

DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DA DENGUE CONSIDERANDO A INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA E PRECIPITAÇÃO

Gabriela Colovati de Almeida

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Dezembro - 2021

**DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DA DENGUE CONSIDERANDO A
INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA E PRECIPITAÇÃO**

Gabriela Colovati de Almeida

Orientadora: Profa. Dra. **Helenice de Oliveira Florentino Silva**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Dezembro - 2021

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.

Dinâmica de transmissão da dengue considerando a influência da temperatura e precipitação / Gabriela Colovati de Almeida. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Helenice de Oliveira Florentino Silva
Capes: 90194000

1. Dengue. 2. Aedes. 3. Epidemiologia. 4. Aspectos ambientais. 5. Modelagem matemática.

Palavras-chave: Aedes; Epidemiologia; Estratégias de controle; Fatores ambientais; Modelagem matemática.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, ao meu pai Luiz Henrique, a minha mãe Sandra Elaine, as minhas irmãs Ana Julia e Ana Laura por serem essenciais em minha vida, por todo incentivo e amor.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, pela saúde e força, por sempre me iluminar, acolher e ajudar nos obstáculos encontrados durante toda a minha caminhada.

Agradeço aos meus amados pais, Luiz Henrique e Sandra Elaine, por todo o apoio, compreensão, paciência, incentivo, admiração e amor incondicional. As minhas queridas irmãs, Ana Julia e Ana Laura, por sempre proporcionarem as minhas alegrias diárias.

Agradeço a minha amada vó materna Laurinda por todos os seus cuidados e a toda minha família, pelo apoio, carinho e contribuição, não medindo esforços para que eu completasse mais essa etapa de minha vida. Em especial, às memórias dos meus estimados avós Alberto, Antônio e Julia.

Minha enorme gratidão a minha querida professora orientadora Dra. Helenice de Oliveira Florentino Silva por todo suporte e por todos os seus ensinamentos, incentivos, conselhos, orientações e ótimas conversas.

Meus sinceros agradecimentos ao pesquisador científico Dr. Gerson Laurindo Barbosa da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) pelo auxílio e colaboração na aquisição de informações e dados estatísticos.

Agradeço imensamente ao meu amigo Eduardo Ribeiro Pinto por toda ajuda e contribuição nas linguagens de programação, por toda companhia, amizade, alegria e empatia.

Agradeço as minhas amigas de infância e aos meus amigos cativados durante essa jornada acadêmica pela compreensão no dia a dia, grandes conversas e sorrisos maravilhosos.

Agradeço à UNESP, ao programa de Pós-Graduação em Biometria e seus funcionários pela oportunidade de realizar este trabalho e por toda colaboração para a produção desta pesquisa.

Minha gratidão e imenso reconhecimento a todos os professores que fizeram parte da minha jornada acadêmica, especialmente ao corpo docente do programa de Pós-Graduação em Biometria, pelos momentos de compreensão, acolhimento, além de ofertas das mais diversas oportunidades.

Por fim, agradeço ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, CNPq (302454/2016-0), FAPESP (2013/07375-0) e a Universidade Virtual do Estado de São Paulo (UNIVESP).

"A alma é uma borboleta...

*Há um instante em que uma voz nos
diz que chegou o momento de uma
grande metamorfose."*

Rubem Alves

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	vi
RESUMO	vii
SUMMARY	ix
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	4
3 ARBOVIROSES PREOCUPANTES	5
3.1 Arbovírus	7
3.2 A Dengue no Mundo e no Brasil: Introdução Histórica	10
3.3 Dengue: A Doença	13
3.4 O Vetor, o Vírus e a Transmissão da Dengue	16
3.5 Condições Climáticas	19
3.6 O Controle do Mosquito	22
4 MODELAGEM MATEMÁTICA	29
4.1 Modelo Matemático Dinâmico	29
4.1.1 Conceitos Preliminares do Modelo Matemático Dinâmico	30
4.1.2 Modelo Matemático Dinâmico para descrever a transmissão da dengue considerando a temperatura e a precipitação	36

	ii
4.1.3 Capacidade Suporte (C_n) envolvendo temperatura e precipitação . . .	41
4.1.4 Análise Matemática do Modelo Matemático Dinâmico	46
4.2 Modelo Matemático de Otimização	53
4.2.1 Princípio do Mínimo de Pontryagin para a resolução do Modelo (4.18)	56
4.2.2 Algoritmo Genético (AG)	59
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	64
5.1 Análise Computacional do Modelo Dinâmico (4.10)	66
5.2 Análise Computacional do Modelo de Otimização (4.18)	73
6 CONCLUSÕES	84
7 TRABALHOS FUTUROS	86
GLOSSÁRIO EM EPIDEMIOLOGIA	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
APÊNDICES	109

