

**MODELO MATEMÁTICO ESPAÇO-DISCRETO PARA ANÁLISE DE  
PROPAGAÇÃO DA DENGUE**

**Gabriela Colovati de Almeida**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria, área de concentração: Modelagem Matemática e Simulação Computacional de Biosistemas.

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro - 2017

**MODELO MATEMÁTICO ESPAÇO-DISCRETO PARA ANÁLISE DE  
PROPAGAÇÃO DA DENGUE**

**Gabriela Colovati de Almeida**

Orientador: Prof. Dr. **Fernando Luiz Pio dos Santos**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria, área de concentração: Modelagem Matemática e Simulação Computacional de Biosistemas.

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro - 2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Almeida, Gabriela Colovati de.

Modelo matemático espaço-discreto para análise de propagação da dengue / Gabriela Colovati de Almeida. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Fernando Luiz Pio dos Santos

Capes: 10104003

1. Modelos matemáticos. 2. Biomatemática. 3. Equações diferenciais ordinárias. 4. Mobilidade humana. 5. Dengue.

Palavras-chave: Biomatemática; Dengue; Equações diferenciais ordinárias; Mobilidade humana; Patches.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de GABRIELA COLOVATI DE ALMEIDA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS.**

Aos 17 dias do mês de fevereiro do ano de 2017, às 13:00 horas, no(a) Depto. Bioestatística - LDI 3, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu, Professor Doutor SERGIO MUNIZ OLIVA FILHO do(a) Instituto de Matemática e Estatística, Departamento de Matemática Aplicada / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, Profa. Dra. HELENICE DE OLIVEIRA FLORENTINO SILVA do(a) Depto de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de GABRIELA COLOVATI DE ALMEIDA, intitulada **Modelo Matemático Espaço-Discreto para Análise de Propagação da Dengue**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

Professor Doutor SERGIO MUNIZ OLIVA FILHO

Profa. Dra. HELENICE DE OLIVEIRA FLORENTINO SILVA

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho, bem como todas as minhas demais conquistas, aos meus amados pais Sandra e Luiz Henrique, as minhas irmãs Ana Julia e Ana Laura, a minha vó Laurinda, aos meus amigos e todos os professores que passaram em minha vida.

## Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder saúde e força para superar as dificuldades dessa caminhada. Além de tudo, gratifico-o por simplesmente iluminar minha vida.

A esta instituição de ensino que me acolheu, aos professores por seus ensinamentos e ao programa de Pós-Graduação em Biometria pela oportunidade.

Agradeço pelo apoio financeiro da agência de fomento CAPES.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos por seus ensinamentos, conselhos, incentivos e conversas.

As professoras Dra. Helenice de Oliveira Florentino Silva e Dra. Célia Aparecida dos Reis, além do Prof. Dr. Sergio Muniz Oliva Filho pelas diversas contribuições apresentadas e por observações imprescindíveis.

Agradeço aos meus pais Sandra e Luiz Henrique com toda a minha alma por todo suporte e conselhos frequentes, as minhas irmãs Ana Julia e Ana Laura que sempre me alegram de alguma forma, a minha vó Laurinda que eu tanto amo e todos os meus familiares que de alguma forma contribuíram com essa experiência.

Por fim, agradeço as minhas queridas amigas que moram em minha cidade natal, os meus amigos e colegas da Pós-Graduação em Biometria pelo dia-a-dia, conselhos, conversas e sorrisos. A todos aqueles que de alguma forma estiveram próximos de mim, assim como o Arthur, Júnior, Luiz e a dona Selda, alegrando-nos com suas prosas.

*"Não haverá borboletas se a vida não  
passar por longas e silenciosas  
metamorfoses."*

---

*Rubem Alves*

# Sumário

	Página
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>iii</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>v</b>
<b>RESUMO</b>	<b>vi</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>vii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
<b>3 PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS</b>	<b>4</b>
3.1 Epidemiologia . . . . .	4
3.2 Dengue . . . . .	6
3.3 Vetor . . . . .	8
3.4 Trajetória e Dispersão da Dengue . . . . .	9
3.5 O Problema da Movimentação Humana . . . . .	10
3.6 Modelos Compartimentais . . . . .	11
3.7 Modelos Metapopulacionais . . . . .	13
<b>4 MODELO MATEMÁTICO</b>	<b>15</b>
4.1 Conceitos Preliminares . . . . .	15
4.1.1 Sistemas Autônomos e Estabilidade . . . . .	15
4.1.2 Número Básico de Reprodução - $\mathcal{R}_0$ . . . . .	19

	ii
4.2	Formulação do Modelo Matemático . . . . . 22
4.3	Análise Matemática do Modelo . . . . . 28
4.3.1	Pontos de Equilíbrio e o Número Básico de Reprodução . . . . . 28
4.3.2	Análise de Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio . . . . . 31
4.4	Resultados Numéricos . . . . . 34
<b>5</b>	<b>MODELO MATEMÁTICO PARA <i>PATCHES</i> 39</b>
5.1	Modelo Matemático Geral para $k$ <i>Patches</i> . . . . . 40
5.2	Modelo Matemático para Dois <i>Patches</i> . . . . . 47
5.2.1	Número Básico de Reprodução para Dois <i>Patches</i> . . . . . 49
5.2.2	Resultados Numéricos . . . . . 50
5.2.3	Resultados Numéricos para Dois <i>Patches</i> do Modelo Matemático de Newton e Reiter . . . . . 57
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO DE RESULTADOS 64</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES 65</b>
<b>8</b>	<b>RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS 66</b>
<b>9</b>	<b>LISTA DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS 67</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 68</b>

## Lista de Figuras

	Página
4.1 O número básico de reprodução $\mathcal{R}_0 = 2$ : indivíduo infectado introduzido em uma população suscetível. . . . .	20
4.2 Dinâmica de transmissão do vírus da dengue. . . . .	26
4.3 Proporção de humanos suscetíveis. Os parâmetros da simulação são: $N_h = 20000$ , $\Lambda = 800$ e $\mathcal{R}_0 = 0.84$ . . . . .	35
4.4 Proporção de humanos infectados e vetores infectados. Os parâmetros da simulação são: $N_h = 20000$ , $\Lambda = 800$ e $\mathcal{R}_0 = 0.84$ . . . . .	36
4.5 Proporção de humanos suscetíveis. Os parâmetros da simulação são: $N_h = 20000$ , $\Lambda = 10^4$ e $\mathcal{R}_0 = 10.5$ . . . . .	36
4.6 Proporção de humanos infectados e vetores infectados. Os parâmetros da simulação são: $N_h = 20000$ , $\Lambda = 10^4$ e $\mathcal{R}_0 = 10.5$ . . . . .	37
4.7 Retrato de fase entre os humanos suscetíveis $S_h$ e humanos infectados $I_h$ para o equilíbrio endêmico. . . . .	38
5.1 Dinâmica de transmissão da dengue entre $k$ patches. . . . .	40
5.2 Grafo com alguns dos seus vértices direcionados. . . . .	43
5.3 Dinâmica para dois patches. Os parâmetros de simulação são: $\Lambda_1 = \Lambda_2 = 800$ e $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.8$ . . . . .	52
5.4 Proporção de humanos infectados para dois patches no cenário 1. . . . .	53
5.5 Número básico de reprodução geral para dois patches em relação ao $\gamma_1$ e $\gamma_2$ no cenário 1. . . . .	53
5.6 Proporção de humanos infectados para dois patches no cenário 2, com $\Lambda_1 = 20000$ , $\Lambda_2 = 800$ e $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.2$ . . . . .	54

5.7	Número básico de reprodução geral para dois <i>patches</i> em relação ao $\gamma_1$ e $\gamma_2$ no cenário 2. . . . .	55
5.8	Proporção de humanos infectados para dois <i>patches</i> no cenário 3, com $\Lambda_1 = 20000$ , $\Lambda_2 = 800$ e $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.2$ . . . . .	56
5.9	Número básico de reprodução geral para dois <i>patches</i> em relação ao $\gamma_1$ e $\gamma_2$ no cenário 3. . . . .	56
5.10	Mobilidade nula na população de humanos. . . . .	61
5.11	Efeitos da migração humana em todos os compartimentos de humanos. . . . .	62
5.12	Dinâmica populacional para dois <i>patches</i> sobre o efeito da mobilidade na subpopulação de humanos expostos. . . . .	62
5.13	Efeitos da mobilidade na subpopulação de humanos susceptíveis e recuperados. . . . .	63

## Lista de Tabelas

	Página
4.1 Valores dos parâmetros biológicos do modelo para um <i>patch</i> . . . . .	35
5.1 Condições iniciais para o modelo de dois <i>patches</i> . . . . .	51
5.2 Cenários das simulações numéricas para dois <i>patches</i> . . . . .	51
5.3 Variáveis de estado do modelo de Newton & Reiter para dois <i>patches</i> . . .	59
5.4 Parâmetros biológicos do modelo de Newton & Reiter. . . . .	59
5.5 Cenários das simulações numéricas. . . . .	60
5.6 Condições iniciais para as simulações. . . . .	60

# MODELO MATEMÁTICO ESPAÇO-DISCRETO PARA ANÁLISE DE PROPAGAÇÃO DA DENGUE

Autora: GABRIELA COLOVATI DE ALMEIDA

Orientador: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

## RESUMO

Neste trabalho, a dinâmica de transmissão da dengue é analisada por intermédio de simulações numéricas do sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares, considerando a mobilidade humana como fator de interesse para descrever a persistência e difusão dessa enfermidade. O sistema de equações é composto pela interação dos compartimentos da população de humanos e vetores para um modelo de  $k$  espaços discretos bem definidos (*patches*). Em particular, o número básico de reprodução para o caso de dois *patches* é obtido pela construção da Matriz de Próxima Geração e sua influência na dinâmica da doença é analisada. Os resultados atingidos mostram que o *patch* inicialmente livre da doença, passou a ser afetado pela mobilidade humana.

# SPATIAL-DISCRETE MATHEMATICAL MODEL FOR ANALYSIS OF DENGUE FEVER PROPAGATION

Author: GABRIELA COLOVATI DE ALMEIDA

Adviser: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

## SUMMARY

In this work, the dynamics of dengue fever transmission is analyzed through numerical simulations of the system of nonlinear ordinary differential equations, considering human mobility as a factor of interest to describe the persistence and diffusion of this disease. The system of equations is composed of the interaction of the human population compartments and vectors for a model of  $k$  well-defined discrete spaces (*patches*). In particular, the basic reproduction number for the case of two *patches* is obtained by constructing the Next Generation Matrix and its influence on disease dynamics is analyzed. The results attained show that the initially disease-free *patch* was affected by human mobility.

# 1 INTRODUÇÃO

A modelagem matemática é um processo que transforma uma questão real em linguagem matemática, ou seja, converte um problema real em um problema matemático, sendo suas soluções interpretadas numa linguagem realística. A modelagem é fundamental, pois abrange a multidisciplinaridade e nos aproxima da realidade através de suas simplificações e representações (Bassanezi, 2002).

Neste sentido, as equações diferenciais são ferramentas matemáticas importantes na descrição dos fenômenos reais. Tratam-se de modelos físicos úteis para a compreensão de situações ou problemas reais encontrados na Biologia, Física, Medicina, etc. Quanto mais próximos estamos de descrever um problema, mais complexas são essas equações, gerando, assim, a dicotomia simplicidade/complexidade versus pouco/muito poder de explicação (Boyce & DiPrima, 2006).

De acordo Bassanezi (2002), a formulação de um modelo matemático requer conhecimentos prévios acerca do problema e seus contextos, por isso, em geral, é considerada a fase mais difícil do processo de modelagem. Assim, é importante que exista reciprocidade, isto é, um pouco de conhecimento mútuo, entre a Matemática e outras áreas (como a Biologia), para que essa interação possa ampliar a compreensão dos acontecimentos e as possibilidades de soluções dos problemas.

Para Bassanezi (2011), a modelagem matemática de situações reais pode ser facilitada quando se faz uso de sistemas interligados, chamados de compartimentos. Cada compartimento é determinado por suas propriedades físicas, trocando materiais entre si e o meio ambiente. Esse sistema de compartimentos conectados é chamado de modelo compartimental. Hoje em dia, os modelos compartimentais são instrumentos significativos quando aplicados na área da saúde, destacando ainda

mais as propriedades da área de Biomatemática, adequando o uso simultâneo da Biologia/Medicina e da Matemática (Lima, 2006).

Certamente, a saúde é uma demanda extremamente relevante para o âmbito social, pois o ser humano, durante toda a sua vida, procura por uma boa vitalidade. O bem-estar é um direito igual e fundamental para qualquer ser humano, sendo, portanto, condição biológica e de circunstância social. Quando observamos as condições de saúde numa população, abordagens como doenças, mortes e desconforto são fatores que afetam efetivamente a vida de uma comunidade. A compreensão de uma doença junto com suas particularidades biológicas e sociais ajuda nas possibilidades de intervenção de uma enfermidade. Deste modo, para explicar certas epidemias é necessário conhecer o comportamento de um vírus, bactéria ou fungo que transmita a doença em questão. Esses são alguns dos objetivos da Epidemiologia (Côrtes, 1993; Dallari, 1988).

Neste trabalho, propõe-se um modelo para descrever o processo de transmissão da dengue usando um modelo metapopulacional com mobilidade humana. Sua composição está organizada por seções. A seção 2 aborda o objetivo geral e propósitos particulares. Na seção 3, apresenta-se características da dengue e modelos matemáticos que abordam esse tipo de enfermidade.

Para a seção 4, propõe-se o modelo para um *patch*, no qual apresenta o estudo local da estabilidade dos seus pontos de equilíbrio e o cálculo do número básico de reprodução através do método de construção da matriz de próxima geração. O modelo de um *patch* é ampliado para  $k$  *patches* na seção 5, em que esses são conectados pela mobilidade humana. Em seguida, nas últimas seções são discutidos alguns dos resultados alcançados, além das conclusões sumarizadas.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é propor um modelo discreto espacialmente e contínuo no tempo para analisar a dinâmica de transmissão da dengue, considerando interações entre as populações do humano e do vetor em um número arbitrário de *patches*. Será investigado também, o efeito da mobilidade humana neste problema, em que os *patches* estão apenas conectados através dessa mobilidade.

Os objetivos particulares são:

1. Estender o modelo proposto a princípio por Bailey (1975) e Dietz (1974) para dois *patches*, com a finalidade de encontrar o número básico de reprodução geral (que dependerá das taxas de mobilidade humana).
2. Investigar o vínculo entre o número básico de reprodução para dois *patches* (geral) e o número básico de reprodução para cada um dos *patches*, com o intuito de verificar como esses números interferem na dinâmica da doença.
3. Obter os resultados numéricos para o modelo de Bailey (1975) e Dietz (1974) ampliado para dois *patches* com as taxas de mobilidade humana.
4. Adicionar a fase aquática de vetores e ampliar para dois *patches* o modelo de Newton & Reiter (1992). Posteriormente, efetuar simulações numéricas para examinar a mobilidade humana neste modelo com modificações.

## 3 PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS

As relações do homem com o meio ambiente, juntamente com sua preservação, além de uma pertinente orientação dos programas de saúde sobre o problema e descrição de uma doença, são mudanças importantes que as estratégias de controle exigem no momento atual.

Dentre os fatores que influenciam nos métodos de controle e na disseminação de uma doença, vale destacar a alta reprodução e sobrevivência de alguns artrópodes, a carência de saneamento básico, os aspectos sociais e econômicos de um espaço, a falta de conhecimento e o aumento significativo da migração humana.

Nesta seção será apresentado alguns conceitos e definições sobre a epidemiologia, algumas peculiaridades da dengue e do vetor transmissor, a importância da mobilidade humana, modelos compartimentais, a relevância dos modelos metapopulacionais e a interpretação do número básico de reprodução.

### 3.1 Epidemiologia

De acordo com Martcheva (2015) a palavra Epidemiologia é de origem grega, no qual o termo *epi* significa “sobre”, o termo *demos* denota “pessoas” e a palavra *logos* significa “estudo”. Em suma, a Epidemiologia é o estudo que ocorre sobre a população humana.

A Epidemiologia é um ramo da Medicina que se preocupa com estratégias e medidas de controle para uma proteção coletiva. A aplicação da mesma, considera a causa de uma doença e os fatores que a influenciam. Epidemias que aconteceram no passado ampliam o nosso olhar sobre a doença hoje e, assim, é

possível captar um molde de seu processo, transmitindo possíveis comportamentos para estratégias de contenção da mesma. Daí, o papel da modelagem matemática entra prática, pois ela desenvolve mecanismos que ajudam a identificar estratégias de intervenção e medidas de controle na transmissão de uma doença (Côrtes, 1993).

Em 1760, Daniel Bernoulli desenvolveu um modelo matemático formado apenas pela equação de suscetíveis à doença e pela equação da população total para investigar as implicações da varíolação<sup>1</sup>. Seu modelo foi apontado como sendo o primeiro em epidemiologia, mas que ficou limitado pela falta de conhecimentos médicos (Monteiro, 2011).

Hamer (1906) postulou o conceito mais relevante da epidemiologia matemática, conhecido como o *princípio de ações de massas*. Esse postulado diz que a epidemia de uma doença depende da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e indivíduos infectados (Anderson & May, 1991; Massad et al., 2004).

Ross (1911) foi um dos primeiros pesquisadores a desenvolver um modelo matemático para descrever a transmissão de uma doença infecciosa, utilizando-o para modelar a transmissão da malária (Ross, 1915). No decorrer dos anos, pesquisadores como Kermarck & McKendrick (1927), McDonald (1957), Bailey (1975), Newton & Reiter (1992), Esteva & Vargas (1998), Yang (2006), Thomé et al. (2010) e Sanches et al. (2011), foram motivados em seus estudos na procura por um modelo matemático que melhor represente a dinâmica de uma doença infecciosa e a causa frequente de epidemias.

Para trabalhar com a modelagem matemática em doenças infecciosas é necessário conhecimentos e conceitos epidemiológicos, em que esses são utensílios essenciais para a construção dos modelos matemáticos e de suas características. Alguns dos conceitos mais relevantes estão descritos abaixo:

*Doenças infecciosas* são doenças ocasionadas por um *agente infeccioso* (conhecido também como agente patogênico), ou seja, um organismo que é capaz de produzir uma doença infecciosa. Um agente infeccioso pode ser uma bactéria, vírus,

---

<sup>1</sup>Método para prevenir a varíola utilizado antigamente.

parasita, germe ou fungo. A transmissão de uma doença infecciosa acontece de forma horizontal ou vertical.

A *transmissão horizontal* representa o contágio da infecção de um indivíduo para outro, de mesma espécie ou não, ocorrendo diretamente (por meio do contato físico e relações sexuais) ou indiretamente (manuseio de objetos infectados, água e alimentos contaminados ou por intermédio de vetores). Para que a *transmissão vertical* decorra, uma fêmea infectada deve passar o agente infeccioso para a sua prole durante a gestação ou nascimento (Leandro, 2015; Martcheva, 2015).

Quando há um aumento repentino no número de casos de uma doença em uma região específica ou delimitada e o número dessas ocorrências é maior do que o número de incidências esperadas normalmente, considera-se o *surto epidêmico* da doença. Entretanto, se existir uma presença regular de casos em uma determinada área, então temos uma *endemia*. Já uma *epidemia* é o aparecimento de surtos epidêmicos em várias regiões (Ministério da Saúde, 2005).

## 3.2 Dengue

Os artrópodes<sup>2</sup> formam um grupo significativo por causar doenças infecciosas em seres humanos. Os grupos mais importantes de vírus produzidos por artrópodes são os que provocam a dengue, a febre amarela, e mais recentemente o vírus zika e a febre chikungunya. Em Epidemiologia, as características do vírus para a febre amarela é semelhante ao da infecção causada pelo vírus da dengue (Anderson & May, 1991).

A cada ano, as doenças infecciosas propiciam mais mortes em todo mundo, oferecendo dessa maneira, medidas desafiadoras para programas ligados à saúde e a prevenção dessas enfermidades. Um dos graves problemas de saúde pública mundial, ocorrendo principalmente nas áreas urbanas de territórios com climas tropicais e subtropicais, é a proliferação da doença infecciosa dengue. Com o aumento de sua expansão geográfica para novos países, avalia-se que 390 milhões de novas

---

<sup>2</sup>Animais invertebrados que possuem o corpo articulado e rígido.

infecções ocorram mundialmente todo ano, dos quais 96 milhões se manifestam com qualquer gravidade clínica (Bhatt et al., 2013; WHO, 2016).

A dengue é uma arbovirose causada por quatro sorotipos do vírus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4), pertencentes ao gênero *Flavivirus*. A dengue pode se manifestar de acordo com sua gravidade clínica, sendo da forma dengue clássica (DC) ou febre hemorrágica da dengue (FHD). A FHD é classificada em quatro graus de seriedade, em que os graus III e IV são considerados como a síndrome do choque da dengue (SCD), isto é, a forma mais severa da infecção. O risco de desenvolver a forma mais grave aumenta quando acontece reinfecções por outros sorotipos (WHO, 2009, 2016).

