de casos mais pronunciado para os sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3. Em um período anterior ao analisado nesse trabalho, há uma grande quantidade de casos de

DENV-2 e poucos casos de DENV-1 (ver figura 4.2), o que pode explicar o alto valor de $R(t)$ para DENV-1 no início da epidemia.

Compreender a dinâmica dos quatro sorotipos irá melhorar nossa compreensão da dinâmica de transmissão do vírus, ajudando na implantação de estratégias de controle e de vacinação.

Bibliografia

- [1] Esteva L., Vargas C.: Coexistence of different serotypes of dengue virus, *J. Math. Biol.* **46**, 31-47 (2003)
- [2] Reich N. G., Shrestha S., King A. A., Rohani P., Lessler J., Kalayanarooj S., Yoon I-K., Gibbons R. V., Burke D. S., Cummings D. A. T.: Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity, *J R Soc Interface* **10**, 1-9 (2013)
- [3] Feng Z., Velasco-Hernández, J.X.: Competitive exclusion in a vector-host model for dengue fever Coexistence of different serotypes of dengue virus, *J. Math. Biol.* **35**, 523-544 (1997)
- [4] Mier-y-Teran-Romero, L., Schwartzb I. B., Cummings D. A.T: Breaking the symmetry: Immune enhancement increases persistence of dengue viruses in the presence of asymmetric transmission rates, *J. Theor. Biol.* **332**, 203-210 (2013)
- [5] Gluber DJ Dengue and dengue hemorrhagic fever, 1998; **11(3)**: 480-496.
- [6] Simmons C. P., Farrar J. J., Chau N. V. V., Wills B.: Dengue, *N. Engl. J. Med.* **366**, 1423-1431 (2012)
- [7] Ferguson N. M., Donnelly C. A., Anderson R. M.: Transmission dynamics and epidemiology of dengue: insights from age-stratified sero-prevalence surveys, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **354**, 757-768 (1999)
- [8] Adams B., Holmes E. C., Zhang C., Mammen Jr., Nimmannitya, S., Kalayanarooj S., Boots M.: Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in Bangkok , *PNAS* **38**, 14234-14239 (2006)
- [9] Murrell S., Wu S., Butler M.: Review of dengue virus and the development

of a vaccine, *Biotechnology Advances* **29**, 239-247 (2011)

- [10] Kawaguchi I., Sasaki A., Boots M.: Why are dengue virus serotypes so distantly related? Enhancement and limiting serotype similarity between dengue virus strain, *Proc. R. Soc. Lond. B* **270**, 2241-2247 (2003)
- [11] Feng Z., Velasco-Hernández, J.X.: Competitive exclusion in a vector-host model for dengue fever Coexistence of different serotypes of dengue virus, *J. Math. Biol.* **35**, 523-544 (1997)
- [12] Massad E, Menezes RXM, Silveira PSP, Ortega NRS. Métodos quantitativos em medicina. Barueri, Manole, 2004.
- [13] Reiner RC, Stoddarda ST, Forshey BM, King AA, Ellisa AM, Lloyd AL, Long KC, Rochac C, Vilcarrmeroc S, Astetec H, Bazanc I, Lenharth A, Vazquez-Prokopec GM, Paz-Soldank VA, McCallh PJ, Kitrona U, Elderl JP, Halseyc ES, Morrinsob AC, Kochelc T, Scott TW: Time-varying, serotype-specific force of infection of dengue virus, *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* (2014); **20**: E2694-E2702.
- [14] Nagao Y, Koelle K. Decreases in dengue transmission may act to increase the incidence of dengue hemorrhagic fever. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 2008; **105(6)**: 2238-2243.
- [15] Coudeville L, Garnett GP: Transmission Dynamics of the Four Dengue Serotypes in Southern Vietnam and the Potential Impact of Vaccination, *PLoS ONE*, 2012; **7(12)**: e51244.
- [16] National Oceanic and Atmospheric Administration. Disponível em: <http://dengueforecasting.noaa.gov>. Acesso em dezembro, 2015.
- [17] Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemics models. *Journal of the Royal Society Interface*, 2010; **7**: 873-885.
- [18] Favier C, Degallier N, Rosa-Freitas MG, Boulanger JP, Lima JRC, Luitgards-Moura JF, Menkès CE, Mondet B, Oliveira C, Weimann ETS, Tsouris P.: Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. *Tropical Medicine and International Health*, 2006. **2 (3)**: 332-340