Lista de Figuras

Página

3.1	Dinâmica da metamorfose completa do mosquito <i>Aedes</i> . Fonte: Livro - Tratado de Infectologia (Veronesi & Focaccia, 2015).	18
4.1	Dinâmica de compartimentos que descreve a transmissão do vírus da dengue.	40
4.2	Condições climáticas e casos de dengue em 2015 - Campinas/SP.	43
4.3	Condições climáticas e casos de dengue em 2016 - Campinas/SP.	44
4.4	Condições climáticas e casos de dengue em 2017 - Campinas/SP.	44
4.5	Condições climáticas e casos de dengue em 2018 - Campinas/SP.	45
4.6	Matriz $A_{2 \times 365}$ como estrutura do indivíduo propostos para representar uma solução de controle para a dinâmica do sistema representado pelo Modelo (4.18). Em que $u_i(t)$ é o valor da variável de controle u_i no tempo t , para $i = 1, 2$ e $t = 1, 2, \dots, 365$	60
4.7	Processo de cruzamento do AG proposto.	62
4.8	Processo de mutação do AG proposto.	62
5.1	Comparação da dinâmica populacional de (a) mosquitos na fase aquática e (b) humanos infectados utilizando a capacidade suporte sem considerar a influência climática e a proposta de C_n variável sob a influência de fatores climáticos para o município de Campinas/SP - 2015.	67
5.2	Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2015 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).	68

5.3	Estimativa dos (a) controles na fase aquática (u_a) e na terrestre (u_t) do mosquito aplicados pela vigilância em saúde e a (b) comparação de humanos infectados utilizando esses controles estimados para o município de Campinas/SP - 2015.	69
5.4	Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2016 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).	71
5.5	Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2017 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).	72
5.6	Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2018 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).	73
5.7	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2015.	75
5.8	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2015.	76
5.9	Curva de convergência do AG.	77
5.10	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2016.	78
5.11	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2016.	79

5.12	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2017.	80
5.13	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2017.	81
5.14	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2018.	82
5.15	(a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2018.	83

Lista de Tabelas

	Página
5.1 Valores dos parâmetros epidemiológicos.	65
7.1 Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2015. . .	114
7.2 Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2016. . .	115
7.3 Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2017. . .	116
7.4 Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2018. . .	117

DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DA DENGUE CONSIDERANDO A INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA E PRECIPITAÇÃO

Autora: GABRIELA COLOVATI DE ALMEIDA

Orientadora: Profa. Dra. HELENICE DE OLIVEIRA FLORENTINO SILVA

RESUMO

A dengue, a chikungunya, a zika e a febre amarela tornaram-se doenças notáveis em todo o mundo por afetar milhões de pessoas. Nas últimas décadas, a incidência global dessas doenças infecciosas transmitidas por vetores, cresceu drasticamente, desafiando os programas de saúde pública no processo de tomada de decisão para o controle e fornecimento de novos métodos em resposta ao surgimento de novas infecções. O desenvolvimento e proliferação dessas enfermidades são acentuadas pelas viagens, comércio global, avanço da globalização, falta de serviços de saneamento básico e de mudanças climáticas.

Este trabalho propõe um modelo matemático de sistema de EDO's que descreve a dinâmica de propagação do vírus da dengue, disseminado por mosquitos do gênero *Aedes*, através da interação das populações de humanos e mosquitos, considerando como diferencial a influência da temperatura e a precipitação como

fatores ambientais de interesse para analisar o crescimento populacional do mosquito e, conseqüentemente, a dispersão da doença. Diante disso, propõe-se ainda, um modelo de otimização para determinar estratégias de controle ótimo para a fase aquática e terrestre do mosquito, visando minimizar a população de humanos infectados e evitar novos surtos desta doença. Simulações computacionais para os modelos propostos foram realizadas, considerando diferentes cenários, a fim de mostrar a aplicabilidade da metodologia proposta. Os resultados numéricos mostraram que considerar condições climáticas na capacidade suporte na fase aquática do mosquito pode melhorar potencialmente o modelo matemático como ferramenta para descrever o problema real de transmissão do vírus da dengue.