O *Aedes aegypti* é o principal vetor que transmite o vírus que causa a dengue nos seres humanos, comumente por meio de picadas dos mosquitos fêmeas infectados. Normalmente, a infecção por dengue surge acompanhada de sintomas como febre alta, dores de cabeça, dores intensas nas articulações, dores atrás dos olhos, fraqueza, desidratação, coceira e manchas vermelhas na pele. A forma mais grave de infecção por dengue inclui sintomas como vômitos, confusão mental e sangramentos pelo nariz, olhos e boca.

Não existe tratamento específico contra a dengue, mas é possível amenizar seus sintomas por meio de repouso e hidratação. Na fase de recuperação, o ser humano desenvolve imunidade permanente para o sorotipo adquirido (Ministério da Saúde, 2002). A WHO (2016) recomenda que países com os índices elevados da doença considerem a introdução e uso da primeira vacina contra dengue, a Dengvaxia, registrada no final do ano de 2015 para a aplicação em indivíduos de 9 a 45 anos.

### 3.3 Vetor

A fêmea do *Aedes aegypti* se alimenta do sangue humano para o processo de maturação<sup>3</sup> dos ovos, já os machos se alimentam da seiva de plantas<sup>4</sup>. Os mosquitos se desenvolvem por meio de uma metamorfose, que chega a durar em média 10 dias junto de condições ambientais favoráveis.

A fêmea do mosquito absorve o sangue humano depois da cópula<sup>5</sup> e sai a procura de um recipiente para utilizar como criadouro, principalmente com água limpa e parada, desovando os ovos próximos à sua superfície. Os ovos dão origem as larvas, que se movimentam rapidamente e passam por quatro estágios de evolução, podendo variar de acordo com a temperatura e alimentação. Posteriormente, as larvas transformam-se em pupas. Estas se movem por intermédio de contrações e não se alimentam. Por fim, as pupas transformam-se na forma adulta dos mosquitos, os alados (Ministério da Saúde, 1987).

O *Aedes aegypti* adulto vive em média de 30 a 35 dias. A fêmea do mosquito pode formar até 1500 novos mosquitos durante sua vida. De acordo com o Ministério da Saúde (2001), os ovos podem sobreviver por mais de um ano em lugares secos (sem água), uma vez que são resistentes à dessecação. Já se observou que, ovos estando dessecados a pelo menos 450 dias, eclodiram e evoluíram quando colocados em contato com a água. O fato dos ovos serem resistentes e custosos de serem vistos tornam-se grandes problemas para a erradicação dos vetores, pois os ovos podem ser transportados para lugares distantes que não possuem vestígios da doença.

O mosquito é capaz de ficar infectado quando se alimenta do sangue de um hospedeiro contaminado pelo vírus (transmissão horizontal) ou quando um mosquito fêmea infectado transmite o vírus para seus ovos (transmissão vertical).

---

<sup>3</sup>Processo de desenvolvimento do vetor, em que o sangue humano é necessário para sua realização.

<sup>4</sup>Retirado do site Instituto Oswaldo Cruz (IOC) - Dengue, vírus e vetor. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/oportunista.html>>. Acesso em: 03 ago. 2016.

<sup>5</sup>É o acasalamento que ocorre entre o macho e a fêmea de uma determinada espécie.

Uma vez que o mosquito é contaminado pelo vírus da dengue, passa a transmiti-lo para outras pessoas e permanece infectado até sua morte (Marquardt, 2004).

A transmissão vertical ocorre de duas formas, a transovariana ou transovo. Na primeira, o vírus invade o folículo embrionário infectando o embrião, ou seja, o vírus fica dentro do ovo. A segunda ocorre no momento da oviposição<sup>6</sup>, permanecendo o vírus na superfície do ovo e, na eclosão deste, o vetor é infectado. Esse tipo de transmissão poderia explicar a conservação e gestão do vírus no grupo de vetores, uma vez que os ovos são resistentes as adversidades ambientais (Leandro, 2015).

### 3.4 Trajetória e Dispersão da Dengue

Acredita-se que o *Aedes aegypti* tenha surgido na África, dispersando-se através do tráfego marítimo. No Brasil, provavelmente os mosquitos e seus ovos foram transportados por meio de embarcações de escravos (navios negreiros), no século 18 (Fiocruz, 2013).

O *Aedes aegypti* criou hábitos domésticos, se adaptando em grandes meios urbanos e intensificando os riscos de transmissão da doença. A situação nas Américas vem se agravando nos últimos anos, considerando que a dengue tornou-se endêmica em mais de 100 países se comparado com o ano de 1970, em que 9 países reportaram epidemias graves (Dick et al., 2012).

O Brasil se destaca por ser um dos países mais atingidos pela doença, multiplicando os casos a cada ano. Em 2015, o número de casos relatados foi aproximadamente três vezes maior que do ano anterior, atingindo 1,5 milhão de novas ocorrências (WHO, 2016).

As primeiras transmissões da doença dengue no Brasil foram relatadas em São Paulo, em 1916. De acordo com Lenzi & Coura (2004), o estado do Rio de Janeiro foi o primeiro a consignar o movimento simultâneo de três tipos de sorotipo do vírus (DEN-1, DEN-2 e DEN-3) e matém um grande número de registros para

---

<sup>6</sup>Ato de depositar ovos realizado por fêmeas de animais invertebrados.

cada epidemia marcada (Donalísio, 1999).

Em uma nacionalidade com grandes dimensões territoriais, como é o caso do Brasil, a enfermidade presente possui maior chance de se tornar endêmica, quando comparada a uma pequena localidade (pequenos povoados, por exemplo), dado que sempre haverá novos humanos suscetíveis e depósitos do vírus. Atualmente, as tomadas de decisão no controle da dengue mostra resistência e oposição às medidas usuais, pelo grau de alastramento da doença em todo território.

No que se refere a propagação de doenças, as condições ambientais e socioeconômicas têm grande influência em sua dispersão e progresso. A falta de infra-estrutura e de saneamento básico, a ocupação desordenada nas grandes cidades, além da grande circulação de pessoas, agrava o problema da dengue.

### **3.5 O Problema da Movimentação Humana**

O movimento populacional é um fator extremamente importante quando falamos da dissipação de doenças. Segundo Stolerman et al. (2015), em uma área urbana, a propagação da dengue se dá possivelmente pela mobilidade humana que ocorre todos os dias, desempenhando um importante papel em sua distribuição espacial. Situações inesperadas, como surtos e distribuição de uma doença, são criadas pela interferência de intensas migrações, de viagens rápidas, da grande urbanização de cidades e da ampla globalização (Donalísio, 1999).

Os viajantes têm um impacto importante em relação a epidemiologia de infecções por dengue. Eles transportam consigo diferentes sorotipos do vírus em áreas em desenvolvimento que não possuem laboratórios que possam identificar esses sorotipos. As informações obtidas sobre a dengue em viajantes, serve de alerta para a comunidade internacional no aparecimento de epidemias (WHO, 2009).

Identificamos a movimentação humana como sendo movimentos migratórios que ocorrem da zona urbana para a zona rural e vice-versa, entre cidades, regiões, estados, países, ou mesmo dentro de uma cidade. Os seres humanos se movem por motivos distintos, como viagens, a volta do trabalho para casa ou pela

procura de suprimentos. Desta maneira, esses movimentos podem ser caracterizados como migrações temporárias (quando temos o retorno) ou permanentes.

Teurlai et al. (2012) salientaram que os movimentos humanos são importantes para a propagação da dengue em uma escala nacional. Ressaltaram ainda que, a heterogeneidade da propagação observada no Camboja está relacionada ao tráfego de pessoas nas estradas do país, pois esse deslocamento permite o transporte de humanos e mosquitos que estão infectados pela dengue.

Assim como é o caso do Brasil com a dengue, os países subdesenvolvidos são os mais propícios a desenvolverem uma epidemia de alguma doença infecciosa, devido a uma população numerosa, o fluxo intenso de pessoas, atividades e influências humanas sobre o meio ambiente, além da falta de ações de órgãos públicos na prevenção e combate dessas doenças.

### 3.6 Modelos Compartimentais

A abordagem clássica compartimental para a análise de propagação de doenças infecciosas foi estudada inicialmente por Kermarck & McKendrick (1927). O modelo epidemiológico *SIR* divide uma população de tamanho total ( $N$ ) em três subpopulações: os suscetíveis à doença ( $S$ ), ou seja, indivíduos capazes de se contagiarem com a infecção; os infectados ( $I$ ), isto é, sujeitos que possuem a infecção e transmitem o vírus; e, a subpopulação dos recuperados ( $R$ ), que são os indivíduos que se recuperaram da enfermidade.

Esteva & Vargas (1998) analisaram um modelo de equações diferenciais ordinárias para a transmissão de dengue, em que a população humana é constante e regida pelo sistema *SIR* (Suscetível-Infectado-Recuperado). A população de vetores é assintoticamente constante e determinado pelo sistema *SI* (Suscetível-Infectado). O número básico de reprodução ( $\mathcal{R}_0$ ) investigado foi capaz de explicar as medidas de controle para a população de vetores. A aplicação de inseticidas contra os mosquitos adultos em uma região endêmica, diminui o número de infectados (tanto na população de mosquitos quanto na de humanos) e o  $\mathcal{R}_0$  fica inferior a um. Mas quando

a aplicação termina, o  $\mathcal{R}_0$  ficará acima de um novamente devido a estabilidade global do ponto de equilíbrio endêmico, assim a população infectada aumenta para o estado endêmico mais uma vez. Portanto, o caminho sugerido foi o da redução frequente dos criadouros do vetor.

Um modelo para a população de vetores foi proposto por Esteva & Yang (2005) a fim de investigar a técnica de introdução dos machos estéreis (transgênicos) para o mosquito *Aedes aegypti*. O sistema foi dividido por compartimentos relacionados ao ciclo de vida do vetor, ou seja, o modelo é separado pela fase aquática (ovos, larvas e pupas) e a fase adulta (fêmeas antes do acasalamento, fêmeas fertilizadas e não fertilizadas, mosquitos machos e insetos estéreis). Alguns aspectos biológicos não foram levados em conta no modelo, como a locomoção de fêmeas férteis que depositam seus ovos fecundos, anulando talvez o efeito dos machos estéreis. Devido a capacidade de dispersão dos vetores, não se pode garantir que machos estéreis estão sendo liberados perto dos locais de reprodução. Assim, por limitações da técnica do inseto estéril como seu custo-benefício e esterilização incompleta, o uso de controles alternativos (larvicidas, diminuição de criadouros e ovos) poderia melhorar a eficácia na liberação de vetores machos transgênicos.

Um modelo *SIR* para a transmissão de dengue em que há um compartimento para a população de doentes com FHD (febre hemorrágica da dengue) e dois dos seus sorotipos em circulação foi estudado por Nuraini et al. (2007). A análise do sistema apresentou quatro pontos de equilíbrio: o livre da doença, um endêmico para cada sorotipo e um ponto de equilíbrio endêmico com a coexistência dos dois tipos de vírus. Além disso, foi discutido as proporções entre o número total do compartimento de FHD com o número total para cada tipo de infecção, com o interesse de prever fenômenos reais endêmicos e medidas para o controle da doença.

Foi desenvolvido por Zaman et al. (2012) um modelo compartimental dividido pelas populações de humanos e vetores para investigar a dinâmica de transmissão do vírus da dengue, no qual existe um compartimento de hospitalizados para os humanos. Na análise matemática do modelo foi encontrado três pontos de

equilíbrio (o trivial, o livre da doença e o endêmico). A teoria de estabilidade de Lyapunov (ver Monteiro (2011)) foi empregada para mostrar a estabilidade global do sistema proposto. Os exemplos de cenários numéricos exibidos estão de acordo com o estudo de estabilidade dos pontos.

O modelo sugerido por Esteva & Yang (2015) consiste em um sistema de equações diferenciais ordinárias, que descreve a influência da temperatura na transmissão de dengue para um sorotipo, entre a população de humanos e vetores, considerando a fase aquática do vetor (larvas e pupas). O  $\mathcal{R}_0$  estimado para uma faixa de temperatura obteve valores mais elevados entre 30 °C e 32 °C, assim como o número básico de prole dos mosquitos. Os resultados numéricos exibem que os casos de dengue são maiores para a mesma faixa de temperatura. Logo, foi sugerido a partir da observação dos resultados obtidos que os fatores associados ao ciclo de vida dos vetores têm uma ação maior sobre a transmissão de dengue, e ainda, garantem a influência de condições ambientais (temperatura) na incidência da doença.

### 3.7 Modelos Metapopulacionais

Na literatura atual pode-se observar o crescente estudo de modelos matemáticos que trabalham espacialmente com áreas distintas (regiões bem definidas), com o objetivo de descrever dinâmicas populacionais e dissipação de doenças. A dispersão de indivíduos faz a ligação de um região com a outra. Levins (1960) definiu o termo *metapopulação* como sendo uma população dividida em subpopulações, em que essas ocupam áreas fragmentadas espacialmente.

A dinâmica de um modelo metapopulacional trabalha com subpopulações locais e distribuídas em fragmentos de ambientes, chamados de sítios ou *patches* (espaços discretos). Os movimentos migratórios conectam os *patches* uns aos outros e, quando todos os sítios expressam um desenvolvimento local idêntico, dizemos que a metapopulação é homogênea, caso contrário, heterogênea (Generalì, 2010).

O trabalho de Arino & Van den Driessche (2003) descreve a propagação de uma doença por meio da movimentação de indivíduos entre  $n$  cidades (*patches*). A análise matemática provou que se uma cidade está em equilíbrio livre da doença e é conectada com várias cidades, então estas cidades conectadas também estão em equilíbrio livre da doença. Além disso, encontrou-se uma fórmula explícita para o cálculo do número básico de reprodução ( $\mathcal{R}_0$ ), em que este depende da migração dos indivíduos.

O modelo proposto por Puangsun & Patanarapeelert (2012) de epidemia *SIR* e metapopulação homogênea, possui os *patches* interligados através do fluxo populacional (migrações). Devido a sua complexidade, foi analisado o modelo simplificado para dois *patches*. As condições de estabilidade para o equilíbrio livre da doença estão de acordo com o número básico de reprodução, que foi calculado pelo método da matriz de próxima geração.

Um modelo matemático de  $n$ -*patches* foi relatado por Bowong et al. (2013) com a intenção de estudar a mobilidade humana entre cidades para o espalhamento da doença chikungunya ou mesmo a dengue. Foi feito um estudo analítico do modelo para 2-*patches*, no qual o  $\mathcal{R}_0$  obtido depende das taxas de movimentação humana e do tamanho da população de cada local (*patch*). Em virtude disso, foi salientado a complexidade de se analisar um modelo que leva em conta a migração humana e firmado que intervenções locais no controle de vetores pode ter efeitos benéficos para a população total. Assim, se o número básico de reprodução local (para cada *patch*) decresce, o número básico de reprodução para o sistema de 2-*patches* também tende a diminuir.

Como os seres humanos são os hospedeiros da dengue, neste trabalho será considerado a mobilidade humana como um fator de extrema importância na propagação dessa enfermidade, utilizando, para isso, os modelos metapopulacionais e compartimentais. Não será ponderado a mobilidade dos vetores, pois estes não voam a longas distâncias, por seus hábitos serem diurnos e por ficarem em ambientes com alimento, abrigo e perto dos lugares para oviposição.

## 4 MODELO MATEMÁTICO

Muitos fenômenos físicos não são representados adequadamente por equações diferenciais lineares, assim para estudar esses fenômenos trabalha-se com as não lineares. De maneira geral, obter soluções analíticas de equações diferenciais ordinárias não lineares é extremamente difícil, senão impossível.

### 4.1 Conceitos Preliminares

Nesta subseção, será apresentado resultados, definições e conceitos matemáticos da teoria qualitativa das soluções de equações diferenciais ordinárias não lineares de primeira ordem autônomas, extraídos de Barreira & Valls (2012), Boyce & DiPrima (2006), Edwards Jr. & Penney (1995) e Monteiro (2011).

#### 4.1.1 Sistemas Autônomos e Estabilidade

Considere a equação diferencial ordinária de primeira ordem

$$x'(t) = f(x) \tag{4.1}$$

é dita equação *autônoma*. Isto se deve ao fato da variável independente  $t$  não aparecer explicitamente.

**Definição 1.** Um *ponto crítico* da equação (4.1) é uma raiz de  $f(x) = 0$ .

Se  $x = c$  é um ponto crítico de (4.1), então essa equação diferencial tem solução constante  $x(t) \equiv c$ , que é dita *solução de equilíbrio*. Os pontos de equilíbrio representam as soluções estacionárias, isto é, os valores de  $x$  tais que  $x = x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_3^*)$  o sistema para de se mover no espaço de fases.

Deste modo,  $x'(t) = f(x)$  em  $x = x^*$ , implica que  $f(x^*) = 0$ . Logo,  $x^*$  é zero de  $f(x)$ .

O sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem:

$$\begin{cases} x'_1(t) = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ x'_2(t) = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ x'_n(t) = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (4.2)$$

é chamado de *autônomo* quando as funções  $f_i$  para  $i = 1, \dots, n$  não dependem da variável  $t$  explicitamente.

O sistema (4.2) também pode ser expresso da forma matricial

$$x' = Ax$$

em que  $A$  é uma matriz constante de ordem  $n \times n$  e  $x$  um vetor coluna de ordem  $n$ . Os autovalores são as raízes do polinômio característico obtido a partir do determinante  $\det(A - \lambda I_n) = 0$ , sendo  $I_n$  a matriz identidade de ordem  $n$ .

**Definição 2.** Um  $x \in \mathbb{R}^n$  é ponto crítico do sistema autônomo (4.2) se  $f_i(x) = 0$  para  $i = 1, \dots, n$ .

Para prever o comportamento das soluções de um sistema não linear perto de um ponto crítico, este sistema de equações pode ser aproximado por um sistema linear conveniente.

Considere um sistema não linear em sua forma escalar:

$$\begin{cases} x'_1 = F(x_1, x_2) \\ x'_2 = G(x_1, x_2) \end{cases} \quad (4.3)$$

O sistema não linear (4.3) será quase linear em uma vizinhança de um ponto crítico  $(x_1^*, x_2^*)$  sempre que as funções  $F(x_1, x_2)$  e  $G(x_1, x_2)$  possuírem derivadas parciais contínuas até segunda ordem. As funções  $F$  e  $G$  podem ser escritas na forma de uma série de Taylor em torno do ponto  $(x_1^*, x_2^*)$ , assim:

$$\begin{aligned}
F(x_1, x_2) &= F(x_1^*, x_2^*) + (x_1 - x_1^*) \frac{\partial F}{\partial x_1}(x_1^*, x_2^*) + (x_2 - x_2^*) \frac{\partial F}{\partial x_2}(x_1^*, x_2^*) + R_1(x_1, x_2) \\
G(x_1, x_2) &= G(x_1^*, x_2^*) + (x_1 - x_1^*) \frac{\partial G}{\partial x_1}(x_1^*, x_2^*) + (x_2 - x_2^*) \frac{\partial G}{\partial x_2}(x_1^*, x_2^*) + R_2(x_1, x_2)
\end{aligned}$$

em que  $\frac{R_1(x_1, x_2)}{(x_1 - x_1^*)^2 + (x_2 - x_2^*)^2} \rightarrow 0$  quando  $(x_1, x_2) \rightarrow (x_1^*, x_2^*)$ , o mesmo ocorre com  $R_2(x_1, x_2)$ , descartando assim o termos não lineares. Dado que  $(x_1^*, x_2^*)$  é um ponto crítico, então  $F(x_1^*, x_2^*) = G(x_1^*, x_2^*) = 0$ . Em seguida, considerando um novo sistema de coordenadas, com o propósito de transladar o ponto crítico para a origem, temos:

$$\begin{cases} u' = x_1 - x_1^* \\ v' = x_2 - x_2^* \end{cases}$$

Então, o sistema (4.3) resulta em:

$$\begin{bmatrix} (x_1 - x_1^*)' \\ (x_2 - x_2^*)' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F}{\partial x_1}(x_1^*, x_2^*) & \frac{\partial F}{\partial x_2}(x_1^*, x_2^*) \\ \frac{\partial G}{\partial x_1}(x_1^*, x_2^*) & \frac{\partial G}{\partial x_2}(x_1^*, x_2^*) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} (x_1 - x_1^*) \\ (x_2 - x_2^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} R_1(x_1, x_2) \\ R_2(x_1, x_2) \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

Logo, o sistema linear que se aproxima do não linear (4.3) nas proximidades do ponto  $(x_1^*, x_2^*)$  é dado pela parte linear de (4.4):

$$\begin{bmatrix} u' \\ v' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F}{\partial x_1}(x_1^*, x_2^*) & \frac{\partial F}{\partial x_2}(x_1^*, x_2^*) \\ \frac{\partial G}{\partial x_1}(x_1^*, x_2^*) & \frac{\partial G}{\partial x_2}(x_1^*, x_2^*) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix}$$

ou ainda, escrito da forma  $u' = Au$ , em que a matriz quadrada  $A = Df(x_1^*, x_2^*)$  é denominada *matriz jacobiana*.