- [19] Chowell G, Torre CA, Munayco-Escate C, Suárez-Ognio L, López-Cruz R, Hyman JM, Castilho-Chavez C. Spatial and temporal dynamics of dengue fever in Peru: 1994?2006. *Epidemiol. Infect.*, 2008; **136**: 1667-1677.
- [20] United States Census Bureau. Disponível em: <http://factfinder.census.gov/faces/nav/jsf/pages/communityfacts.xhtml>. Acesso em dezembro, 2015
- [21] Tomashek KM, Rivera A, Muñoz-Jordan JL, Hunsperger E, Santiago L, Padro O, Garcia E, Sun W. Description of a Large Island-Wide Outbreak of Dengue in Puerto Rico, 2007. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2009; **81(3)**: 467-474.
- [22] Pinho STR, Ferreira CP, Esteva L, Barreto FR, Silva VCM, Teixeira MGL. Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 2010; **308**: 5679-5693.
- [23] World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2016; **91**:349?364. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>.
- [24] Johansson M. A. Hombachb J., Cummings D. A. T.; Models of the impact of dengue vaccines: A review of current research and potential approaches, *Vaccine* **29**, 5860-5868, (2011)
- [25] Cardim LL. Definição de População Alvo para Vacina contra a Dengue no Brasil: Contribuições da Modelagem Matemática. Tese (Doutorado). Instituto de Saúde Coletiva: Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2015.
- [26] Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015; **372(2)**:112-23.
- [27] Johansson M. A. Hombachb J., Cummings D. A. T.; Models of the impact of dengue vaccines: A review of current research and potential approaches, *Vaccine* **29**, 5860-5868, (2011)
- [28] Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. New York: Oxford University Press, 1991, 768 pgs.
- [29] Ferguson N. M., Donnelly C. A., Anderson R. M.: Transmission dynamics and epidemiology of dengue: insights from age-stratified sero-prevalence surveys, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **354**, 757-768 (1999)

Capítulo 5

Considerações Finais

Atualmente a dengue é a arbovirose com maior incidência no mundo, tornando-se um dos maiores problemas para a saúde pública. Os modelos matemáticos podem contribuir no entendimento da dinâmica da dengue e prever o comportamento de epidemias. Nesse trabalho analisamos a dinâmica de epidemias de dengue em alguns cidades do Brasil, com ênfase no município do Rio de Janeiro e duas cidades das Américas, através do número de reprodutibilidade basal, R_0 , e do número efetivo de reprodutibilidade, $R(t)$, considerando a heterogeneidade espacial e a infectividade por sorotipo. O trabalho foi dividido em três artigos. Nos dois primeiros, utilizamos um modelo de equações diferenciais para um sorotipo já existente; o terceiro tem um caráter investigativo, onde reformulamos um método já existente que não poderia ser aplicado a séries temporais de casos reais por fazer a diferenciação entre casos primários e secundários, para o qual não encontramos banco de dados.

No primeiro, investigamos a heterogeneidade espacial através de um estudo de R_0 para diferentes áreas do Rio de Janeiro, comparando com valores sociodemográficos (IDH e mobilidade urbana). Verificamos que a mobilidade urbana é um importante fator para a propagação do vírus da dengue no início da contagem do número de casos, como mostram nossos resultados de correlação entre R_0 e mobilidade para as dez regiões do Rio de Janeiro, não sendo tão significativo no decorrer da epidemia (número de casos x mobi-

lidade). Todavia, não encontramos associação entre IDH e R_0 , assim como para IDH e número de casos. Além disso, verificamos que regiões com maiores incidência e IDH não tem necessariamente maiores valores de R_0 .