Palavras-chave: Modelagem matemática. Epidemiologia. *Aedes*. Fatores ambientais. Estratégias de controle.

DENGUE TRANSMISSION DYNAMICS CONSIDERING THE INFLUENCE OF TEMPERATURE AND PRECIPITATION

Author: GABRIELA COLOVATI DE ALMEIDA

Adviser: Profa. Dra. HELENICE DE OLIVEIRA FLORENTINO SILVA

SUMMARY

Dengue, chikungunya, zika and yellow fever became notable diseases all over the world for affecting millions of people. In the last few decades, the global incidence of these vector-borne infectious diseases has grown dramatically, challenging public health programs in the decision making programs for the control and supply of new methods responding to the onset of new infections. The development and spread of these diseases are accentuated by trips, global commerce, globalization advances, lack of basic water treatment and climatic changes. This work proposes a mathematical model of an EDO's system that describes the spread dynamics of the spread of the dengue virus, disseminated by mosquitoes of the genus *Aedes*, through the interaction of human and mosquito populations, considering the influence of temperature and precipitation as differential factors of interest to analyze the mosquito populational growth and, consequently, the disease spread. Therefore,

an optimization model is proposed to determine optimal control strategies for the aquatic and terrestrial phase of the mosquito, aiming to minimize the population of infected humans and avoid new outbreaks of this disease. Computer simulations for the proposed models were carried out, considering different scenarios, in order to present the proposed methodology applicability. Numerical results showed that considering climatic conditions in the carrying capacity in the aquatic phase of the mosquito can potentially improve the mathematical model as a tool to describe the real problem of transport.

Keywords: Mathematical modeling. Epidemiology. *Aedes*. Environmental factors. Control Strategies.

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses formam um grupo diversificado de doenças que são transmissíveis aos seres humanos e outros animais através de artrópodes hematófagos, prevalecendo em países que apresentam condições tropicais e subtropicais. Os arbovírus que causam a dengue, zika, chikungunya e febre amarela têm desafiado as políticas públicas de saúde por afetar bilhões de pessoas, principalmente as populações mais pobres que não dispõem de saneamento básico adequado (Lequime & Lambrechts, 2014).

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda causada por um arbovírus e transmitida para os seres humanos através de picadas dos mosquitos fêmeas, principalmente da espécie *Aedes aegypti*. A enfermidade não tem tratamento exclusivo, podendo manifestar-se clinicamente de modo clássico ou grave — quando se apresenta na forma hemorrágica. Existem quatro sorotipos distintos do vírus que resultam na infecção, conferindo imunidade permanente para cada sorotipo específico (Veronesi & Focaccia, 2015).

O número de novos casos de infecções por dengue cresceu drasticamente nas últimas décadas, tornando a doença viral transmitida por artropódes mais relevante que atinge os seres humanos em todo o mundo. A dengue está difundida por todos os territórios de climas tropicais e subtropicais, ocorrendo basicamente em áreas urbanas. O aumento da disseminação do vírus da dengue é impulsionado pela globalização, rápido crescimento populacional, urbanização não planejada, falta de controles eficazes para a população de mosquitos, mudanças climáticas, entre outros (WHO, 2020b).

Os fatores abióticos, como temperatura e precipitação, influenciam significativamente no desenvolvimento da população de mosquitos e no ciclo de transmissão do vírus, contribuindo para o aumento da incidência de dengue. A identificação e a compreensão do papel das variáveis ambientais que afetam a dinâmica de transmissão do vírus são fundamentais para projetar e prever novas epidemias (Rocklöv & Dubrow, 2020).

Muitos modelos matemáticos têm sido utilizados para modelar características epidemiológicas ou fatores associados ao contágio, que atuam sobre a dinâmica de transmissão do vírus da dengue, buscando explicar o comportamento e evolução da doença nas populações, para assim pressupor as melhores intervenções, estratégias de combate ao vetor e prevenção sobre a arbovirose (Esteva & Yang, 2015; Hii et al., 2012).