**Definição 3.** *Um ponto de equilíbrio  $x^*$  é dito hiperbólico se a parte real dos autovalores da matriz jacobiana  $Df(x^*)$  é não nula. Se a parte real dos autovalores são nulas, então o ponto crítico é chamado de não hiperbólico.*

O teorema que será apresentado a seguir assegura que um sistema não linear se assemelha qualitativamente (em seu comportamento) ao sistema linear correspondente. Isto garante que o retrato de fase do sistema não linear na vizinhança de um ponto crítico, se assemelha ao do sistema linearizado. A demonstração para do Teorema 1 pode ser visto em Barreira & Valls (2012).

**Teorema 1** (Teorema de Hartman-Grobman). *Seja  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  uma função de classe  $C^1$  e seja  $x^* \in \mathbb{R}^n$  um ponto crítico hiperbólico de  $x' = f(x)$  e  $\phi(t)$  o fluxo do sistema não linear. Suponha  $f(0) = 0$  e que a matriz  $A = Df(0)$  não possua nenhum autovalor com parte real nula. Então, existe um homeomorfismo  $H$  de um aberto  $U$  contendo a origem, em um aberto  $V$  contendo a origem, tal que para cada  $x^* \in U$ , existe um intervalo aberto  $I_0 \subset \mathbb{R}$  contendo 0 tal que para todo  $t \in I_0$*

$$H \circ \phi_t(x^*) = e^{At}H(x^*),$$

*isto é, as trajetórias de  $x' = f(x)$  próximas a origem são levadas em  $x' = Ax$  próximas a origem e o tempo é preservado.*

O Método Indireto de Lyapunov ou Método da Linearização permite fazer o estudo de estabilidade dos pontos de equilíbrio de sistemas não lineares orientada pela estabilidade de sistemas lineares, ou seja, o modelo linearizado de um sistema não linear permite investigar a estabilidade local do mesmo. Uma consequência do estudo de estabilidade de sistemas quase lineares é que um ponto crítico de um sistema quase linear é assintoticamente estável se é um ponto crítico assintoticamente estável da linearização do sistema.

**Teorema 2.** *Seja  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  uma função de classe  $C^1$  e seja  $x^* \in \mathbb{R}^n$  um ponto crítico hiperbólico de  $x' = f(x)$ . Consideramos a equação linearizada em torno do ponto  $x^*$  obtido pela expansão de Taylor, ou seja,  $x' = Ax$ .*

1. *Se a matriz  $A$  possui apenas autovalores com parte real negativa, então o ponto crítico  $x^*$  da equação  $x' = f(x)$  é assintoticamente estável.*
2. *Se a matriz  $A$  possui pelo menos um autovalor com parte real positiva, então o ponto crítico  $x^*$  da equação  $x' = f(x)$  é instável.*

### 4.1.2 Número Básico de Reprodução - $\mathcal{R}_0$

O *princípio do limiar* desenvolvido por Kermarck & McKendrick (1927), relacionou o surgimento de uma epidemia a um valor crítico do número de suscetíveis. Esse princípio estabeleceu que indivíduos infectados introduzidos em uma população não leva ao aparecimento de um surto a menos que o número de indivíduos suscetíveis esteja acima de um valor crítico (Massad et al., 2004; Nepomuceno, 2005).

Uma importante medida na dinâmica de epidemias é o *número básico de reprodução*, representado por  $\mathcal{R}_0$ . De acordo com Anderson & May (1991), o  $\mathcal{R}_0$  é definido como o número médio de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infectado introduzido em uma população totalmente suscetível.

O  $\mathcal{R}_0$  é um número que determina se um indivíduo infectado posicionado em uma comunidade livre da doença, consegue gerar em média mais de uma infecção secundária. Podemos ver na Figura 4.1, como a dinâmica do  $\mathcal{R}_0$  funciona esquematicamente. Cada círculo representa um indivíduo infectado, as flechas indicam o infectado que passa a doença para outro indivíduo. Neste caso, cada indivíduo infectado produz em média duas infecções secundárias, já que  $\mathcal{R}_0 = 2$ .

Quando  $\mathcal{R}_0 < 1$ , a doença não propaga-se, ou seja, se um indivíduo infectado é introduzido em uma população de suscetíveis, esse indivíduo não consegue repor a si mesmo com novos indivíduos infectados. Se  $\mathcal{R}_0 > 1$ , haverá a proliferação da doença e acontecerá uma epidemia, isto é, o número de infectados aumenta a cada geração. Para  $\mathcal{R}_0 = 1$ , a doença é endêmica e está presente de forma controlada na população (cada infectado gera apenas um novo infectado). Logo, observar-se que o  $\mathcal{R}_0$  é um parâmetro limiar para a estabilidade de um equilíbrio livre da doença<sup>7</sup>, além disso, oferece projeções de controle e intervenções de infecções. As demonstrações do estudo de estabilidade para o equilíbrio livre da doença podem ser vistas em Diekmann et al. (2009) e Van den Driessche & Watmough (2008).

---

<sup>7</sup>Ponto de equilíbrio que refere-se ao estado de equilíbrio numa população na ausência da doença.

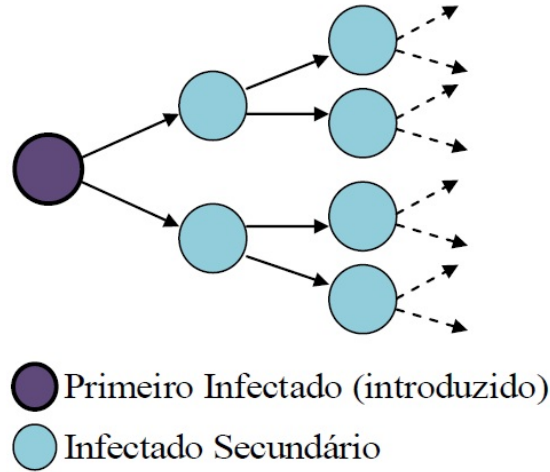


Figura 4.1 - O número básico de reprodução  $\mathcal{R}_0 = 2$ : indivíduo infectado introduzido em uma população suscetível.

Em modelos epidêmicos compartimentais, o cálculo do  $\mathcal{R}_0$  é obtido pelo raio espectral da *Matriz de Próxima Geração* ou *Next-Generation Matrix* (NGM). Consequentemente, a construção da matriz de próxima geração será descrita segundo Van den Driessche & Watmough (2008) e Diekmann et al. (2009).

Os compartimentos de um modelo são classificados conforme a variável de estado discreta. Um *compartimento de doença* é aquele que apresenta indivíduos infectados, sejam eles sintomáticos ou assintomáticos<sup>8</sup>. Suponha que exista compartimentos de doença e compartimentos de não doença. As subpopulações que representam cada um desses compartimentos são dadas por  $x \in \mathbb{R}^n$  e  $y \in \mathbb{R}^m$ , respectivamente. Denota-se por  $\mathcal{F}_i$  as taxas que aumentam as novas infecções no  $i$ -ésimo compartimento de doença e por  $\mathcal{V}_i$  as taxas que descrevem as alterações do estado, como morte e recuperação, diminuindo assim o  $i$ -ésimo compartimento. Logo, o modelo compartimental pode ser escrito da seguinte maneira:

$$\begin{cases} x'_i = \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y), & i = 1, \dots, n, \\ y'_j = g_j(x, y), & j = 1, \dots, m \end{cases} \quad (4.5)$$

<sup>8</sup>É portador da infecção, mas não manifesta os sintomas.

A representação dos compartimentos de doença e não doença da decomposição  $\mathcal{F}$  e  $\mathcal{V}$  não são únicas, pois diferentes decomposições correspondem a diferentes interpretações biológicas e epidemiológicas do modelo.

Para determinar o número básico de reprodução, é necessário que exista um equilíbrio livre da doença e que o modelo seja bem definido (bem posto), pois o cálculo do  $\mathcal{R}_0$  é baseado na linearização do modelo de equações diferenciais ordinárias sobre um equilíbrio livre da doença.

O número médio de infecções secundárias pode ser dado por um único indivíduo infectado colocado numa população suscetível no equilíbrio livre da doença. A capacidade inicial de uma doença se espalhar numa população é determinada pela linearização dos compartimentos de doença sobre o ponto de equilíbrio livre da doença  $(0, y^*)$ . Em vista disso, tem-se que  $\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial y_j}(0, y^*) = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial y_j}(0, y^*) = 0$ , assim

$$x' = (F - V)x, \quad (4.6)$$

em que  $F$  e  $V$  são matrizes de ordem  $n$ .

Deste modo, o número médio de infecções secundárias gerados por um único indivíduo infectado pode ser traduzido como o produto da duração do período infeccioso esperado e a taxa de ocorrência das infecções secundárias. O tempo esperado que um infectado fica em cada compartimento é dado pela integral

$$\int_0^\infty \phi(t, x^*) dt,$$

em que  $\phi(t, x^*)$  é a solução de (4.6), com  $F = 0$  (sem infecções secundárias) e condição inicial não negativa  $x^*$ . Desta forma, a representação de apenas um caso de indivíduo infectado é dado por:

$$\begin{cases} x' = -Vx \\ x'(0) = x^* \end{cases} \quad (4.7)$$

A solução para (4.7) é  $\phi(t, x^*) = e^{-Vt}x^*$ . Então,

$$\int_0^\infty \phi(t, x^*) dt = V^{-1}x^*.$$

O elemento  $(i, j)$  da matriz  $V^{-1}$  pode ser interpretado como o tempo esperado que um indivíduo infectado introduzido inicialmente no compartimento de doença  $j$  gasta no compartimento de doença  $i$ . Por outro lado, cada entrada  $(i, j)$  da matriz  $F$  representa as taxas de infecções secundárias produzidas no compartimento  $i$  por um indivíduo infectado do compartimento  $j$ . Em vista disso, o número de novas infecções geradas por um indivíduo infectado é dado por:

$$\int_0^{\infty} F e^{-Vt} x^* dt = F \int_0^{\infty} e^{-Vt} x^* dt = FV^{-1}x^*.$$

Deste modo, conforme Diekmann et al. (2009), a matriz de próxima geração é dada por  $K = FV^{-1}$ . Cada entrada  $(i, j)$  da matriz  $K$ , é o número esperado de novas infecções no compartimento  $i$ , criadas inicialmente por indivíduos que estavam infectados no compartimento  $j$ .

Portanto, o número básico de reprodução ( $\mathcal{R}_0$ ) é estabelecido como sendo o raio espectral da matriz  $K$ , denotado por  $\rho(K)$ . A matriz  $K$  é uma matriz não negativa e possui, portanto, um autovalor não negativo.

**Definição 4** (Raio Espectral). *O raio espectral de uma matriz  $K$  quadrada de ordem  $n$  é dado por*

$$\rho(K) = \max\{|\lambda_1|, \dots, |\lambda_n|\}$$

em que  $\lambda_1, \dots, \lambda_n$  são os autovalores da matriz  $K$ .

## 4.2 Formulação do Modelo Matemático

O modelo matemático clássico compartimental para analisar a dinâmica do vírus da dengue foi proposto inicialmente por Bailey (1975) e Dietz (1974), no qual é regido por um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares dependentes da variável tempo ( $t$ ). Para analisar a dinâmica dessa enfermidade, será apresentado características e hipóteses deste modelo, considerando apenas um *patch*.

A propagação do vírus da dengue ocorre devido a interação da população de humanos e da população de vetores (mosquitos). Dessa forma, quando tem-se um agente patogênico que é ativo, essas populações são divididas em compartimentos distintos de acordo com a situação epidemiológica. Para que a dengue ocorra é necessário que exista uma pessoa suscetível, o vetor (que passa a transmitir o agente patogênico) e o vírus da doença.

A dinâmica vital (nascimentos, recrutamentos e morte) para as duas populações está presente no modelo. Todos os nascimentos são introduzidos apenas nos compartimentos de suscetíveis. Admite-se uma mistura homogênea das populações, isto é, a probabilidade de um humano suscetível ou vetor suscetível se infectar com o vírus é a mesma para todos os indivíduos suscetíveis. Além disso, assume-se a circulação da dengue apenas para um único sorotipo do vírus, ou seja, um humano suscetível ou um vetor suscetível pode se infectar somente uma vez pelo vírus.

A população humana será dividida em três subpopulações: os suscetíveis ( $\bar{S}_h$ ), ou seja, são os humanos que não estão contaminados e podem ser infectados pelo vírus; os infectados ( $\bar{I}_h$ ), isto é, indivíduos que estão portando o vírus e podem infectar os vetores suscetíveis, ocasionando a infecção em outros humanos; e os recuperados ( $\bar{R}_h$ ), já que são aqueles humanos que contraíram o vírus e se recuperaram da infecção, tornando-se imunes ao sorotipo permanentemente.

Já a população de vetores será dividida em duas subpopulações: os suscetíveis ( $\bar{S}_v$ ), ou seja, os vetores que podem se infectar através da ingestão do sangue humano contaminado pelo vírus e, ainda, os infectados ( $\bar{I}_v$ ), que são aqueles vetores já contaminados pelos agentes infecciosos e que são capazes de ocasionar a infecção em humanos por meio de sua picada, contaminando-os com o vírus da dengue. Vale destacar que os vetores não criam imunidade ao sorotipo, o que significa que eles não se recuperam e ficam contaminados até sua morte. O vírus não influencia a vida média dos vetores. A transmissão vertical do vetor não é considerada, pois ocorrem a níveis muito reduzidos e por isso a persistência do vírus

nas áreas urbanas pode não ser grande. Para mais informações sobre este tipo de transmissão, veja Leandro (2015) e Zeidler et al. (2008).

Agora, será descrito algumas considerações, propriedades e os parâmetros biológicos do modelo.

O tamanho total da população humana é dividida em três subpopulações, sendo esta constante e representada por  $N_h$ , então:

$$N_h(t) = \bar{S}_h(t) + \bar{I}_h(t) + \bar{R}_h(t).$$

Assume-se que a população humana permanece constante, somente sob o efeito da mortalidade natural (sem mortes provocadas pela dengue). Dessa maneira, a taxa de natalidade per capita  $\mu_h$  é igual a taxa de mortalidade per capita. Independente do estado epidemiológico que o ser humano se encontra, todos geram uma descendência de humanos suscetíveis e, deste modo,  $\mu_h N_h$  é a taxa de novos nascimentos da população humana e a taxa de mortalidade para a subpopulação de humanos suscetíveis é  $\mu_h \bar{S}_h$ . Tem-se que a taxa de exposição à doença para o humano por meio da picada do vetor infectado é dada por  $\frac{b\beta_h}{N_h} \bar{I}_v \bar{S}_h$ , em que  $b$  é a taxa de picadas que o vetor realiza por dia e  $\beta_h$  é a probabilidade de transmissão da doença do vetor para o humano (pois a ocorrência de um ser humano ser picado por um vetor não determina de fato sua infecção). Assim, forma-se a equação diferencial que representa o compartimento dos humanos suscetíveis:

$$\bar{S}'_h(t) = \mu_h N_h - \frac{b\beta_h}{N_h} \bar{I}_v \bar{S}_h - \mu_h \bar{S}_h.$$

Os humanos que se tornaram infectados, passam do compartimento de suscetíveis para o compartimento de infectados com a mesma taxa  $\frac{b\beta_h}{N_h} \bar{I}_v \bar{S}_h$ . Tem-se ainda que os humanos infectados se recuperam por uma taxa  $\eta_h \bar{I}_h$  e criam imunidade (resistência) permanente para o sorotipo adquirido. A taxa de mortalidade para os humanos infectados é de  $\mu_h \bar{I}_h$ . Logo, a equação diferencial que representa o compartimento de humanos infectados é:

$$\bar{I}'_h(t) = \frac{b\beta_h}{N_h} \bar{I}_v \bar{S}_h - \eta_h \bar{I}_h - \mu_h \bar{I}_h.$$

Quando os humanos infectados se recuperam do vírus da dengue, passam para o compartimento de recuperados com a mesma taxa  $\eta_h \bar{I}_h$ . A taxa de mortalidade dos recuperados é  $\mu_h \bar{R}_h$ . Deste modo, forma-se a equação que corresponde ao compartimento de humanos recuperados:

$$\bar{R}'_h(t) = \eta_h \bar{I}_h - \mu_h \bar{R}_h.$$

Para a população de vetores, tem-se que seu tamanho total é representado por  $N_v$ . Logo,

$$N_v(t) = \bar{S}_v(t) + \bar{I}_v(t).$$

Admite-se uma taxa constante  $\Lambda$  para o recrutamento de vetores suscetíveis, em que essa representa uma parte dos ovos que já passaram pelo processo de maturação e tornaram-se vetores adultos. A taxa de mortalidade per capita para o vetor é igual a  $\mu_v$ . A dinâmica populacional do vetor é observada através da equação diferencial a seguir:

$$N'_v(t) = \Lambda - \mu_v N_v(t),$$

quando  $t \rightarrow \infty$ , as soluções de  $N_v(t)$  se aproximam do equilíbrio  $\frac{\Lambda}{\mu_v}$ . A taxa de exposição à doença para o vetor suscetível é  $\frac{b\beta_v}{N_h} \bar{I}_h \bar{S}_v$ , que representa a infecção do vetor quando esse se alimenta (por meio de sua picada) do sangue de um humano infectado. Temos que  $\beta_v$  é a probabilidade de transmissão da doença do humano para o vetor e a taxa de mortalidade do vetor suscetível é  $\mu_v \bar{S}_v$ . Logo, obtém-se a equação que descreve o compartimento de vetores suscetíveis:

$$\bar{S}'_v(t) = \Lambda - \frac{b\beta_v}{N_h} \bar{I}_h \bar{S}_v - \mu_v \bar{S}_v.$$

Dessa forma, os vetores suscetíveis que passaram a ser infectados deixam esse compartimento, passando a fazer parte do compartimento de infectados, com uma taxa de mortalidade  $\mu_v \bar{I}_v$ . Como o vetor não se recupera do vírus, define-se a equação que corresponde ao compartimento de vetores infectados:

$$\bar{I}'_v(t) = \frac{b\beta_v}{N_h} \bar{I}_h \bar{S}_v - \mu_v \bar{I}_v.$$

O diagrama do sistema de equações diferenciais não lineares é descrito na Figura 4.2, pelo fluxograma dos compartimentos de humanos e vetores:

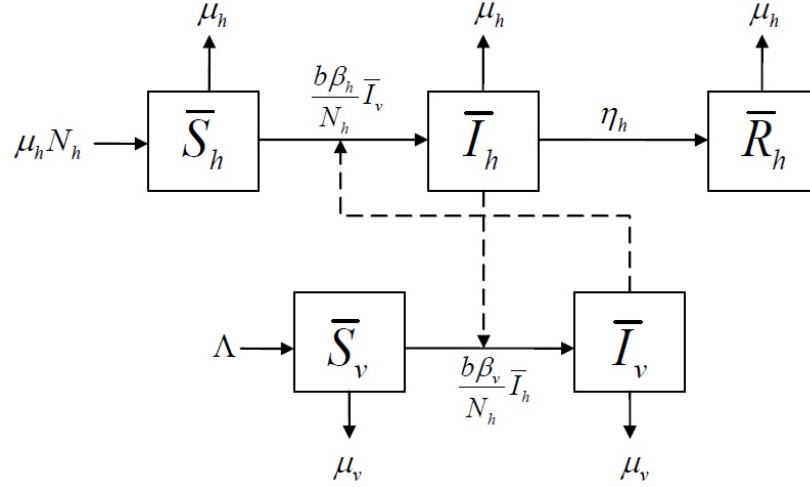


Figura 4.2 - Dinâmica de transmissão do vírus da dengue.

Portanto, usando as descrições acima, o sistema não linear de equações diferenciais ordinárias para a transmissão do vírus da dengue é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{S}'_h(t) = \mu_h(N_h - \bar{S}_h) - \frac{b\beta_h}{N_h} \bar{I}_v \bar{S}_h \\ \bar{I}'_h(t) = \frac{b\beta_h}{N_h} \bar{I}_v \bar{S}_h - (\eta_h + \mu_h) \bar{I}_h \\ \bar{R}'_h(t) = \eta_h \bar{I}_h - \mu_h \bar{R}_h \\ \bar{S}'_v(t) = \Lambda - \frac{b\beta_v}{N_h} \bar{I}_h \bar{S}_v - \mu_v \bar{S}_v \\ \bar{I}'_v(t) = \frac{b\beta_v}{N_h} \bar{I}_h \bar{S}_v - \mu_v \bar{I}_v \end{array} \right. \quad (4.8)$$

com as seguintes condições:  $N_h(t) = \bar{S}_h(t) + \bar{I}_h(t) + \bar{R}_h(t) = \bar{S}_h(0) + \bar{I}_h(0) + \bar{R}_h(0) = N_h$  e  $N_v(t) = \bar{S}_v(t) + \bar{I}_v(t)$ , em que todas as variáveis e parâmetros para o modelo são não negativos.

Na sequência, tem-se as seguintes condições iniciais do sistema (4.8):  $(N_h(0) - \bar{I}_h(0), \bar{I}_h(0), 0, mN_v(0), 0)$ , em que  $m$  é um número real positivo. Assume-se  $\bar{R}_h(0) = 0$ , pois nenhum humano é resistente à doença, e ainda,  $\bar{S}_h(0) > 0$  e  $\bar{I}_h(0) > 0$ ,

considerando que a introdução de indivíduos infectados é pequena, reproduzindo a entrada de pessoas exteriores.