No segundo capítulo, analisamos a evolução temporal do número efetivo de reprodutibilidade para diferentes capitais nas epidemias de 2002 (Rio de Janeiro, Salvador, Natal, Campo Grande, Vitória e Goiânia e 2007-2008 (Rio de Janeiro, Natal, Palmas e Goiânia). Em 2002, em todas as cidades, com exceção de Salvador, após um decréscimo do número de infectados, há uma ressurgência da epidemia, com valores de $R(t)$ maiores do que 1. O fato de em Salvador os valores de $R(t)$ não crescerem para valores maiores do que 1 no final de 2002 pode estar relacionado ao esgotamento de grande número de suscetíveis, já que entre as cidades citadas, é Salvador que inicia com maiores valores de $R(t)$. Para Salvador e Rio de Janeiro observamos que há uma forte influência da pluviosidade na evolução temporal de $R(t)$, pois ao contrário do Rio, Salvador tem um aumento da pluviosidade no mesmo período de aumento de $R(t)$. Para as epidemias de 2007-2008, além da pluviosidade, O aumento da temperatura e da umidade também foram evidenciadas quando na passagem de um ano para outro há um crescimento para valores maiores do que 1, com $R(t)$ atingindo picos máximos. Em todas as capitais analisadas nesse período houve também uma elevação da pluviosidade na transição de um ano para outro, (com exceção de Natal, onde a temperatura foi uma condição importante) tendo seu aumento no mesmo período da elevação de $R(t)$ para valores maiores que 1. Também observamos que a aplicação do controle mecânico não impede o ressurgimento da epidemia no Rio de Janeiro; o controle vetorial contribui para que $R(t)$ tenha menores valores no início da epidemia. Entretanto, com os suscetíveis restantes e nascimento de novos suscetíveis, combinado com o aumento da pluviosidade e temperatura no final do ano que contribui para o aumento da densidade de mosquitos, produzindo valores de $R(t)$ maiores do que 1.

No terceiro capítulo, reformulamos um modelo para mais de um sorotipo e,

usando séries temporais de casos de dengue para duas cidades das Américas, Iquitos e San Juan, calculamos o número de reprodutibilidade basal para cada sorotipo, seu limiar de vacinação e se houve proteção cruzada durante o período analisado. Em Iquitos nossos resultados mostram que R_0 para DENV-4 foi maior do que para DENV-3 e verificamos através de um parâmetro de coexistência relativo a esses dados, que DENV-3 reduziu a imunidade ao DENV-4. Em Iquitos, DENV-3 permaneceu dominante durante um longo intervalo de tempo; a entrada de um novo sorotipo, DENV-4, em uma população totalmente suscetível resulta em uma epidemia com grande número de casos. Entretanto, como um novo sorotipo entra em uma população em um período posterior a dominância de outro, temos uma fração da população no período de proteção cruzada, levando a valores de R_0 menores do que teriam sem a influência da coexistência de sorotipos. Também para San Juan, em um contexto diferente de Iquitos, com a coexistência de quatro sorotipos no mesmo intervalo de tempo, tivemos a ação da proteção cruzada na interação de três sorotipos: DENV-1, DENV-2 e DENV-3, com este último dominante. Também investigamos a evolução temporal do número efetivo de reprodutibilidade, $R(t)$, para Iquitos e San Juan. Para as séries temporais de Iquitos que analisamos em tempos subsequentes, DENV-4 inicia com valores maiores de $R(t)$ do que DENV-3, que decai para valores menores do que 1 após um intervalo de tempo. Como DENV-3 tem sido durante muito tempo o sorotipo dominante, ele esgota rapidamente o número de suscetíveis. Todavia, DENV-4 ressurge em uma população totalmente suscetível, tendo um crescimento mais acentuado inicial do número de casos. Em San Juan, com a coexistência de três sorotipos no mesmo intervalo de tempo, temos o crescimento para valores maiores do que 1 após um período somente de DENV-2, que tem um limiar de imunidade cruzada menor do que DENV-1 (considerando DENV-3 dominante e portanto esgota rapidamente os suscetíveis, atingindo valores de $R(t)$ menores do que 1).

Pretendemos continuar a investigação a epidemias de casos reais para mais de um sorotipo, incluindo um atraso temporal quando há períodos subsequentes de epidemias e procurando aplicá-los a dados de cidades brasileiras.