Nesta pesquisa, propõe-se um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias para descrever a evolução de transmissão do vírus da dengue entre as populações de humanos e vetores, empregando a temperatura e a precipitação como condições ambientais que auxiliam na observação do comportamento e disseminação da doença. O modelo não considerou nenhum tipo de controle sobre a população de mosquitos, mas ações de vigilância e controle de vetores são constantemente empregadas pelos municípios brasileiros, então foi inserido a aplicação de um controle na fase aquática e um na fase terrestre do mosquito para estender o modelo para um problema de otimização, no qual é proposto estratégias de controle ótimo para minimizar a dengue.

O trabalho está estruturado em capítulos. O objetivo desta pesquisa está apresentado no segundo capítulo. Em seguida, no capítulo três, encontram-se descritos os principais problemas das arboviroses mais preocupantes atualmente no mundo, com destaque para o grande crescimento na incidência global de dengue. Ainda nesse capítulo, estão relatados um pouco da trajetória histórica do vírus da dengue ao longo dos anos no mundo e no Brasil, as principais características e fatores epidemiológicos do vírus, vetor hospedeiro e transmissão da doença.

No quarto capítulo, propõe-se um modelo matemático dinâmico que utiliza a temperatura ambiental e precipitação como fatores climáticos de importância para descrever a disseminação do vírus da dengue. Além disso, nesse mesmo capítulo, o modelo de otimização proposto é abordado, visando sugerir estratégias de controle ótimo na fase aquática e terrestre da população de mosquitos para minimizar o número de infecções por dengue.

As discussões e os resultados numéricos das análises computacionais do modelo dinâmico e para o modelo de otimização são apresentados no capítulo cinco. E, por fim, as conclusões deste trabalho e as recomendações para os trabalhos futuros são apontadas, respectivamente, nos capítulos seis e sete.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é propor um modelo matemático para descrever a dinâmica populacional do mosquito *Aedes* e a propagação do vírus da dengue, considerando a interação entre as populações de humanos e mosquitos, utilizando a influência da temperatura ambiental e precipitação no crescimento populacional do mosquito e incidência dessa doença.

Neste contexto, tendo em vista o modelo de disseminação da doença, é proposto ainda um problema de otimização dinâmico que visa controlar, de maneira ótima a dengue. O problema de otimização objetiva determinar estratégias de controle ótimo diferenciadas ou mais efetivas a serem aplicadas para conter essa enfermidade que causa milhões de novas infecções a cada ano, considerando a aplicação de controle na fase aquática e terrestre do mosquito para minimizar a população de mosquitos e humanos infectados, ponderando ao mesmo tempo a redução do uso da quantidade de controle, devido as consequências com os impactos ambientais e econômicos.

3 ARBOVIROSES PREOCUPANTES

A saúde é um direito essencial de todo ser humano, no qual esse procura aplicar ações para melhores condições de vida e de seu próprio bem-estar. Em 1948, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu em sua Constituição a definição de saúde, como um princípio básico para a felicidade, segurança e para tornar as relações mais agradáveis para todos os povos: “Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade” (WHO, 1948, 2020a).

Uma ferramenta muito importante que descreve e visa melhorar a saúde das populações, utilizada de várias formas através de ações coletivas, é a Epidemiologia (WHO, 1948). De acordo com Bonita et al. (2010) e Martcheva (2015), a etimologia da palavra *Epidemiologia* é grega, composta pelos termos *epi*, que significa “sobre”, *demos*, que significa “pessoas” e *logos*, que significa “estudo”. O objetivo da Epidemiologia é melhorar a saúde das populações, sobretudo de grupos mais vulneráveis.

Segundo Porta (2014), a Epidemiologia é um ramo da Medicina que estuda a ocorrência, distribuição e determinantes (fatores geofísicos, biológicos, sociais, culturais, econômicos e políticos que influenciam a saúde) de eventos, estados e processos referentes à saúde de populações específicas, em que esses incluam surtos, doenças, distúrbios, causas de óbitos, comportamentos, processos ambientais e socioeconômicos, ações e o uso de programas preventivos de serviços sociais e da saúde, auxiliando assim, sua aplicação para a intervenção, controle e prevenção nos principais problemas de saúde.