De acordo com a teoria clássica de equações diferenciais ordinárias, o sistema (4.8) admite solução única que depende continuamente das condições iniciais, ou seja, cada ponto inicial passa pelo espaço invariante  $\mathbb{R}_+^5$ . Portanto, o modelo está bem definido (ou bem posto, ver Sodr  (2007)) e as solu es  $(\bar{S}_h(t), \bar{I}_h(t), \bar{R}_h(t), \bar{S}_v(t), \bar{I}_v(t))$  existem para todo  $t \geq 0$  em  $\mathbb{R}_+^5$ . Desta forma, qualquer dado inicial estabelecido para as equa es,

$$\bar{S}_h(t) + \bar{I}_h(t) + \bar{R}_h(t) = N_h(t) \quad \text{e} \quad \bar{S}_v(t) + \bar{I}_v(t) = \frac{\Lambda}{\mu_v},$$

as rela es seguintes s o satisfeitas:

$$\bar{S}'_h(t) + \bar{I}'_h(t) + \bar{R}'_h(t) = 0 \quad \text{e} \quad \bar{S}'_v(t) + \bar{I}'_v(t) = 0.$$

Sem perda de generalidade, j  que a popula o de humanos  $N_h$    constante e a popula o de vetores  $N_v \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu_v}$ , pode-se dividir os compartimentos de humanos por  $N_h$  e os compartimentos de vetores por  $\frac{\Lambda}{\mu_v}$ . Logo, trabalha-se com as seguintes propor es:

$$\bar{S}_h = \frac{S_h}{N_h}, \quad \bar{I}_h = \frac{I_h}{N_h}, \quad \bar{R}_h = \frac{R_h}{N_h}, \quad \bar{S}_v = \frac{S_v}{\Lambda/\mu_v} \quad \text{e} \quad \bar{I}_v = \frac{I_v}{\Lambda/\mu_v}.$$

Desta maneira, o sistema (4.8)   substituído, usando  $R_h(t) = 1 - S_h(t) - I_h(t)$  e  $S_v(t) = 1 - I_v(t)$ , pelo seguinte sistema:

$$\begin{cases} S'_h(t) &= \mu_h(1 - S_h) - \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} I_v S_h \\ I'_h(t) &= \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} I_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ I'_v(t) &= b\beta_v I_h(1 - I_v) - \mu_v I_v \end{cases} \quad (4.9)$$

com a regi o  $\Omega = \{(S_h, I_h, I_v) : 0 \leq S_h, 0 \leq I_h, 0 \leq S_h + I_h \leq 1, 0 \leq I_v \leq 1\}$  positivamente invariante.

### 4.3 Análise Matemática do Modelo

Nesta subseção, será investigado a existência e estabilidade dos pontos de equilíbrio para o sistema (4.9). Além disso, o número básico de reprodução ( $\mathcal{R}_0$ ) será estimado com a finalidade de estudar diferentes cenários na dinâmica de transmissão da dengue.

#### 4.3.1 Pontos de Equilíbrio e o Número Básico de Reprodução

De acordo com a Definição 2, os pontos de equilíbrio do sistema (4.9) são adquiridos se as equações diferenciais do sistema forem igualadas à zero, então:

$$\begin{cases} \mu_h(1 - S_h) - \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} I_v S_h = 0 & (4.10) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} I_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h = 0 & (4.11) \end{cases}$$

$$\begin{cases} b\beta_v I_h(1 - I_v) - \mu_v I_v = 0 & (4.12) \end{cases}$$

Da equação (4.12), tem-se a seguinte relação:

$$I_v = \frac{AI_h}{AI_h + 1} \quad \text{em que} \quad A = \frac{b\beta_v}{\mu_v}. \quad (4.13)$$

Depois disso, a relação (4.13) será substituída na equação (4.10):

$$S_h = \frac{AI_h + 1}{\left(A + \frac{b\beta_h\Lambda A}{\mu_h \mu_v N_h}\right) I_h + 1}. \quad (4.14)$$

Assim, da equação (4.11), constata-se duas possibilidades:

$$1) \quad I_h = 0 \quad \text{e} \quad 2) \quad I_h = \frac{\frac{b\beta_h\Lambda A}{\mu_h \mu_v N_h} - B}{AB \left(\frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_h \mu_v N_h}\right)} \quad \text{com} \quad B = \frac{\eta_h + \mu_h}{\mu_h}. \quad (4.15)$$

Desta forma, a primeira possibilidade de (4.15) mostra que se  $I_h = 0$ , então das equações (4.13) e (4.14) tem-se que  $I_v = 0$  e  $S_h = 1$ . Logo, o ponto de equilíbrio livre da doença é  $E_0 = (1, 0, 0)$ . Este ponto refere-se ao estado de equilíbrio das populações de humanos e vetores na ausência da infecção.

A segunda possibilidade de (4.15) será calculada posteriormente. Antes disso, fundamentado dos resultados obtidos até agora, pode-se estimar o valor do número básico de reprodução referente ao modelo (4.9).

Uma vez que o ponto de equilíbrio livre da doença existe e o modelo é bem definido, a construção da matriz de próxima geração será utilizada (descrita na subseção 4.1) para o cálculo do número básico de reprodução. O primeiro passo é identificar os compartimentos da doença no sistema (4.9). Isto posto, os dois compartimentos com indivíduos infectados pelo vírus,  $I_h$  e  $I_v$ , são representados pelo seguinte subsistema:

$$\begin{cases} I'_h(t) &= \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} I_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ I'_v(t) &= b\beta_v I_h (1 - I_v) - \mu_v I_v \end{cases} \quad (4.16)$$

O subsistema (4.16) pode ser reescrito na forma matricial:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} I_v S_h \\ b\beta_v I_h (1 - I_v) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \mu_v I_v \end{bmatrix}$$

em que a  $\mathcal{F}$  corresponde as taxas que aumentam as novas infecções e  $\mathcal{V}$  as taxas que alteram o estado (morte e recuperação) dos compartimentos de doença.

A linearização do subsistema (4.16) em torno do ponto de equilíbrio livre da doença, em que  $S_h = 1$ ,  $I_h = 0$  e  $I_v = 0$ , é dada por:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} \\ b\beta_v & 0 \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad V = \begin{bmatrix} \eta_h + \mu_h & 0 \\ 0 & \mu_v \end{bmatrix}.$$

Logo, a matriz de próxima geração é:

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v^2 N_h} \\ \frac{b\beta_v}{\eta_h + \mu_h} & 0 \end{bmatrix}.$$

Assim, o máximo autovalor em módulo da matriz  $K$  será o  $\mathcal{R}_0$  do sistema (4.9). Portanto,

$$\mathcal{R}_0 = \rho(K) = \sqrt{\frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v^2(\eta_h + \mu_h)N_h}}.$$

Na prática, a raiz quadrada do número básico de reprodução é ignorada, pois a matriz de próxima geração é bidimensional e a média geométrica dessas quantidades estabelece o número médio de infecções secundárias (Diekmann et al., 2009; Esteva & Vargas, 1998). Em vista disso,

$$\mathcal{R}_0 = \frac{b^2 \beta_h \beta_v \Lambda}{\mu_v^2 (\eta_h + \mu_h) N_h}. \quad (4.17)$$

Para a segunda possibilidade de (4.15),  $I_h \neq 0$ , acompanhado do  $\mathcal{R}_0$  obtido anteriormente, tem-se que

$$I_h^* = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{A + B\mathcal{R}_0}. \quad (4.18)$$

Da substituição de (4.18) em (4.13) e (4.14), encontra-se os seguintes valores:

$$S_h^* = \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_0} \quad \text{e} \quad I_v^* = \frac{A(\mathcal{R}_0 - 1)}{\mathcal{R}_0(A + B)}.$$

Portanto, o ponto de equilíbrio endêmico é denotado por  $E_1 = (S_h^*, I_h^*, I_v^*)$ . Para mais, esse ponto é caracterizado pela presença de infecção nas populações, pois a doença consegue permanecer no meio.

**Proposição 1.** *Se  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , o sistema (4.9) admite apenas o ponto de equilíbrio livre da doença. Caso contrário, se  $\mathcal{R}_0 > 1$ , então o ponto de equilíbrio endêmico é único no interior de  $\Omega$ .*

*Demonstração.* Primeiramente, observa-se a existência de dois casos se  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , isto é,  $\mathcal{R}_0 < 1$  e  $\mathcal{R}_0 = 1$ . Verifica-se das coordenadas do ponto de equilíbrio endêmico que  $I_h^* < 0$  e  $I_v^* < 0$  para  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Isso só não acontece quando tem-se  $A = 0$ . Mas, como todos os parâmetros de  $A$  são positivos, então  $A > 0$ . Logo, para  $A \neq 0$ , este ponto permanece fora da região  $\Omega$ .

Para o caso de  $\mathcal{R}_0 = 1$ , identifica-se no ponto de equilíbrio endêmico que  $I_h^* = 0$ ,  $I_v^* = 0$  e  $S_h^* = 1$ . Logo, faz todo sentido biológico, pois quando  $\mathcal{R}_0 = 1$ , o número de infectados é nulo ( $I_h^* = I_v^* = 0$ ), e conseqüentemente, o ponto

de equilíbrio endêmico não pode existir, então o ponto de equilíbrio livre da doença é verificado.

Considere agora o último caso, quando  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Como todos os parâmetros do modelo são positivos, tem-se que  $S_h^* > 0$ ,  $I_h^* > 0$  e  $I_v^* > 0$  no ponto de equilíbrio endêmico. Portanto, o ponto de equilíbrio endêmico é único no interior de  $\Omega$ .  $\square$

### 4.3.2 Análise de Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio

Para a análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio livre da doença ( $E_0$ ) e endêmico ( $E_1$ ) do sistema não linear (4.9), será utilizado o Método Indireto de Lyapunov que permitirá investigar a estabilidade de seu sistema linear associado.

**Proposição 2.** *Se  $\mathcal{R}_0 < 1$ , então o ponto de equilíbrio livre da doença ( $E_0$ ) é localmente assintoticamente estável.*

*Demonstração.* Inicialmente, tem-se a matriz jacobiana do sistema linearizado aplicado no ponto de equilíbrio livre da doença ( $E_0$ ) dada por:

$$Df(E_0) = \begin{bmatrix} -\mu_h & 0 & -\frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} \\ 0 & -(\eta_h + \mu_h) & \frac{b\beta_h\Lambda}{\mu_v N_h} \\ 0 & b\beta_v & -\mu_v \end{bmatrix}.$$

Os autovalores  $\lambda_i$  de  $\det(Df(E_0) - \lambda I_n) = 0$ , em que  $i = 1, \dots, n$  e  $I_n$  a matriz identidade de ordem  $n$ , são obtidos pelo seguinte polinômio característico:

$$P(\lambda) = (-\mu_h - \lambda) \left( \lambda^2 + (\eta_h + \mu_h + \mu_v)\lambda + \mu_v(\eta_h + \mu_h) - \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h} \right).$$

De imediato, consegue-se o autovalor

$$\lambda_1 = -\mu_h.$$

A seguir, outras duas raízes satisfazem o polinômio de segundo grau  $H(\lambda) = 0$ , assim

$$H(\lambda) = \lambda^2 + (\eta_h + \mu_h + \mu_v)\lambda + \mu_v(\eta_h + \mu_h) - \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h}.$$

Observe que a resolução do polinômio  $H(\lambda)$  nos concede os seguintes autovalores:

$$\lambda_2 = \frac{-(\eta_h + \mu_h + \mu_v) + \sqrt{\Delta}}{2} \quad \text{e} \quad \lambda_3 = \frac{-(\eta_h + \mu_h + \mu_v) - \sqrt{\Delta}}{2},$$

no qual

$$\Delta = (\eta_h + \mu_h + \mu_v)^2 - 4 \left[ \mu_v(\eta_h + \mu_h) - \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h} \right].$$

De modo que todos os parâmetros são não negativos e pela expressão de  $\Delta$ , sabe-se que os autovalores são distintos. De fato,

$$\begin{aligned} \Delta &= (\eta_h + \mu_h + \mu_v)^2 - 4 \left[ \mu_v(\eta_h + \mu_h) - \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h} \right] \\ &= (\eta_h + \mu_h)^2 + 2\mu_v(\eta_h + \mu_h) + \mu_v^2 - 4\mu_v(\eta_h + \mu_h) + 4\frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h} \\ &= ((\eta_h + \mu_h) - \mu_v)^2 + 4\frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h} > 0. \end{aligned}$$

Dessa forma,

1. Se  $\mu_v(\eta_h + \mu_h) - \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h} < 0$ , resulta em  $\mathcal{R}_0 > 1$ , contradizendo a hipótese. Assim, os dois autovalores são distintos e com sinais contrários. Logo, o ponto de equilíbrio livre da doença é instável e corresponde a sobrevivência de uma única espécie, o que é biologicamente inviável.
2. Se  $\mu_v(\eta_h + \mu_h) - \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda}{\mu_v N_h} > 0$ , então  $\mathcal{R}_0 < 1$ , resultando em dois autovalores distintos e negativos. Logo, o ponto de equilíbrio livre da doença é assintoticamente estável, ou seja, biologicamente a coexistência de espécies é possível.

Portanto, se  $\mathcal{R}_0 < 1$ , então os autovalores são todos negativos e o ponto de equilíbrio livre da doença é localmente assintoticamente estável.

□

**Proposição 3.** *Se  $\mathcal{R}_0 > 1$ , então o ponto de equilíbrio endêmico ( $E_1$ ) é localmente assintoticamente estável.*

*Demonstração.* Tem-se do sistema linearizado em torno do ponto equilíbrio endêmico ( $E_1$ ), a seguinte matriz jacobiana associada

$$Df(E_1) = \begin{bmatrix} -\mu_h \left( \frac{A + B\mathcal{R}_0}{A + B} \right) & 0 & -\frac{\mu_h B\mathcal{R}_0}{A} \left( \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_0} \right) \\ \mu_h B \left( \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{A + B} \right) & -\mu_h B & \frac{\mu_h B\mathcal{R}_0}{A} \left( \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_0} \right) \\ 0 & \frac{\mu_v A}{\mathcal{R}_0} \left( \frac{A + B\mathcal{R}_0}{A + B} \right) & -\mu_v \mathcal{R}_0 \left( \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_0} \right) \end{bmatrix}.$$

Na procura dos autovalores da matriz jacobiana aplicada em  $E_1$ , encontra-se o polinômio característico  $P(\lambda)$  dado por

$$P(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$$

em que

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_h \left( \frac{A + B\mathcal{R}_0}{A + B} \right) + \mu_v \mathcal{R}_0 \left( \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_0} \right) + \mu_h B, \\ a_2 &= \mu_h^2 B \left( \frac{A + B\mathcal{R}_0}{A + B} \right) + \mu_h \mu_v \mathcal{R}_0 + \frac{\mu_h \mu_v AB(\mathcal{R}_0 - 1)}{A + B\mathcal{R}_0} \quad e \\ a_3 &= \mu_h^2 \mu_v B(\mathcal{R}_0 - 1). \end{aligned}$$

Para verificar se todos os autovalores do polinômio  $P(\lambda)$  têm parte real negativa, será utilizado as condições do critério de Routh-Hurwitz (Edelstein-Keshet, 2005; Souza, 2005). Assim sendo, as condições a serem averiguadas são:

$$a_0 > 0, a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0 \text{ e } a_1 a_2 > a_0 a_3.$$

Uma vez que todos os parâmetros do modelo são não negativos,  $a_0, a_1, a_2, a_3 > 0$ , pela hipótese de  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Agora, será verificada a última condição para que  $E_1$  seja localmente assintoticamente estável. Assim,

$$\begin{aligned} a_1 a_2 &= \mu_h^3 B \left( \frac{A + B\mathcal{R}_0}{A + B} \right)^2 + \mu_h^3 B^2 \left( \frac{A + B\mathcal{R}_0}{A + B} \right) + \\ &+ \mu_h^2 \mu_v \mathcal{R}_0 \left( \frac{A + B\mathcal{R}_0}{A + B} \right) + \mu_h \mu_v^2 \mathcal{R}_0^2 \left( \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_0} \right) + \\ &+ \frac{\mu_h^2 \mu_v AB^2}{A + B\mathcal{R}_0} (\mathcal{R}_0 - 1) + \frac{\mu_h \mu_v^2 AB\mathcal{R}_0}{(A + B\mathcal{R}_0)^2} (\mathcal{R}_0 - 1) \left( \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_0} \right) + \\ &+ \frac{\mu_h^2 \mu_v AB}{A + B} (\mathcal{R}_0 - 1) + 2\mu_h^2 \mu_v B\mathcal{R}_0 > a_0 a_3 = \mu_h^2 \mu_v B(\mathcal{R}_0 - 1). \end{aligned}$$

Portanto, conclui-se que toda parte real das raízes do polinômio  $P(\lambda)$  é negativa para  $\mathcal{R}_0 > 1$ , garantindo que o ponto de equilíbrio endêmico  $E_1$  é localmente assintoticamente estável.  $\square$

Nota-se ainda que, se  $\mathcal{R}_0 > 1$  então o equilíbrio  $E_0$  que era assintoticamente estável até então, passa a ser instável, justamente pelo surgimento do ponto de equilíbrio endêmico  $E_1$ , que passará a ser assintoticamente estável em  $\Omega$ .

## 4.4 Resultados Numéricos

A simulação é um processo computacional que esboça um modelo de problema real com o propósito de compreender seu comportamento e mensurar mecanismos de controle. Muitas vezes utiliza-se somente o seu resultado numérico como suporte para averiguar seu procedimento, pois não é possível obter sua solução analítica devido à sua complexidade.

Nesta subseção, descreve-se os resultados numéricos (para validação das resoluções analíticas) por meio da simulação numérica do modelo matemático (4.9) que considera uma única região distinta, ou seja, um *patch* ou sítio.

Para reproduzir os cenários numéricos será utilizado o método clássico de Runge-Kutta de quarta ordem, implementado em linguagem C, para um passo de tempo  $dt = 0.01$ , pois os erros obtidos são menores em relação aos outros métodos, como por exemplo o método de Euler.

Será trabalhado um período de 35000 dias, ou seja, aproximadamente 96 anos, para a observação da estabilidade assintótica dos pontos de equilíbrio. Na prática, os parâmetros utilizados se modificam, pois o vírus está em evolução constante, isto é, a cada epidemia da doença ela se comporta de uma forma.

Nas simulações numéricas, será considerado inicialmente que 10% dos vetores são infectados, 70% da população humana é suscetível e aproximadamente 30% dos humanos estão infectados. Assim, tem-se as seguintes condições iniciais das variáveis de estado para o *patch*:  $S_h(0) = 0.7$ ,  $I_h(0) = 0.3$  e  $I_v(0) = 0.1$ , por isto a

doença irá ocorrer. Os valores dos parâmetros biológicos do modelo são dados em dias e extraídos do trabalho de Esteva & Vargas (1998), conforme a Tabela 4.1.

Tabela 4.1. Valores dos parâmetros biológicos do modelo para um *patch*.

Parâmetros	$\mu_h$	$\mu_v$	$\eta_h$	$b$	$\beta_h$	$\beta_v$	$\Lambda$
Valores	$4.57 \times 10^{-5}$	0.25	0.1428	0.5	0.75	1.0	$800 - 10^4$

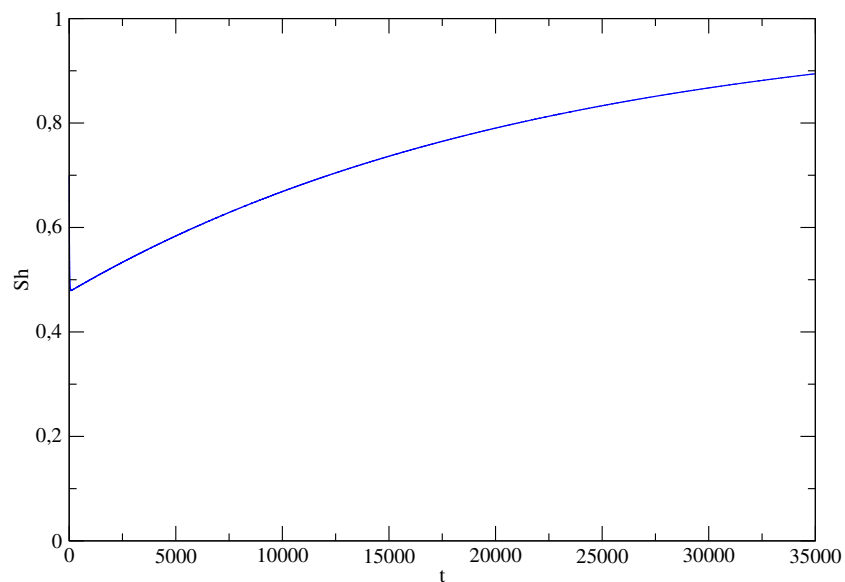


Figura 4.3 - Proporção de humanos suscetíveis. Os parâmetros da simulação são:

$$N_h = 20000, \Lambda = 800 \text{ e } \mathcal{R}_0 = 0.84.$$

As Figuras 4.3 e 4.4 representam os resultados numéricos obtidos do modelo (4.9). Observe que foi utilizado nas simulações uma taxa de recrutamento de novos vetores baixa (800) e  $\mathcal{R}_0 = 0.84 < 1$ , ou seja, a doença não consegue permanecer na população. Logo, a convergência do ponto de equilíbrio livre da doença  $E_0 = (1, 0, 0)$  é visível no decorrer do tempo.

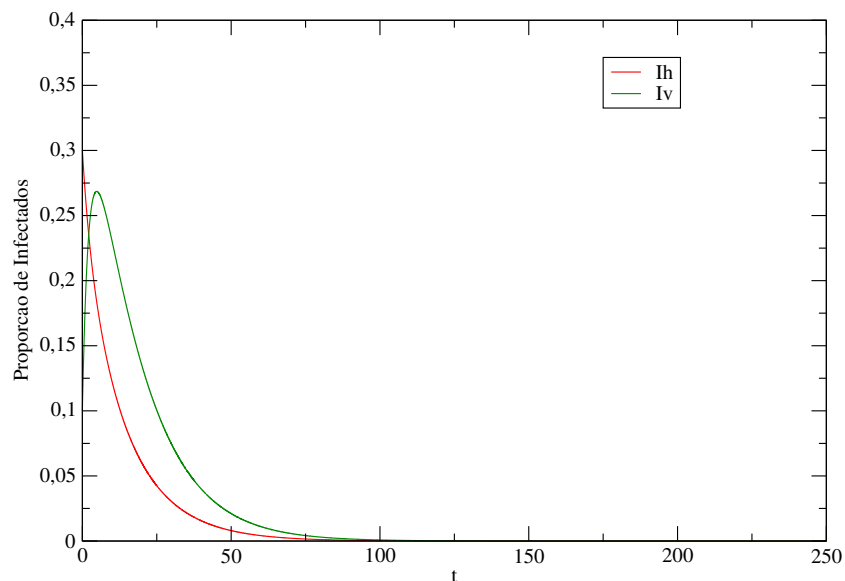


Figura 4.4 - Proporção de humanos infectados e vetores infectados. Os parâmetros da simulação são:  $N_h = 20000$ ,  $\Lambda = 800$  e  $\mathcal{R}_0 = 0.84$ .

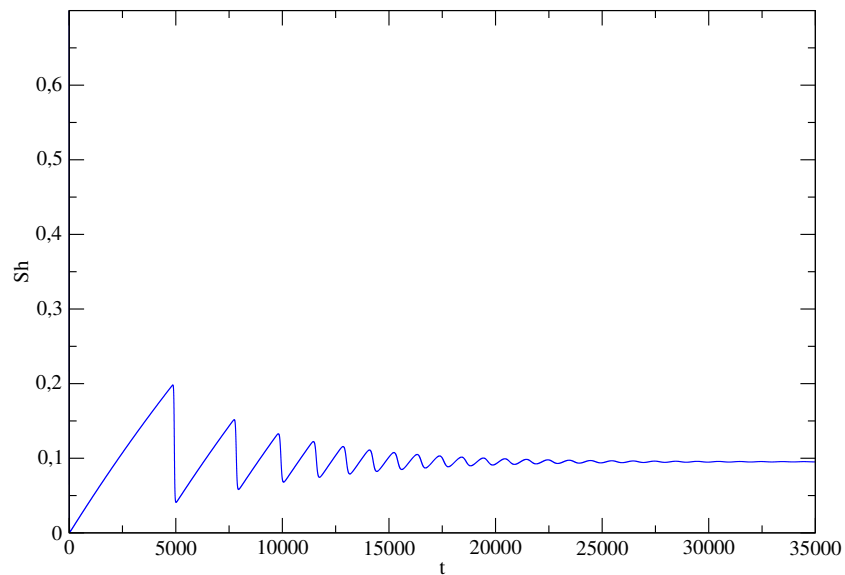


Figura 4.5 - Proporção de humanos suscetíveis. Os parâmetros da simulação são:  $N_h = 20000$ ,  $\Lambda = 10^4$  e  $\mathcal{R}_0 = 10.5$ .

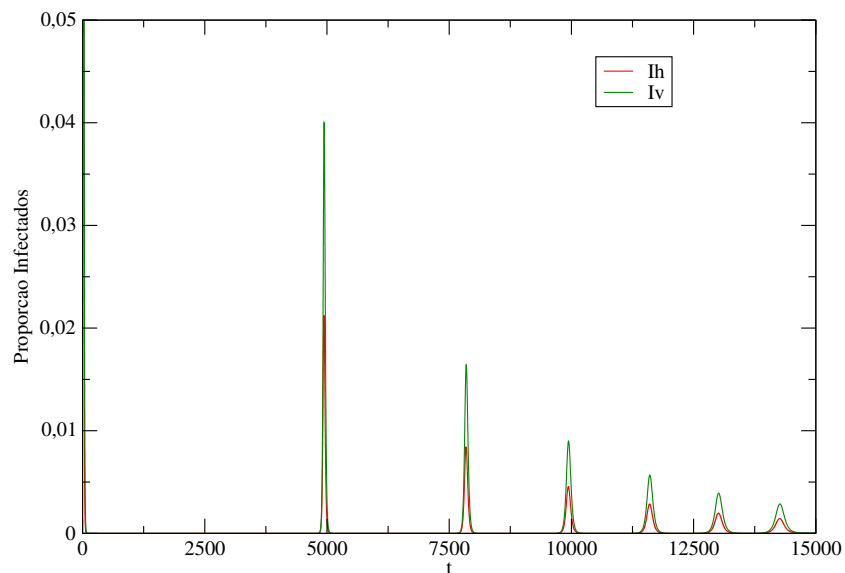


Figura 4.6 - Proporção de humanos infectados e vetores infectados. Os parâmetros da simulação são:  $N_h = 20000$ ,  $\Lambda = 10^4$  e  $\mathcal{R}_0 = 10.5$ .

Para as simulações das Figuras 4.5 e 4.6 mudou-se a taxa de recrutamento de 800 para  $10^4$ , aumentando o nível de vetores suscetíveis que podem ser infectar com a dengue. Assim, o número básico de reprodução passou a ser  $\mathcal{R}_0 = 10.5 > 1$ , ou seja, ocorrerá surtos da doença.

Os resultados numéricos exibem oscilações amortecidas, pois a população humana é constante e começa com uma epidemia, mas conforme o tempo passa esses picos reduzem-se devido ao número insuficiente de suscetíveis que podem ser infectados. Portanto, mesmo que as condições iniciais sejam diferentes, a solução numérica converge para o ponto de equilíbrio endêmico  $E_1 = (0.095, 0.0003, 0.0006)$ .

As soluções encontradas estão de acordo com Esteva & Vargas (1998). Além disso, nota-se que o número básico de reprodução tem uma influência enorme na dinâmica da doença e estabelece condições necessárias para o aparecimento de surtos epidêmicos com o passar do tempo.

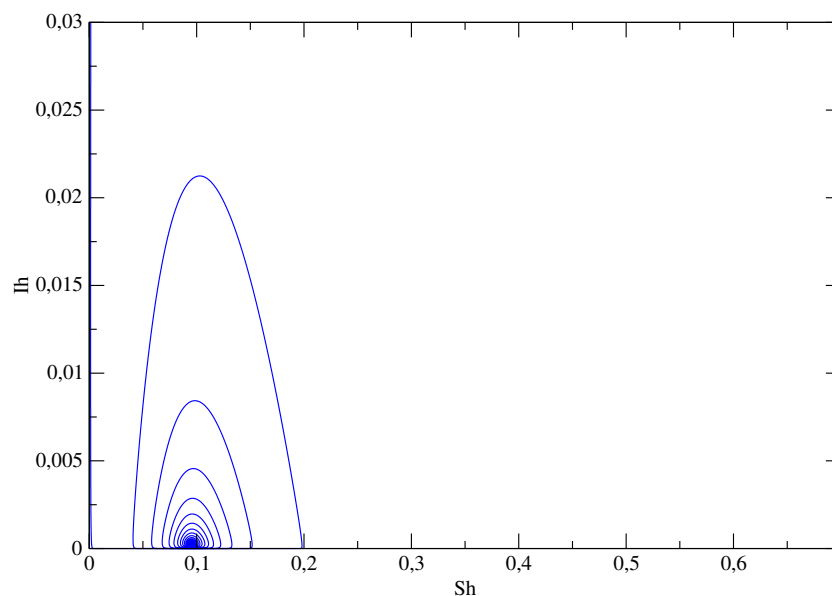


Figura 4.7 - Retrato de fase entre os humanos suscetíveis  $S_h$  e humanos infectados  $I_h$  para o equilíbrio endêmico.

A Figura 4.7 representa o retrato de fase das soluções em espiral para o equilíbrio endêmico, salientando a convergência e estabilização deste ponto.

As simulações foram implementadas em linguagem C no sistema operacional Linux Mint 17.3 Cinnamon com processador Intel Core i5 e memória de 8 GB. Usando essas configurações o tempo de resolução ficou entre 0.01 a 0.06 segundos. O software aplicado para plotagem dos gráficos foi o Xmgrace.

Na próxima seção propõe-se o modelo (4.8) estendido para um número arbitrário de *patches* conectados pela mobilidade humana. O número básico de reprodução geral para o caso de dois *patches* será calculado. Espera-se que os resultados numéricos nos conceda um olhar sobre o impacto desse limiar no desenvolvimento da dengue para vários sítios ou cidades conectadas pela migração de humanos.

## 5 MODELO MATEMÁTICO PARA *PATCHES*

A dengue é uma doença infecciosa que se alastra por todo um território devido ao contato de humanos e vetores. Uma doença pode se espalhar por uma grande área, em que esta pode ser fracionada em regiões menores e bem definidas. Por exemplo, estados são divididos em cidades.

As regiões por sua vez são ligadas pela mobilidade humana, que se faz necessária para que exista diferentes tipos de contato, tais como as relações comerciais, a procura por melhores moradias e pólos educacionais. Entretanto, com a alta migração de humanos, acontece também o transporte de doenças. Normalmente, as pessoas que realizam migrações de um lugar para outro, acabam transportando alguma infecção em seu organismo que não é de seu conhecimento.

Primeiramente, será descrito um modelo geral para  $k$  regiões ou *patches*. Pode-se supor que essas regiões são cidades, em que cada uma delas é regida por um sistema de interação entre humanos e vetores, ou seja, cada cidade possui a dinâmica de transmissão da dengue descrita na seção anterior para um único *patch* (região). Os *patches* são conectados pela migração humana. Será assumido que viagens de pessoas são rápidas e uma pessoa só pode se infectar na região de origem ou de destino.

## 5.1 Modelo Matemático Geral para $k$ *Patches*

O modelo estudado na seção anterior será ampliado para  $k$  *patches*. Todos os *patches* são conectados e apenas humanos passam de uma região para outra, chegando ao local de destino conforme a sua situação epidemiológica de origem, ou seja, um humano infectado de uma cidade  $A$ , por exemplo, migra para a cidade  $B$  e permanece no compartimento de infectados dessa cidade até sua recuperação ou morte. Admite-se a circulação para um único sorotipo do vírus e as mesmas características dadas para o modelo de um *patch*.

Para cada região  $k$  a dinâmica de transmissão da dengue é executada, como pode ser vista na Figura 5.1. Logo, os estados epidemiológicos no tempo  $t$  são: humanos suscetíveis ( $S_{hi}(t)$ ), humanos infectados ( $I_{hi}(t)$ ), humanos recuperados ( $R_{hi}(t)$ ), vetores suscetíveis ( $S_{vi}(t)$ ) e vetores infectados ( $I_{vi}(t)$ ), para  $i = 1, \dots, k$ , em que  $i$  representa uma região  $i$ .

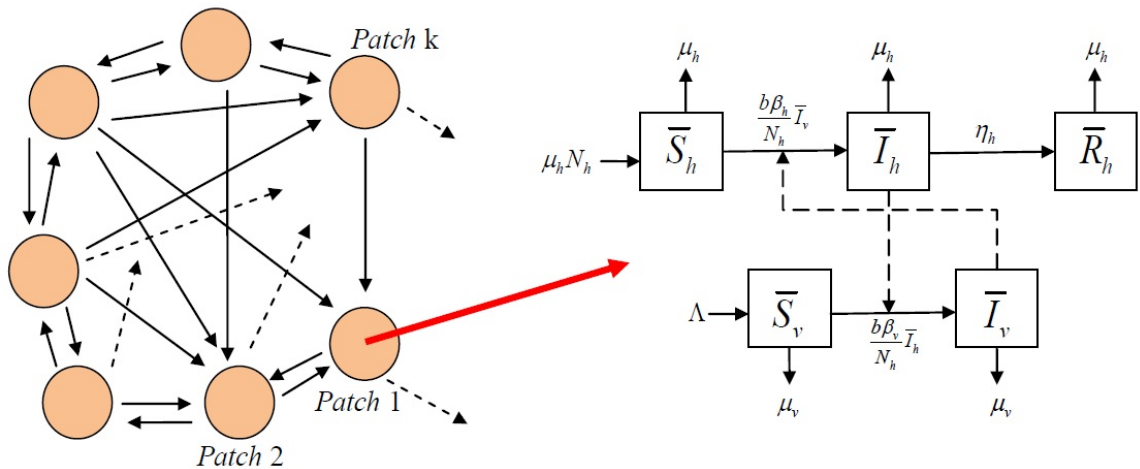


Figura 5.1 - Dinâmica de transmissão da dengue entre  $k$  *patches*.

O total da população humana em cada *patch* é constante no tempo  $t$  e denotado por  $N_{hi}(t)$ , assim  $N_{hi}(t) = S_{hi}(t) + I_{hi} + R_{hi}(t)$ . Prontamente, a população total humana  $N_h(t)$  é definida como sendo

$$N_h(t) = \sum_{i=1}^k N_{hi}(t), \quad \text{para } i = 1, \dots, k.$$

Para cada variável de estado dos humanos, uma fração  $m_{ji}^X$  sai da região  $i$  para uma região  $j$  e essas taxas são escolhidas de acordo com o movimento de cada estado, com  $X = S, I, R$ . Vale também que  $m_{ii}^X = 0$ . Portanto, o modelo que compreende a migração para  $X_{hi} \in \{S_{hi}, I_{hi}, R_{hi}\}$  é dado por

$$X'_{hi}(t) = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ij}^X X_{hj}(t) - \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ji}^X X_{hi}(t) \right). \quad (5.1)$$

Definindo  $X_h = (X_{hi}, \dots, X_{hk})^T$ , tem-se o modelo de migração (5.1) da forma vetorial,

$$X'_h(t) = \mathcal{M}^X X_h$$

em que  $\mathcal{M}^X$  é uma matriz de ordem  $k$  denominada *matriz de mobilidade* ou *migração* para cada variável de estado dos compartimentos de humanos. Dessa maneira,

$$\mathcal{M}^X = \begin{bmatrix} - \left( \sum_{\substack{j=2 \\ j \neq 1}}^k m_{j1}^X \right) & m_{12}^X & \cdots & m_{1k}^X \\ m_{21}^X & - \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq 2}}^k m_{j2}^X \right) & \cdots & m_{2k}^X \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ m_{k1}^X & m_{k2}^X & \vdots & - \left( \sum_{j=1}^{k-1} m_{jk}^X \right) \end{bmatrix}.$$

A matriz  $\mathcal{M}^X$  é uma matriz Metzler (Bowong et al., 2013), ou seja, os coeficientes fora da diagonal são não negativos. Além disso, a matriz é irredutível, pois todos os seus estados se comunicam entre si e pertencem a uma mesma classe.

A solução do modelo (5.1) existe e essa é única para todo  $t \geq 0$ , dependendo continuamente das condições iniciais do problema. Logo, o modelo é um problema bem definido. Disso, tem-se que se as soluções são bem definidas pelas condições iniciais e passam pelo espaço invariante  $X_h(0) \in \mathbb{R}_+^k$ , então  $X_h(t) \in \mathbb{R}_+^k$ .

De acordo com a teoria dos grafos (Cesar, 2007), a representação dos grafos por meio de sua matriz de adjacência ajuda na compreensão da matriz de mobilidade  $\mathcal{M}^X$ . Os grafos podem representar redes de comunicação, rede social ou mesmo deslocamento de indivíduos e populações. Então, algumas definições serão apresentadas da teoria dos grafos como um auxílio na assimilação e entendimento da matriz de mobilidade.

**Definição 5.** *Um grafo é um conjunto não vazio de vértices e denotado por  $\mathcal{G} = (\mathcal{V}, \mathcal{A})$ , em que  $\mathcal{V}$  é um número finito de vértices e  $\mathcal{A}$  um conjunto de arcos que conecta dois vértices, no qual cada arco corresponde a um par ordenado de vértices.*

**Definição 6.** *Se existe dois vértices conectados por uma aresta, os vértices do grafo são adjacentes.*

Uma boa forma de representar um grafo matematicamente é através de sua matriz de adjacência.

**Definição 7.** *Se  $k$  é o número de vértices de um grafo, então a matriz de adjacência  $M$  é uma matriz de ordem  $k$ , em que as entradas  $m_{ij}$  da matriz são representadas da seguinte forma:*

$$m_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se o vértice } i \text{ está ligado (direcionado) com o vértice } j; \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Se os grafos não são direcionados, a matriz de adjacência será simétrica e então  $m_{ij} = m_{ji}$ . A seguir, a Figura 5.2 representa um grafo ( $\mathcal{G}_0$ ) direcionado.

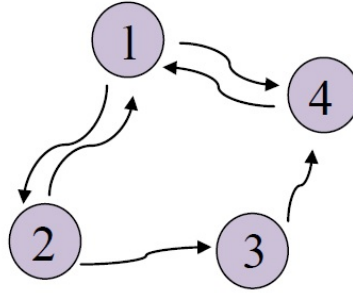


Figura 5.2 - Grafo com alguns dos seus vértices direcionados.

A matriz de adjacência que representa o grafo  $\mathcal{G}_0$  é:

$$M = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Assim, a matriz de mobilidade que melhor representa o grafo  $\mathcal{G}_0$  é dada por:

$$\mathcal{M}_{\mathcal{G}_0} = \begin{bmatrix} -m_{21} - m_{41} & m_{12} & 0 & m_{14} \\ m_{21} & -m_{12} - m_{32} & 0 & 0 \\ 0 & m_{32} & -m_{43} & 1 \\ m_{41} & 0 & m_{43} & -m_{14} \end{bmatrix}.$$

Note que a matriz de mobilidade  $\mathcal{M}_{\mathcal{G}_0}$  condiz com a matriz de adjacência da teoria dos grafos com as respectivas taxas de mobilidade. A matriz de adjacência é adquirida pela matriz de mobilidade quando obtém-se sua transposta, trocando os elementos da diagonal principal por zero e as taxas não negativas fora da diagonal por um (Bulhosa, 2016). Além disso, a matriz de mobilidade pode ser obtida pela matriz de adjacência seguindo o mesmo raciocínio.

A matriz de mobilidade será usada no modelo de  $k$  patches com o objetivo de observar o impacto da mobilidade na dispersão da dengue. Esse modelo têm os mesmos parâmetros biológicos do sistema (4.8), estudado na seção anterior.

Como a dengue é uma doença que causa desidratação, fraqueza e intensas dores pelo corpo de um ser humano, espera-se que esses humanos (infectados) estejam seguindo as recomendações necessárias para uma recuperação total dos sintomas vinculados a dengue. Em consequência disso, o parâmetro  $\gamma_i \in [0, 1]$  é acrescentado para representar a quantidade de humanos infectados que estavam no *patch*  $i$  e se movimentam para outros *patches* a uma quantidade menor com relação aos humanos suscetíveis e recuperados pela doença (Bowong et al., 2013).

Assim, o modelo ampliado para  $k$  *patches* do sistema (4.9) é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{S}'_{hi}(t) = \mu_h(N_{hi} - \bar{S}_{hi}) - \frac{b\beta_h}{N_{hi}} \bar{I}_{vi} \bar{S}_{hi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ij}^S \bar{S}_{hj} - \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ji}^S \right) \bar{S}_{hi} \\ \bar{I}'_{hi}(t) = \frac{b\beta_h}{N_h} \bar{I}_{vi} \bar{S}_{hi} - (\eta_h + \mu_h) \bar{I}_{hi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k \gamma_j m_{ij}^I \bar{I}_{hj} - \gamma_i \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ji}^I \right) \bar{I}_{hi} \\ \bar{R}'_{hi}(t) = \eta_h \bar{I}_{hi} - \mu_h \bar{R}_{hi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ij}^R \bar{R}_{hj} - \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ji}^R \right) \bar{R}_{hi} \\ \bar{S}'_{vi}(t) = \Lambda_i - \frac{b\beta_v}{N_{hi}} \bar{I}_{hi} \bar{S}_{vi} - \mu_v \bar{S}_{vi} \\ \bar{I}'_{vi}(t) = \frac{b\beta_v}{N_{hi}} \bar{I}_{hi} \bar{S}_{vi} - \mu_v \bar{I}_{vi} \end{array} \right. \quad (5.2)$$

para  $i = 1, \dots, k$  e as seguintes condições:

$$\begin{aligned} N_{hi}(t) &= \bar{S}_{hi}(t) + \bar{I}_{hi}(t) + \bar{R}_{hi}(t) = \bar{S}_{hi}(0) + \bar{I}_{hi}(0) + \bar{R}_{hi}(0) = N_{hi}, \\ N_{vi}(t) &= \bar{S}_{vi}(t) + \bar{I}_{vi}(t) \text{ e } N_v(t) = \sum_{i=1}^k N_{vi}(t), \end{aligned}$$

em que todas as variáveis e parâmetros para o modelo são não negativos. Logo, as condições iniciais do sistema (5.2) são:  $(N_{hi}(0) - \bar{I}_{hi}(0), \bar{I}_{hi}(0), 0, mN_{vi}(0), 0)$ , com  $m$  sendo um número real positivo.

Devido à população total de cada *patch*  $i$  ser constante e a população de vetores  $N_{vi} \rightarrow \frac{\Lambda_i}{\mu_v}$  para cada um dos *patches*, será utilizado em cada região as seguintes proporções:

$$\bar{S}_{hi} = \frac{S_{hi}}{N_{hi}}, \quad \bar{I}_{hi} = \frac{I_{hi}}{N_{hi}}, \quad \bar{R}_{hi} = \frac{R_{hi}}{N_{hi}}, \quad \bar{S}_{vi} = \frac{S_{vi}}{\Lambda_i/\mu_v} \quad \text{e} \quad \bar{I}_{vi} = \frac{I_v}{\Lambda_i/\mu_v}.$$

Deste modo, quando as proporções são empregadas em (5.2), adquire-se o seguinte sistema:

$$\begin{cases} S'_{hi}(t) &= \mu_h(1 - S_{hi}) - \frac{b\beta_h\Lambda_i}{\mu_v N_{hi}} I_{vi} S_{hi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ij}^S S_{hj} - \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ji}^S \right) S_{hi} \\ I'_{hi}(t) &= \frac{b\beta_h\Lambda_i}{\mu_v N_{hi}} I_{vi} S_{hi} - (\eta_h + \mu_h) I_{hi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k \gamma_j m_{ij}^I I_{hj} - \gamma_i \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k m_{ji}^I \right) I_{hi} \\ I'_{vi}(t) &= b\beta_v I_{hi}(1 - I_{vi}) - \mu_v I_{vi} \end{cases} \quad (5.3)$$

no qual  $R_{hi}(t) = 1 - S_{hi}(t) - I_{hi}(t)$  e  $S_{vi}(t) = 1 - I_{vi}(t)$ .

O modelo (5.3) está bem definido na região positivamente invariante  $\Omega = \{(S_{h1}, I_{h1}, I_{v1}, \dots, S_{hk}, I_{hk}, I_{vk}) \in \mathbb{R}_+^{3k} : 0 \leq S_{hi}, 0 \leq I_{hi}, 0 \leq S_{hi} + I_{hi} \leq 1, 0 \leq I_{vi} \leq 1, \text{ com } i = 1, \dots, k\}$ .

Seja  $S_h = (S_{h1}, \dots, S_{hk})$ ,  $I_h = (I_{h1}, \dots, I_{hk})$  e  $I_v = (I_{v1}, \dots, I_{vk})$ . Além disso, a  $diag(W)$  representa a matriz diagonal  $W$  de ordem  $k$  definido pelo vetor  $W$  e  $I_k$  é a matriz identidade de ordem  $k$ . Assim, tem-se o sistema (5.3) reescrito na forma vetorial:

$$\begin{cases} S'_h(t) &= \mu_h I_k(1 - S_h) - diag(\mu_v N_h)^{-1} diag(\Lambda) diag(b\beta_h I_v) S_h + \mathcal{M} S_h \\ I'_h(t) &= diag(\mu_v N_h)^{-1} diag(\Lambda) diag(b\beta_h I_v) S_h - (\eta_h + \mu_h) I_k I_h + \mathcal{M} \Gamma I_h \\ I'_v(t) &= diag(b\beta_v I_h)(1 - I_v) - \mu_v I_k I_v \end{cases} \quad (5.4)$$

nos quais tem-se as seguintes matrizes de mobilidade  $\mathcal{M}^S = \mathcal{M}^R = \mathcal{M}$  e  $\mathcal{M}^I = \mathcal{M} \Gamma$ , com  $\Gamma = diag(\gamma_i)$ , para  $\gamma_i \in [0, 1]$ .

**Proposição 4.** *O equilíbrio livre da doença ( $E_0$ ) sempre existe para o sistema (5.4).*

*Demonstração.* Na seção anterior, observou-se que o equilíbrio livre da doença sempre existe. Neste equilíbrio,  $I_h = 0$  e  $I_v = 0$ . Assim, tem-se do sistema (5.4) que

$$\mu_h I_k(1 - S_h) + \mathcal{M} S_h = 0 \Rightarrow (\mu_h I_k - \mathcal{M}) S_h = \mu_h I_k.$$

Logo, se  $I_h = 0 = I_v$  e pela condição inicial de que  $R_h = 0$ , basta utilizar  $S_h = 1$ . Além disso, como  $(\mu_h I_k - \mathcal{M})$  é uma matriz não singular, então o

sistema tem solução única. Portanto, temos o ponto de equilíbrio livre da doença  $E_0 = (1, 0, 0)$ .  $\square$

**Proposição 5.** *Se um patch  $i$  do sistema (5.4) está no equilíbrio livre da doença, então todos os outros patches que estão conectados neste patch também estão no equilíbrio livre da doença.*

*Demonstração.* Suponha que o patch 1 está no equilíbrio livre da doença, ou seja,  $I_{h1} = 0$  e  $I_{v1} = 0$ , assim da equação de infectados obtém-se

$$I'_{h1}(t) = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k \gamma_j m_{1j}^I I_{hj}$$

Mas, devido à movimentação de humanos infectados que vêm dos outros patches  $j$  e entram no patch 1, então os coeficientes  $m_{1j}^I \neq 0$ , implicando que  $I_{hj} = 0$ . Portanto, toda região  $j$  conectada com o patch 1 também está no equilíbrio livre da doença.

Particularmente, se a matriz de mobilidade é irredutível, acarreta que todos os patches são conectados entre si. Logo, se um patch está no equilíbrio livre da doença, então todas as outras regiões também vão estar. Portanto, o mesmo vale para o equilíbrio endêmico.

Neste caso, se a movimentação de humanos infectados é admitida em um sistema de  $k$  patches e esses estão conectados, não podemos ter a existência do equilíbrio livre da doença em um patch e o endêmico em outro patch, pois temos novos pontos de equilíbrio para cada novo sistema que surge (dependendo do número de patches aplicado).  $\square$

Para se obter o número básico de reprodução é necessário que exista um equilíbrio livre da doença. Sendo possível encontrá-lo pela prova da Proposição 4. Assim, o método de matriz de próxima geração é novamente utilizado.

A linearização do sistema (5.4) em torno do equilíbrio livre da doença, é dada por:

$$F = \begin{bmatrix} 0_{k \times k} & f_{12} \\ \text{diag}(b\beta_v) & 0_{k \times k} \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad V^{-1} = \begin{bmatrix} ((\eta_h + \mu_h)I_k - \mathcal{M}\Gamma)^{-1} & 0_{k \times k} \\ 0_{k \times k} & (\text{diag}(\mu_v))^{-1} \end{bmatrix}$$

em que  $f_{12} = \text{diag}(\mu_v)^{-1} \text{diag}(N_h)^{-1} \text{diag}(\Lambda) \text{diag}(b\beta_h) \text{diag}(S_h)$ . Logo, a matriz de próxima geração é

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0_{k \times k} & k_{12} \\ k_{21} & 0_{k \times k} \end{bmatrix}$$

nos quais,  $k_{12} = \text{diag}(\mu_v)^{-1} \text{diag}(N_h)^{-1} \text{diag}(\Lambda) \text{diag}(b\beta_h) \text{diag}(S_h) (\text{diag}(\mu_v))^{-1}$  e  $k_{21} = \text{diag}(b\beta_v) ((\eta_h + \mu_h)I_k - \mathcal{M}\Gamma)^{-1}$ . Portanto, o raio espectral da matriz  $K$  é o número básico de reprodução

$$\mathcal{R}_0 = \text{diag}(b^2\beta_h\beta_v) \text{diag}(\Lambda) \text{diag}(\mu_v)^{-2} \text{diag}(S_h) \text{diag}(N_h)^{-1} ((\eta_h + \mu_h)I_k - \mathcal{M}\Gamma)^{-1}.$$

Constata-se que o número básico de reprodução geral ( $\mathcal{R}_0$ ) para o sistema de  $k$  patches depende das taxas de mobilidade dos humanos infectados. Por isso, se  $\Gamma = 0$ , então o número básico de reprodução para cada patch  $i$  é dado por:

$$\mathcal{R}_{0i} = \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda_i S_{hi}}{\mu_v^2(\eta_h + \mu_h)N_{hi}}.$$

## 5.2 Modelo Matemático para Dois Patches

Será considerado agora um sistema para dois patches com o objetivo de encontrar o número básico de reprodução geral para esse sistema. Uma vez que na subseção anterior, adquiriu-se o número básico de reprodução geral para o modelo de  $k$  patches.

Do sistema (5.3), será obtido o modelo para duas regiões distintas:

$$\left\{ \begin{array}{l} S'_{h1}(t) = \mu_h(1 - S_{h1}) - \frac{b\beta_h\Lambda_1}{\mu_v N_{h1}} I_{v1} S_{h1} + m_{12}^S S_{h2} - m_{21}^S S_{h1} \\ I'_{h1}(t) = \frac{b\beta_h\Lambda_1}{\mu_v N_{h1}} I_{v1} S_{h1} - (\eta_h + \mu_h) I_{h1} + \gamma_2 m_{12}^I I_{h2} - \gamma_1 m_{21}^I I_{h1} \\ I'_{v1}(t) = b\beta_v I_{h1}(1 - I_{v1}) - \mu_v I_{v1} \\ S'_{h2}(t) = \mu_h(1 - S_{h2}) - \frac{b\beta_h\Lambda_2}{\mu_v N_{h2}} I_{v2} S_{h2} + m_{21}^S S_{h1} - m_{12}^S S_{h2} \\ I'_{h2}(t) = \frac{b\beta_h\Lambda_2}{\mu_v N_{h2}} I_{v2} S_{h2} - (\eta_h + \mu_h) I_{h2} + \gamma_1 m_{21}^I I_{h1} - \gamma_2 m_{12}^I I_{h2} \\ I'_{v2}(t) = b\beta_v I_{h2}(1 - I_{v2}) - \mu_v I_{v2} \end{array} \right. \quad (5.5)$$

no qual  $R_{hi}(t) = 1 - S_{hi}(t) - I_{hi}(t)$  e  $S_{vi}(t) = 1 - I_{vi}(t)$ , com  $i = 1, 2$ . As taxas de mobilidade humana entre os dois *patches* são dadas por  $m_{12}^S, m_{21}^S, m_{12}^I$  e  $m_{21}^I$ .

Observando o sistema (5.5), nota-se dois casos: taxas de mobilidade humana (I) nulas, ou seja, os *patches* são disjuntos e (II) não nulas, isto é, os *patches* são conectados por meio das taxas de mobilidade humana.

No caso (I), para cada *patch* existe um equilíbrio livre da doença  $E_0 = (1, 0, 0)$  e um endêmico  $E_1 = (S_h^*, I_h^*, I_v^*)$ , sendo  $S_h^* = \frac{A + B}{A + B\mathcal{R}_{0i}}$ ,  $I_h^* = \frac{\mathcal{R}_{0i} - 1}{A + B\mathcal{R}_{0i}}$ ,  $I_v^* = \frac{A(\mathcal{R}_{0i} - 1)}{\mathcal{R}_{0i}(A + B)}$ , com  $A = \frac{b\beta_v}{\mu_v}$ ,  $B = \frac{\eta_h + \mu_h}{\mu_h}$  e  $\mathcal{R}_{0i} = \frac{b^2\beta_h\beta_v\Lambda_i}{\mu_v^2(\eta_h + \mu_h)N_{hi}}$ , para  $i = 1, 2$ , conforme os resultados obtidos no primeiro modelo de uma região.

Agora no caso (II), as taxas de mobilidade humana são não nulas. Admitindo que  $\mathcal{R}_{01} < 1$  no primeiro *patch* e  $\mathcal{R}_{02} > 1$  no segundo, encontra-se os pontos de equilíbrio do sistema (5.5), igualando suas equações à zero. Da equação de humanos infectados do *patch* 1 é deduzido que

$$\gamma_2 m_{12}^I I_{h2} = \frac{b\beta_h\Lambda_1}{\mu_v N_{h1}} I_{v1} S_{h1} - (\eta_h + \mu_h + \gamma_1 m_{21}^I) I_{h1}.$$

Desde que  $\gamma_1 > 0$  e  $\mathcal{R}_{01} < 1$  no primeiro *patch*, então um possível ponto de equilíbrio é o livre da doença. Além disso, pela proposição 4 esse ponto sempre existe. Consequentemente,  $I_{h1} = 0$  e  $I_{v1} = 0$ . Utilizando desses fatos, tem-se que no segundo *patch*  $I_{h2} = 0$ . Agora, manipulando a equação de vetores infectados do segundo *patch*, tem-se que

$$b\beta_v I_{h2}(1 - I_{v2}) = \mu_v I_{v2}$$

obtendo  $I_{v2} = 0$ . Portanto, o resultado está de acordo com a Proposição 5, já que não é possível a existência de um equilíbrio livre da doença em um *patch* e um equilíbrio endêmico no outro.

### 5.2.1 Número Básico de Reprodução para Dois *Patches*

Conforme visto até agora, o ponto de equilíbrio livre da doença existe, logo para atingí-lo, o seguinte sistema será resolvido

$$\begin{cases} \mu_h(1 - S_{h1}) + m_{12}^S S_{h2} - m_{21}^S S_{h1} = 0 \\ \mu_h(1 - S_{h2}) + m_{21}^S S_{h1} - m_{12}^S S_{h2} = 0 \end{cases} \quad (5.6)$$

$$(5.7)$$

Da soma das duas equações, tem-se que

$$S_{h1} = 2 - S_{h2}. \quad (5.8)$$

Assim, fazendo a substituição de (5.8) em (5.7), consegue-se

$$S_{h2} = \frac{\mu_h + 2m_{21}^S}{\mu_h + m_{12}^S + m_{21}^S}. \quad (5.9)$$

Do mesmo modo, substituindo (5.9) em (5.8), obtém-se

$$S_{h1} = \frac{\mu_h + 2m_{12}^S}{\mu_h + m_{12}^S + m_{21}^S}.$$

Dessa maneira, o ponto de equilíbrio livre da doença para o sistema de dois *patches* é dado por  $E_2 = (S_{h1}, S_{h2}, 0, 0, 0, 0)$ .

Seguindo os mesmos passos das seções anteriores, para o cálculo do número básico de reprodução ordena-se os compartimentos de doença,  $I_{h1}, I_{h2}, I_{v1}$  e  $I_{v2}$ . Em conformidade com Diekmann et al. (2009) será utilizado novamente a matriz de próxima geração. A linearização em torno do ponto de equilíbrio livre da doença ( $E_2$ ) cede as matrizes  $F$  e  $V^{-1}$ ,

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{b\beta_h\Lambda_1}{\mu_v N_{h1}} S_{h1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{b\beta_h\Lambda_2}{\mu_v N_{h2}} S_{h2} \\ b\beta_v & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b\beta_v & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad V^{-1} = \begin{bmatrix} v_{11} & v_{12} & 0 & 0 \\ v_{21} & v_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\mu_v} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\mu_v} \end{bmatrix}$$

$$\text{em que } v_{11} = \frac{\eta_h + \mu_h + \gamma_2 m_{12}^I}{(\eta_h + \mu_h)L}, \quad v_{12} = \frac{\gamma_2 m_{12}^I}{(\eta_h + \mu_h)L}, \quad v_{21} = \frac{\gamma_1 m_{21}^I}{(\eta_h + \mu_h)L} \quad \text{e}$$

$$v_{22} = \frac{\eta_h + \mu_h + \gamma_1 m_{21}^I}{(\eta_h + \mu_h)L}, \quad \text{com } L = \eta_h + \mu_h + \gamma_1 m_{21}^I + \gamma_2 m_{12}^I.$$

Como o  $\mathcal{R}_0$  é dado pelo raio espectral da matriz  $K = FV^{-1}$ . Desse modo, calculando os autovalores da matriz  $K$  consegue-se o seguinte polinômio característico:

$$P(\lambda) = \lambda^4 - \frac{1}{(\eta_h + \mu_h)L} (z_2 \mathcal{R}_{01} + z_1 \mathcal{R}_{02}) \lambda^2 + \left(\frac{1}{L}\right)^2 (z_2 z_1 \mathcal{R}_{01} \mathcal{R}_{02} - \gamma_1 m_{21}^I \gamma_2 m_{12}^I \mathcal{R}_{01} \mathcal{R}_{02})$$

com  $z_1 = \eta_h + \mu_h + \gamma_1 m_{21}^I$  e  $z_2 = \eta_h + \mu_h + \gamma_2 m_{12}^I$ .

Chamando  $y = \lambda^2$ , adquire-se

$$P(y) = y^2 - \frac{1}{L} (z_1 \mathcal{R}_{02} + z_2 \mathcal{R}_{01}) y + \left(\frac{1}{L}\right)^2 (z_2 z_1 \mathcal{R}_{01} \mathcal{R}_{02} - \gamma_1 m_{21}^I \gamma_2 m_{12}^I \mathcal{R}_{01} \mathcal{R}_{02}).$$

Assim,

$$P(y) = \left( y - \frac{1}{2L} (z_1 \mathcal{R}_{02} + z_2 \mathcal{R}_{01} - \sqrt{Z(\gamma)}) \right) \left( y - \frac{1}{2L} (z_1 \mathcal{R}_{02} + z_2 \mathcal{R}_{01} + \sqrt{Z(\gamma)}) \right)$$

em que  $Z = (z_1 \mathcal{R}_{02} - z_2 \mathcal{R}_{01})^2 + 4\gamma_1 m_{21}^I \gamma_2 m_{12}^I \mathcal{R}_{01} \mathcal{R}_{02}$ .

Portanto, a seguinte fórmula analítica do  $\mathcal{R}_0$  geral para o sistema (5.5) que depende das taxas de mobilidade humana e dos números básicos de reprodução locais de cada *patch* é:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{2L} (z_1 \mathcal{R}_{02} + z_2 \mathcal{R}_{01} + \sqrt{Z}), \quad Z > 0.$$

### 5.2.2 Resultados Numéricos

Os resultados numéricos do modelo matemático (5.5) que considera dois *patches* distintos serão descritos por meio de cenários simulados. Para obter a solução numérica utilizou-se as configurações das simulações observadas na seção anterior. As representações do número básico de reprodução para o sistema de dois *patches* foram plotadas no software MATLAB. Os valores dos parâmetros biológicos são os mesmos para um período de 12500 dias.

As condições iniciais das variáveis de estado podem ser vistas na Tabela 5.1, em que o primeiro *patch* têm condições para doença e o segundo *patch* está livre da doença. Para todos os cenários, será observada a influência da mobilidade humana entre os *patches*.

Tabela 5.1. Condições iniciais para o modelo de dois *patches*.

<i>Patch</i> 1	<i>Patch</i> 2
$S_{h1}(0) = 0.7$	$S_{h2}(0) = 1$
$I_{h1}(0) = 0.3$	$I_{h2}(0) = 0$
$I_{v1}(0) = 0.1$	$I_{v2}(0) = 0$

Os resultados numéricos são obtidos a partir de três cenários simulados, de acordo com a Tabela 5.2. Note que os números básicos de reprodução e o tamanho das regiões variam de cenário para cenário.

As escolhas são diversas para a construção da matriz de mobilidade. Os resultados esperados podem variar muito de acordo com a escolha implementada, conduzindo à medidas de controle e decisões erradas. Considerando a mesma configuração de matriz usada por Bowong et al. (2013), tem-se:

$$\mathcal{M} = \begin{bmatrix} -1 & \frac{N_{h1}}{N_{h2}} \\ 1 & -\frac{N_{h1}}{N_{h2}} \end{bmatrix}$$

Tabela 5.2. Cenários das simulações numéricas para dois *patches*.

Cenários	$N_{h1}$	$\mathcal{R}_{01}$	$N_{h2}$	$\mathcal{R}_{02}$
<b>1</b>	$4 \times 10^4$	0.42	$2 \times 10^4$	0.84
<b>2</b>	$4 \times 10^4$	10.5	$2 \times 10^4$	0.42
<b>3</b>	$2 \times 10^4$	10.5	$4 \times 10^4$	0.42

**Cenário 1:** No primeiro caso,  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.8$ , ou seja, os humanos infectados se movem de uma região para outra. O impacto da mobilidade humana sobre a segunda região que de início não havia a doença são observadas nas Figuras 5.3 e 5.4. Os números básicos de reprodução são distintos, mas ambos menores que um. Assim, a doença não permanecerá nos *patches* (o que está de acordo com os resultados analíticos).

Outro resultado importante, pode ser visto na Figura 5.5. Quando a migração de humanos infectados aumenta, o número básico de reprodução geral para dois *patches* também aumenta.

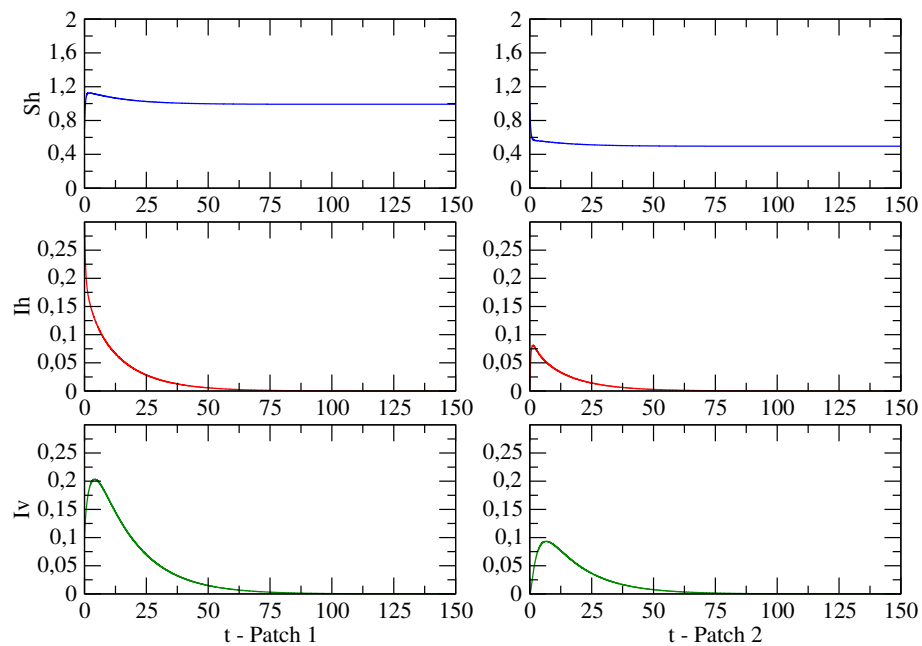


Figura 5.3 - Dinâmica para dois *patches*. Os parâmetros de simulação são:  $\Lambda_1 = \Lambda_2 = 800$  e  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.8$ .

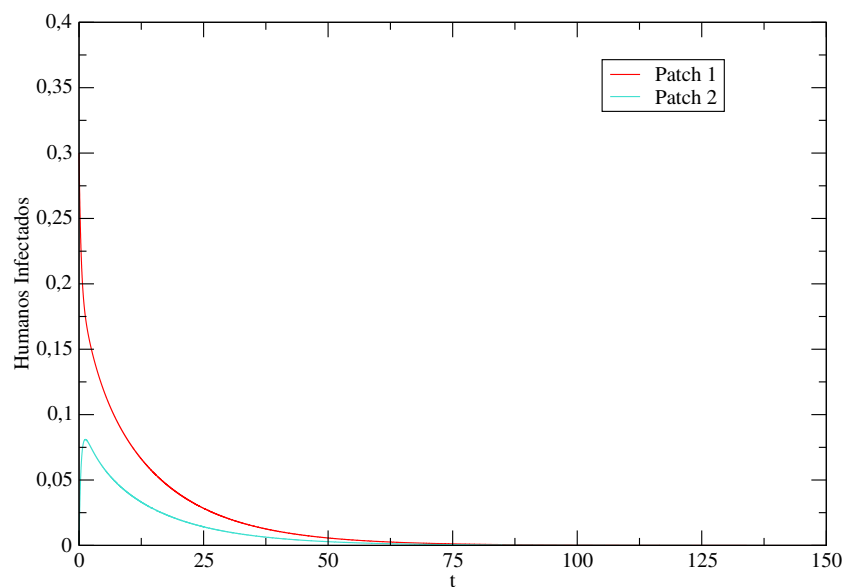


Figura 5.4 - Proporção de humanos infectados para dois *patches* no cenário 1.

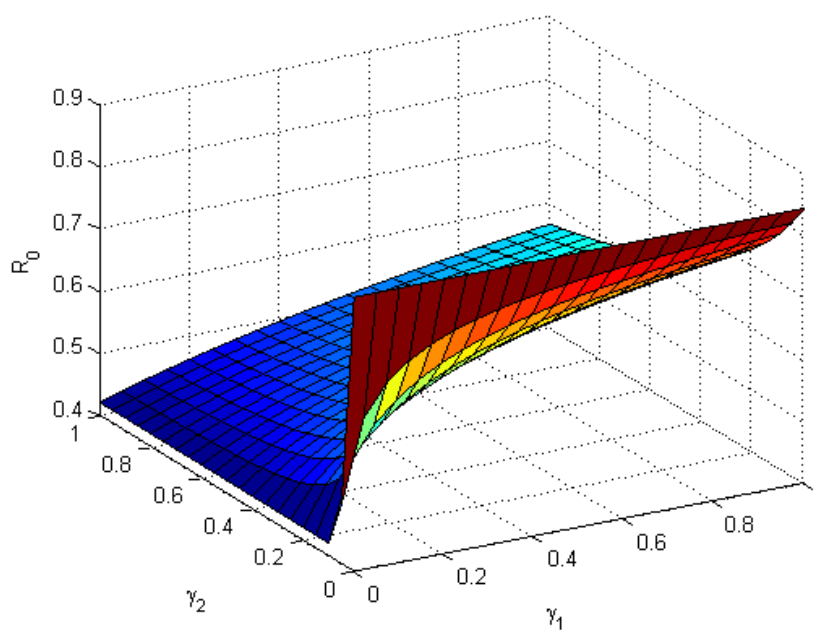


Figura 5.5 - Número básico de reprodução geral para dois *patches* em relação ao  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$  no cenário 1.

**Cenário 2:** Nesta simulação, optou-se por  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.2$ . Se  $\mathcal{R}_{01} = 10.5 > 1$ , então haverá epidemias em todas as cidades. Conforme o tempo passa, o número de pessoas infectadas do primeiro *patch* começa a cair, mas no segundo *patch* aparece um surto, isto pode ser visto na Figura 5.6. A doença fica endêmica nessa comunidade de duas regiões, isto é, aparece vários surtos até os dois *patches* se estabilizarem.

A primeira região têm uma população e número básico de reprodução maiores que a segunda região, assim quando tem-se um maior fluxo de humanos infectados do *patch* 1 passando para o *patch* 2, ocorre epidemias no decorrer do tempo.

Logo, mesmo que o número básico de reprodução geral (para o sistema de dois *patches*) decline, sempre ficará maior que 1, como mostra a Figura 5.7. Portanto, a mobilidade humana e um número básico de reprodução maior que um implica na propagação da doença nos dois *patches*.

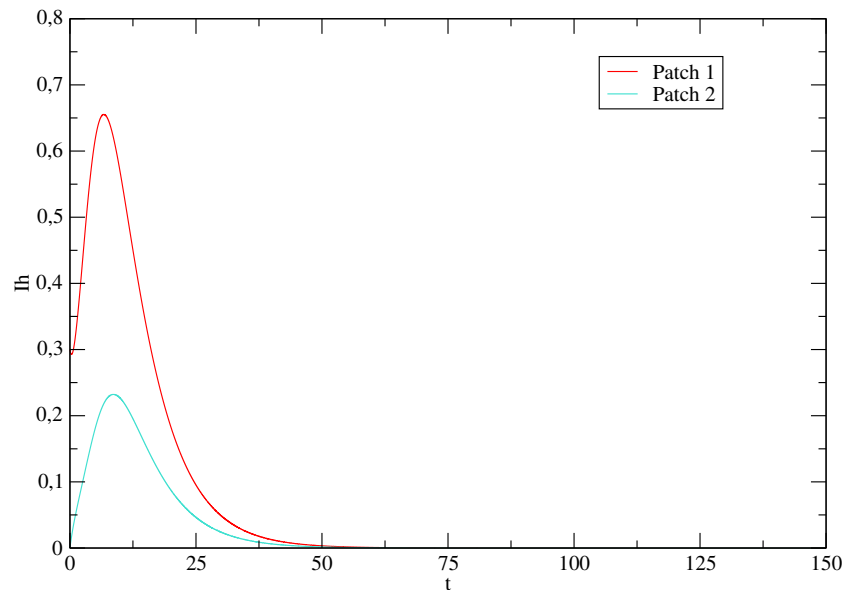


Figura 5.6 - Proporção de humanos infectados para dois *patches* no cenário 2, com  $\Lambda_1 = 20000$ ,  $\Lambda_2 = 800$  e  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.2$ .

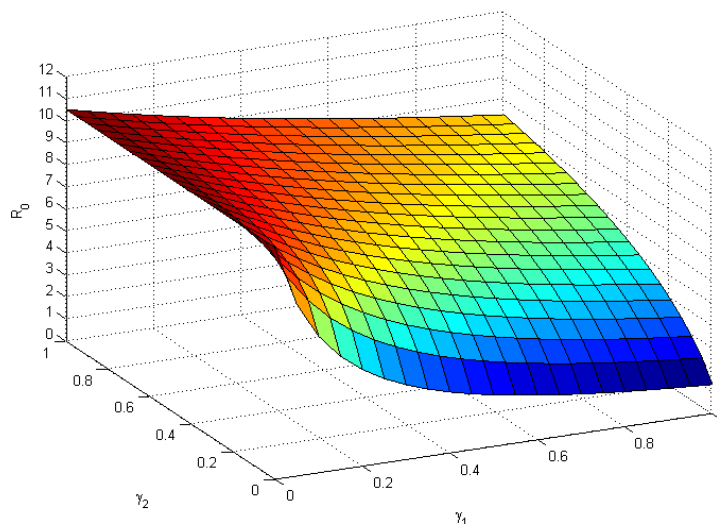


Figura 5.7 - Número básico de reprodução geral para dois *patches* em relação ao  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$  no cenário 2.

**Cenário 3:** Para os resultados numéricos do cenário 3 dados pela Figura 5.8, considera-se que o  $\mathcal{R}_{01} > 1$ ,  $\mathcal{R}_{02} < 1$  e o tamanho total da população humana da primeira região é menor com relação a segunda região. Assim, quando os humanos infectados se movimentam, o número de casos começa a diminuir no *patch* 1 e acontece surtos no *patch* 2.

Contudo, se o fluxo de humanos infectados que migram para o *patch* 2 aumenta, ou seja, quando  $\gamma_1$  aumenta, vê-se pela Figura 5.9 que a migração desses indivíduos causa um efeito favorável no número básico de reprodução geral ( $\mathcal{R}_0$ ). Isso acontece devido ao aumento das taxas de mobilidade do *patch* 1, assim a força da doença decai no *patch* 1, impactando a região seguinte.

Verifica-se na comparação das Figuras 5.7 e 5.9, que uma região com o tamanho de população grande e o número básico de reprodução local maior que do que um, ocorre a propagação da doença e ela perdura ao longo do tempo.

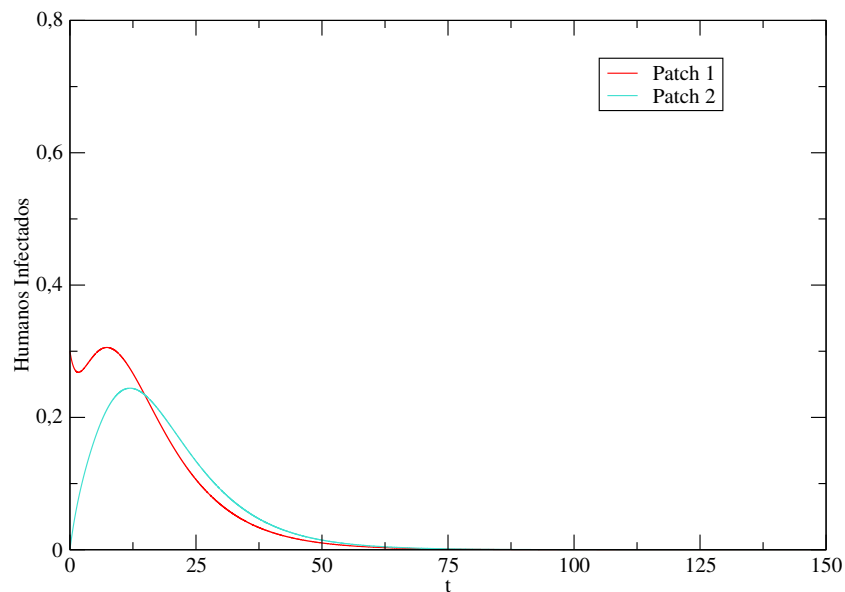


Figura 5.8 - Proporção de humanos infectados para dois *patches* no cenário 3, com  $\Lambda_1 = 20000$ ,  $\Lambda_2 = 800$  e  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.2$ .

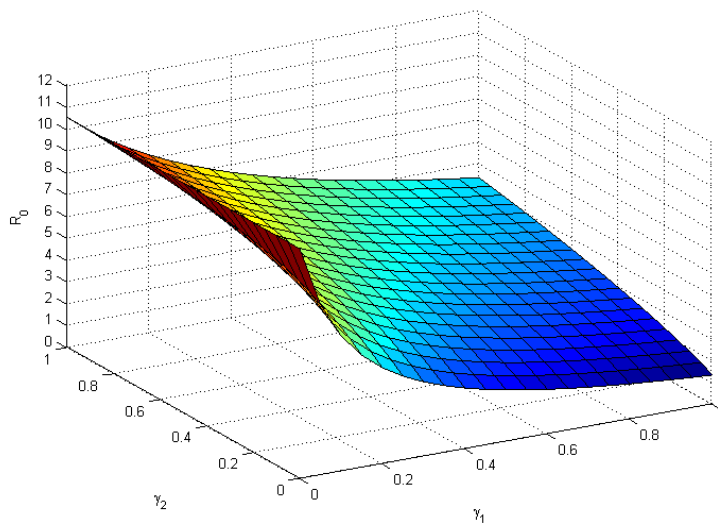


Figura 5.9 - Número básico de reprodução geral para dois *patches* em relação ao  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$  no cenário 3.

### 5.2.3 Resultados Numéricos para Dois *Patches* do Modelo Matemático de Newton e Reiter

Alguns estudos utilizam a aplicação do modelo proposto inicialmente por Newton & Reiter (1992) sem modificações (Cirino, 2003; Gerhardt, 2004). Entretanto, o presente modelo será ampliado para dois *patches*, conferindo-lhe alterações, em que este será constituído pelas equações diferenciais ordinárias não lineares que representam a fase aquática do vetor (ovos, larvas e pupas), além das populações de humanos e vetores.

As variáveis de estado do modelo no tempo  $t$  estão definidas na Tabela 5.3. Será considerado os compartimentos de humanos e vetores expostos, ou seja, são indivíduos infectados, mas que começam a transmitir o vírus depois de um certo período de tempo (período de latência).

Os parâmetros biológicos do sistema (5.10) são definidos pela Tabela 5.4 e foram extraídos de Cirino (2003) e Thomé et al. (2010). Tem-se ainda que,  $N_{hj} = S_{hj} + E_{hj} + I_{hj} + R_{hj}$ ,  $C_j > 0$  e  $\left(1 - \frac{A_j}{C_j}\right)$  representam a densidade total da população humana, a capacidade de suporte ambiental (espaços disponíveis e nutrientes) e o crescimento logístico de vetores, respectivamente, para os *patches*  $j = 1, 2$ .

As taxas de mobilidade humana entre os dois *patches* são dadas por  $a_{12}, a_{21}, b_{12}, b_{21}, c_{12}, c_{21}, d_{12}$  e  $d_{21}$ . Logo, tem-se o modelo ampliado para dois *patches*:

$$\left\{ \begin{array}{l}
A'_1 = k\phi \left(1 - \frac{A_1}{C_1}\right) (S_{v1} + E_{v1} + I_{v1}) - (\alpha + \mu_A)A_1 \\
S'_{h1} = \frac{1}{M_h}N_{h1} - c_{vh}I_{v1}\frac{S_{h1}}{N_{h1}} - \frac{1}{M_h}S_{h1} + a_{21}S_{h2} - a_{12}S_{h1} \\
E'_{h1} = c_{vh}I_{v1}\frac{S_{h1}}{N_{h1}} - \frac{1}{D_h}E_{h1} - \frac{1}{M_h}E_{h1} + b_{21}E_{h2} - b_{12}E_{h1} \\
I'_{h1} = \frac{1}{D_h}E_{h1} - \frac{1}{P_h}I_{h1} - \frac{1}{M_h}I_{h1} + c_{21}I_{h2} - c_{12}I_{h1} \\
R'_{h1} = \frac{1}{P_h}I_{h1} - \frac{1}{M_h}R_{h1} + d_{21}R_{h2} - d_{12}R_{h1} \\
S'_{v1} = \alpha A_1 - c_{hv}S_{v1}\frac{I_{h1}}{N_{h1}} - \frac{1}{M_v}S_{v1} \\
E'_{v1} = c_{hv}S_{v1}\frac{I_{h1}}{N_{h1}} - \frac{1}{D_v}E_{v1} - \frac{1}{M_v}E_{v1} \\
I'_{v1} = \frac{1}{D_v}E_{v1} - \frac{1}{M_v}I_{v1} \\
A'_2 = k\phi \left(1 - \frac{A_2}{C_2}\right) (S_{v2} + E_{v2} + I_{v2}) - (\alpha + \mu_A)A_2 \\
S'_{h2} = \frac{1}{M_h}N_{h2} - c_{vh}I_{v2}\frac{S_{h2}}{N_{h2}} - \frac{1}{M_h}S_{h2} - a_{21}S_{h2} + a_{12}S_{h1} \\
E'_{h2} = c_{vh}I_{v2}\frac{S_{h2}}{N_{h2}} - \frac{1}{D_h}E_{h2} - \frac{1}{M_h}E_{h2} - b_{21}E_{h2} + b_{12}E_{h1} \\
I'_{h2} = \frac{1}{D_h}E_{h2} - \frac{1}{P_h}I_{h2} - \frac{1}{M_h}I_{h2} - c_{21}I_{h2} + c_{12}I_{h1} \\
R'_{h2} = \frac{1}{P_h}I_{h2} - \frac{1}{M_h}R_{h2} - d_{21}R_{h2} + d_{12}R_{h1} \\
S'_{v2} = \alpha A_2 - c_{hv}S_{v2}\frac{I_{h1}}{N_{h2}} - \frac{1}{M_v}S_{v2} \\
E'_{v2} = c_{hv}S_{v2}\frac{I_{h2}}{N_{h2}} - \frac{1}{D_v}E_{v2} - \frac{1}{M_v}E_{v2} \\
I'_{v2} = \frac{1}{D_v}E_{v2} - \frac{1}{M_v}I_{v2}
\end{array} \right. \quad (5.10)$$

Tabela 5.3. Variáveis de estado do modelo de Newton & Reiter para dois *patches*.

Variável	Descrição da Variável
$A$	Fase aquática
$S_h$	Densidade de humanos suscetíveis
$E_h$	Densidade de humanos expostos
$I_h$	Densidade de humanos infectados
$R_h$	Densidade de humanos recuperados
$S_v$	Densidade de vetores suscetíveis
$E_v$	Densidade de vetores expostos
$I_v$	Densidade de vetores infectados

Tabela 5.4. Parâmetros biológicos do modelo de Newton &amp; Reiter.

Parâmetros	Descrição	Valor
$k$	Fração de ovos viáveis ( $0 < k < 1$ )	0.8
$\phi$	Taxa de oviposição intrínseca ( $0 < \phi < 1$ )	0.9
$\alpha$	Proporção de vetores que se tornam susceptíveis ao nascerem ( $0 < \alpha < 1$ )	0.5
$\mu_A$	Taxa de mortalidade da fase aquática ( $0 < \mu_A < 1$ )	0.0583
$M_h$	Período da expectativa de vida dos humanos (dias)	25000
$D_h$	Período latente intrínseco dos humanos (dias)	5
$P_h$	Período de duração da infecção (dias)	3
$M_v$	Período da expectativa de vida dos vetores (dias)	4
$D_v$	Período latente extrínseco dos vetores (dias)	10
$c_{vh}$	Taxa de transmissão da interação vetor-humano (dias <sup>-1</sup> )	0.75
$c_{hv}$	Taxa de transmissão da interação humano-vetor (dias <sup>-1</sup> )	0.375

Para as simulações numéricas realizadas em relação ao sistema (5.10), considerou-se quatro cenários, conforme mostra a Tabela 5.5.

Tabela 5.5. Cenários das simulações numéricas.

<b>Cenários</b>	<b>Mobilidade Humana</b>
<b>1</b>	-
<b>2</b>	$S_h, E_h, I_h$ e $R_h$
<b>3</b>	$S_h, E_h$ e $R_h$
<b>4</b>	$S_h, R_h$

Para se obter a solução numérica do sistema utilizou-se o método de Runge-Kutta de quarta ordem para um período de 400 – 1000 dias e passo no tempo de 0.001. As taxas de migração humana  $a_{ij}$ ,  $b_{ij}$ ,  $c_{ij}$  e  $d_{ij}$  são escolhidas aleatoriamente em  $[0, 1]$ , para todo  $i, j = 1, 2$ . A Tabela 5.6 representa as condições iniciais das variáveis de estado utilizadas para as simulações.

Tabela 5.6. Condições iniciais para as simulações.

<b><i>Patch 1</i></b>	<b><i>Patch 2</i></b>
$A_1(0) = 1000$	$A_2(0) = 100$
$S_{h1}(0) = 9950$	$S_{h2}(0) = 10^4$
$E_{h1}(0) = 0$	$E_{h2}(0) = 0$
$I_{h1}(0) = 50$	$I_{h2}(0) = 0$
$R_{h1}(0) = 0$	$R_{h2}(0) = 0$
$S_{v1}(0) = 2000$	$S_{v2}(0) = 2000$
$E_{v1}(0) = 0$	$E_{v2}(0) = 0$
$I_{v1}(0) = 0$	$I_{v2}(0) = 0$

No primeiro cenário não há mobilidade em nenhum dos compartimentos da população humana, ou seja, as taxas de movimentação humana são todas nulas. Como resultado, observou-se a ocorrência de epidemia no primeiro *patch*, devido a existência das condições para dengue. O segundo continuou livre da infecção, como era de se esperar, devido a ausência da mobilidade humana. A Figura 5.10 exibe os resultados numéricos da simulação do cenário 1.

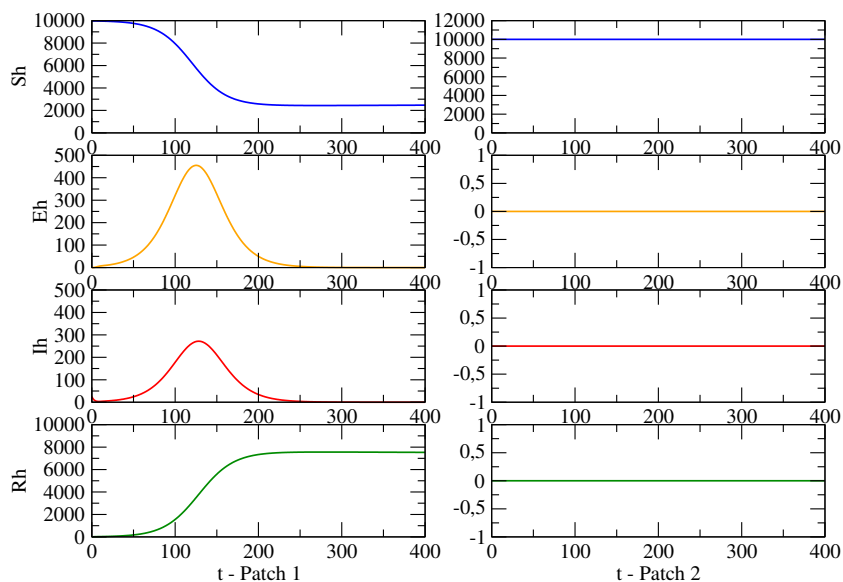


Figura 5.10 - Mobilidade nula na população de humanos.

No segundo cenário fixou-se as taxas de mobilidade em todos os compartimentos de humanos ( $S_h$ ,  $E_h$ ,  $I_h$  e  $R_h$ ). Devido ao fato da mobilidade humana ser considerada neste caso, o *patch* que não possuía condições para a dengue adquiriu uma epidemia da doença (Figura 5.11).

Para o terceiro cenário foi considerado que humanos infectados estão seguindo as recomendações necessárias para a recuperação dos sintomas da dengue, isto é, repouso absoluto. Logo, existe mobilidade humana nos demais compartimentos  $S_h$ ,  $E_h$  e  $R_h$ . Portanto, devido a migração de indivíduos expostos (pessoas que estão infectadas e depois de um período de tempo começam a transmitir a infecção), o segundo *patch* passou a apresentar a doença, como pode ser visto nos resultados numéricos exibidos na Figura 5.12.



Figura 5.11 - Efeitos da migração humana em todos os compartimentos de humanos.

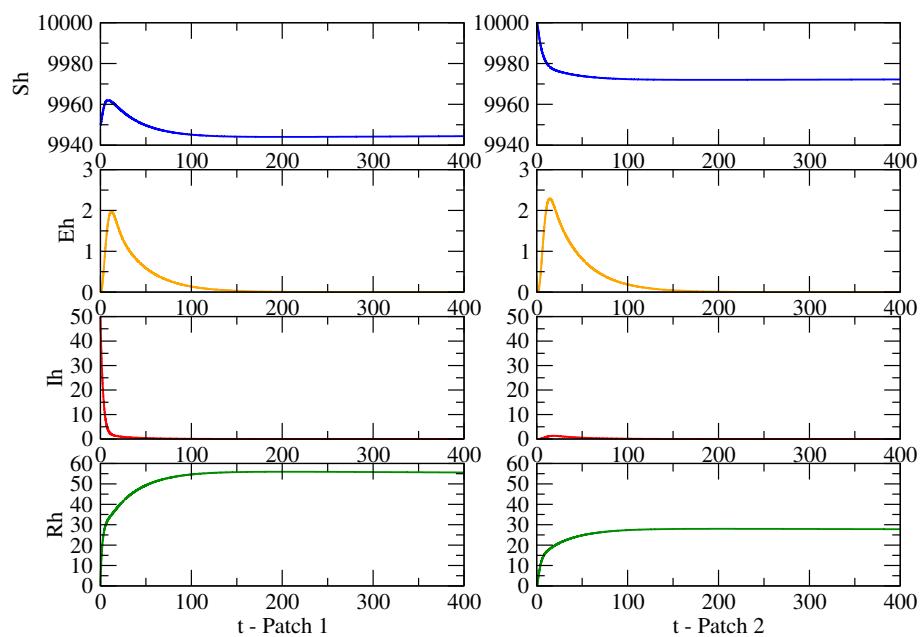


Figura 5.12 - Dinâmica populacional para dois *patches* sobre o efeito da mobilidade na subpopulação de humanos expostos.

A Figura 5.13 exibe os resultados do quarto cenário, no qual existe mobilidade nos compartimentos de humanos susceptíveis e recuperados. Como esperado, o segundo *patch* continuou sem a doença (condição inicial), pois humanos expostos e infectados não deixaram o seu *patch* atual.

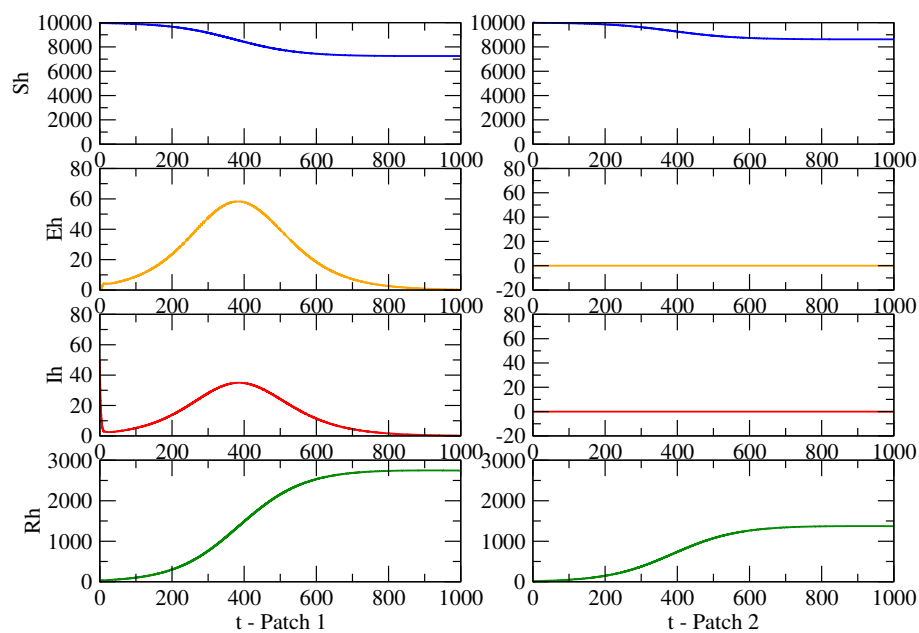


Figura 5.13 - Efeitos da mobilidade na subpopulação de humanos susceptíveis e recuperados.

As principais conclusões referentes aos modelos trabalhados para a dinâmica de transmissão da dengue em *patches* são sumarizadas na seção seguinte.

## 6 DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Simulações numéricas foram realizadas considerando casos para dois *patches*, com o intuito de mostrar o impacto da mobilidade humana na dinâmica populacional, além de analisar localmente os pontos de equilíbrio do sistema para um *patch*. Foi efetuado também, simulações para diferentes situações de  $\mathcal{R}_{0i}$ , com  $i = 1, 2$ .

No modelo de um *patch* foi encontrado condições para a estabilidade local dos pontos de equilíbrio. Essas condições dependem do número básico de reprodução obtido pela construção da matriz de próxima geração. Se  $\mathcal{R}_0 < 1$  tem-se a estabilidade assintótica local do ponto de equilíbrio livre da doença. Caso contrário, para  $\mathcal{R}_0 > 1$ , o ponto de equilíbrio endêmico é assintoticamente estável.

Para o modelo de dois *patches*, se existem condições iniciais para enfermidade e o  $\mathcal{R}_{01} > 1$  no primeiro *patch*, tem-se a ocorrência e permanência de epidemias nos *patches* durante toda a dinâmica, pois se um dos *patches* está no estado de equilíbrio endêmico, então todos os *patches* que tem acesso ao *patch* endêmico estará em estado endêmico também. Porém, se  $\mathcal{R}_{0i} < 1$ , com  $i = 1, 2$ , a doença não permanecerá nos *patches*.

As simulações numéricas realizadas para o caso de dois *patches* do modelo proposto por Newton & Reiter (1992), mostra os efeitos da mobilidade humana já esperados para o desenvolvimento da dengue no *patch* que estava inicialmente livre da doença e da importância da mobilidade de humanos expostos (indivíduos que adquiriram a infecção, mas ainda não transmitem o vírus) na disseminação da doença.

## 7 CONCLUSÕES

Neste trabalho, verificou-se a dinâmica de transmissão da dengue dos modelos propostos para um e dois *patches*. Além disso, observou-se a influência do número básico de reprodução local de cada *patch* para com o número básico de reprodução geral para o modelo de dois *patches*.

De acordo com os resultados obtidos, tem-se que a redução do número básico de reprodução local dos *patches* ajuda a diminuir o número de reprodução geral. Como a sensibilidade desse parâmetro é o tamanho total da população humana ou a taxa de recrutamento de vetores, então o mais viável é fazer o controle sobre os vetores, para que de fato o número básico de reprodução local retroceda.

Vale destacar que o desenvolvimento da dengue no *patch* que inicialmente não apresentava a doença, ocorreu devido ao impacto da mobilidade humana. Conforme essas importantes apurações, o reforço das ações de controle nas fases do ciclo dos vetores é sugerido, como forma de conter a doença e minimizar esse grande problema da saúde pública, uma vez que não é possível frear a mobilidade dos seres humanos devido suas atividades diárias.

## 8 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

As ideias e sugestões para futuros são baseados nas extensões deste trabalho, como por exemplo:

1. Examinar a dinâmica da doença em *patches* considerando diferentes formulações para a mobilidade humana.
2. Avaliar como o número de *patches* atua na disseminação da doença;
3. Encontrar o número básico de reprodução para o caso de três *patches*, achando talvez uma possível expressão de recorrência para o mesmo;
4. Acrescentar mais de um sorotipo da doença na dinâmica;
5. Aplicar medidas de controle otimizados nas fases de ciclo do vetor;
6. Adicionar a fase aquática do vetor, além disso considerar a transmissão vertical do vetor;
7. Trabalhar com dados reais sobre a doença e taxas de mobilidade humana.

## 9 LISTA DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

1. ALMEIDA, G. C.; SANTOS, F. L. P. Análise dos efeitos de transmissão vertical e mobilidade humana na propagação da dengue via simulação numérica em *patches*. **Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional**, Bauru, São Paulo, 2016.
2. ALMEIDA, G. C.; SANTOS, F. L. P. Análise do modelo matemático espaço-discreto de propagação da dengue. **Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional**, Gramado, Rio Grande do Sul, 2016.
3. ALMEIDA, G. C.; SANTOS, F. L. P. Análise dos efeitos de transmissão vertical e mobilidade humana na propagação da dengue via simulação numérica em *patches*. **Revista Eletrônica Paulista de Matemática**, Bauru, São Paulo, 2016.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. USA: Oxford University Press, 1991. 768p.

ARINO, J.; VAN DEN DRIESSCHE, P. A multi-city epidemic model. **Mathematical Population Studies, An International Journal of Mathematical Demography**, v.10, n.3, p.175 – 193, 2003.

BAILEY, N. T. J. **The Mathematical Theory of Infectious Diseases**. London: Griffin, 1975.

BARREIRA, L.; VALLS, C. **Equações Diferenciais Ordinárias: Teoria Qualitativa**. Livraria da Física, Primeira Edição, São Paulo, 2012.

BASSANEZI, R. C. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia**. São Paulo: Contexto, 2002.

BASSANEZI, R. C. **Equações diferenciais ordinárias: um curso introdutório**. São Paulo: Coleção BC&T, Textos Didáticos, UFBAC, 2011.

BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A. W.; MOYES, C. L.; DRAKE, J. M.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; SANKOH, O.; MYERS, M. F.; GEORGE, D. B.; JAENISCH, T.; WINT, G. R. W.; SIMMONS, C. P.; SCOTT, T. W.; FARRAR, J. J.; HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v.496, n.7446, p.504 – 507, 2013.

BOWONG, S.; DUMONT, Y.; TEWA, J. J. A patchy model for chikungunya-like diseases. **International Journal on Mathematical Methods and Models in Biosciences (Biomath)**, v.2, n.1, p.1 – 19, 2013.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Rio de Janeiro: LTC, Oitava Edição, 2006.

BULHOSA, L. C. Dinâmica de uma epidemia com migração de indivíduos. São Paulo, 2016. 104p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo.

CESAR, G. T. F. Grafos, Matrizes e o Teorema da Amizade. Belo Horizonte, 2007. 33p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais.

CIRINO, S. Modelo epidemiológico SEIR de transmissão do dengue em redes de populações acopladas. Porto Alegre, 2003. 73p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

CÔRTEZ, J. A. **Epidemiologia: conceitos e princípios fundamentais**. São Paulo: Livraria Varela, 1993.

DALLARI, S. G. O direito à saúde. **Revista de Saúde Pública**, v.22, n.1, p.57 – 63, 1988.

DICK, O. B.; SAN MARTÍN, J. L.; MONTOYA, R. H.; DEL DIEGO, J.; ZAMBRANO, B.; DAYAN, G. H. The history of dengue outbreaks in the Americas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.87, n.4, p.584 – 593, 2012.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.; ROBERTS, M. G. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. **Journal of the Royal Society Interface**, v.7, n.47, p.873 – 885, 2009.

DIETZ, K. **Transmission and Control of Arbovirus Diseases**. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1974. 104 - 121p.

DONALÍSIO, M. R. **O Dengue no Espaço Habitado**. São Paulo: Hucitec Funcraf, 1999. 116p.

EDELSTEIN-KESHET, L. **Mathematical Models in Biology**. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005. 586p.

EDWARDS JR., C. H.; PENNEY, D. E. **Equações Diferenciais Elementares com Problemas de Contorno**. Rio de Janeiro: Prentice Hall do Brasil, 1995. 643p.

ESTEVA, L.; VARGAS, C. Analysis of a dengue disease transmission model. **Mathematical Biosciences**, v.150, n.2, p.131 – 151, 1998.

ESTEVA, L.; YANG, H. M. Mathematical model to assess the control of *Aedes aegypti* mosquitoes by the sterile insect technique. **Mathematical Biosciences**, v.198, n.2, p.132 – 147, 2005.

ESTEVA, L.; YANG, H. M. Assessing the effects of temperature and dengue virus load on dengue transmission. **Journal of Biological Systems**, v.23, n.4, p.527 – 554, 2015.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Dengue, 2013.

GENERALI, D. T. Sincronização de metapopulações heterogêneas. Porto Alegre, 2010. 83p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

GERHARDT, M. P. Modelo de transmissão da dengue com competição larval uniforme. Porto Alegre, 2004. 112p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

HAMER, W. H. Epidemic diseases in England: the evidence of variability and of persistence of type. **Lancet**, v.167, p.569–574, 655–562, 733–739, 1906.

KERMARCK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. **Proceedings of the Royal Society of London, Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character**, v.115, n.772, p.700 – 721, 1927.

LEANDRO, D. C. Transmissão transovariana no vírus da dengue sorotipo 2 em *Aedes Aegypti* (Diptera: culicidae) e suas implicações na biologia reprodutiva do mosquito. Recife, 2015. 96p. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Zoologia, Universidade Federal de Pernambuco.

LENZI, M. F.; COURA, L. C. Prevenção da dengue: a informação em foco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, n.4, p.343 – 350, 2004.

LEVINS, R. Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. **Bulletin of the Entomological Society of America**, v.15, n.3, p.237 – 240, 1960.

LIMA, J. J. P. **Biomatemática: uma introdução para o curso de Medicina**. Portugal: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2006. 430p.

MARQUARDT, W. C. **Biology of Disease Vectors**. Burlington: Elsevier Academic Press, 2004. 785p.

MARTCHEVA, M. **An Introduction to Mathematical Epidemiology**. New York: Springer, 2015.

MASSAD, E.; MENEZES, R. X.; SILVEIRA, P. S. P.; ORTEGA, N. R. S. **Métodos Quantitativos em Medicina**. São Paulo: Manole, 2004.

MCDONALD, G. **The epidemiology and control of malaria**. London: Oxford University Press, 1957. 201p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Combate ao Aedes aegypti/Aedes albopictus - instruções para guardas, guardas-chefes e inspetores**. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, Brasília, 1987. 5v. 104p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001. 84p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento.** Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002. 20p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Curso básico de vigilância epidemiológica.** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005.

MONTEIRO, L. H. A. **Sistemas Dinâmicos.** São Paulo: Livraria da Física, 2011.

NEPOMUCENO, E. G. Dinâmica, modelagem e controle de epidemias. Belo Horizonte, 2005. Tese (Doutorado) - Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Minas Gerais.

NEWTON, E. A. C.; REITER, P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of Ultra-Low Volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.47, n.6, p.709 – 720, 1992.

NURAINI, N.; SOEWONO, E.; SIDARTO, K. A. Mathematical model of dengue disease transmission with severe DHF compartment. **Bulletin of the Malaysian Mathematical Sciences Society**, v.30, n.2, p.143 – 157, 2007.

PUANGSUN, S.; PATANARAPEELERT, K. An SIR epidemic model with gravity in patchy environment: analyses for two patches system. **KMITL Science and Technology Journal**, v.12, n.2, p.127 – 133, 2012.

ROSS, R. **The Prevention of Malaria.** London: Murray, 1911.

ROSS, R. Some a priori pathometric equations. **The British Medical Journal**, 1915.

SANCHES, R. P.; FERREIRA, C. P.; KRAENKEL, R. A. The role of immunity and seasonality in cholera epidemics. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.73, p.2916 – 2931, 2011.

SODRÉ, U. **Modelos Matemáticos**. Universidade Estadual de Londrina, 2007. 26p.

SOUZA, S. P. Critério de Hurwitz e Estabilidade de Equilíbrios. Belo Horizonte, 2005. 59p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais.

STOLERMAN, L. M.; COOMBS, D.; BOATTO, S. SIR-Network model and its application to dengue fever. **Society for Industrial and Applied Mathematics**, v.75, n.6, p.2581 – 2609, 2015.

TEURLAI, M.; HUY, R.; CAZELLES, B.; DUBOZ, R.; BAEHR, C.; VONG, S. Can human movements explain heterogeneous propagation of dengue fever in Cambodia? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.6, n.12, 2012.

THOMÉ, R. C. A.; YANG, H. M.; ESTEVA, L. Optimal Control of *Aedes aegypti* Mosquitoes by the Sterile Insect Technique and Insecticide. **Mathematical Biosciences**, v.223, n.1, p.12–23, 2010.

VAN DEN DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, J. Further notes on the basic reproduction number. In: **Mathematical Epidemiology**. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2008. p.159 - 178.

WHO. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. p.144, 2009.

WHO. World Health Organization. Dengue and severe dengue, 2016.

YANG, H. M. Epidemiologia da transmissão da dengue. **TEMA Tend. Mat. Apl. Comput.**, v.4, n.3, p.387–396, 2006.

ZAMAN, G.; LASHARI, A. A.; CHOCHAN, M. I. Dynamical features of dengue disease with saturating incidence rate. **International Journal of Pure and Applied Mathematics**, v.76, n.3, p.383 – 402, 2012.

ZEIDLER, J. D.; ACOSTA, P. O. A.; BARRÊTO, P. P.; CORDEIRO, J. S. Vírus dengue em larvas de *Aedes aegypti* e sua dinâmica de infestação, Roraima, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.42, n.6, p.986 – 991, 2008.