O desenvolvimento do papel da Epidemiologia a partir do estudo de

surtos de doenças transmissíveis, juntamente com a descrição de características gerais da distribuição de uma doença, e ainda, a explicação sobre o ciclo de vida dos vetores e reservatórios de animais, têm colaborado para o aumento de melhores estratégias de controle e prevenção de epidemias. De acordo com Luz et al. (2003), outro mecanismo que ajuda na intervenção e práticas de controle de doenças, além da Epidemiologia, é a Modelagem Matemática na dinâmica de doenças.

Em 1760, Daniel Bernoulli apresentou e investigou um modelo matemático para avaliar um método usado antigamente para evitar a varíola, chamado de variolação. Esse modelo proposto por Daniel, publicado mais tarde no ano de 1766, foi apontado como o primeiro em Epidemiologia, composto apenas por duas equações, uma para a população de suscetíveis à doença e a outra equação para a população total, em um instante de tempo (Monteiro, 2011).

Muitos anos depois, Hamer (1906) foi revolucionário dentro da Matemática e da Epidemiologia, postulando que a progressão de uma doença depende do produto entre a densidade de indivíduos suscetíveis e de indivíduos infectados, conhecido como “*lei de ação das massas*”. Nessa época, Hamer propôs e estudou um modelo discreto no tempo para explicar a recorrência de epidemias de sarampo — podendo ser esse o primeiro modelo matemático que utilizou a lei de ação das massas (Anderson & May, 1991; Ayres, 2002; Hethcote, 2000).

No ano de 1897, Ronald Ross tornou-se um importante pesquisador na área médica e epidemiológica, descobrindo que a malária era transmitida por mosquitos, ajudando a iniciar métodos para combater essa doença (Ross, 1897). Além disso, Ross (1911) foi um dos primeiros pesquisadores a formular um modelo matemático compartimental para descrever a transmissão de uma doença infecciosa, como aconteceu com a malária.

Kermarck & McKendrick (1927) desenvolveram o famoso modelo epidemiológico SIR (Suscetíveis - Infectados - Recuperados) e estabeleceram um valor crítico para que um surto epidêmico aconteça, a partir da densidade populacional de indivíduos suscetíveis. Conforme os anos foram passando, outros modelos ma-

temáticos para descrever a transmissão de doenças infecciosas foram desenvolvidos e apresentados na literatura por Dietz et al. (1974), Bailey (1975), Castillo-Chavez (1989), Newton & Reiter (1992), Yang & Ferreira (2008), Vynnycky & White (2010), Martcheva (2015) e muitos outros.

A modelagem matemática de problemas na área epidemiológica tem sido muito estudada na atualidade, pois as doenças infecciosas apresentam um complexo processo de disseminação e aumento das taxas de mortalidade em todo mundo, desafiando os programas de saúde a apresentarem orientações e medidas de controle sobre essas enfermidades que afetam a população humana (Martcheva, 2015).

Para a formulação de um modelo matemático, é necessário conhecimentos preliminares sobre o problema real que será expresso em formato de ferramentas e linguagens matemáticas (Bassanezi, 2002). Dessa maneira, com o propósito de representar o comportamento de doenças infecciosas para pressupor novos surtos e ajudar em melhores ações preventivas, é fundamental compreender as características epidemiológicas da doença transmissível em questão, podendo então transformar o cenário biológico real em um problema matemático (Almeida, 2017; Martcheva, 2015). Por todos esses aspectos, os principais conceitos e peculiaridades do estudo deste trabalho estão descritos nas subseções abaixo.

3.1 Arbovírus

As doenças infecciosas são causadas por microrganismos que são chamados de patógenos, ou seja, esses agentes patogênicos ou agentes infecciosos, tais como vírus, bactérias, fungos, protozoários ou helmintos (vermes parasitários), são capazes de provocar processos infecciosos em seus hospedeiros, devido ao desenvolvimento e multiplicação desses agentes, sempre que esteja em condições socioambientais favoráveis (Anderson & May, 1991).

As doenças transmissíveis emergentes são aquelas causadas por patógenos que começaram a circular recentemente por áreas geográficas que nunca apontaram registros de casos. Ou ainda, são doenças conhecidas que inicialmente

infectavam outros animais e começaram a circular entre os seres humanos, em virtude das alterações de características padrões ou meios de transmissão do agente infeccioso, como foi o caso do vírus zika, apenas restrito em primatas, ocorrendo esporadicamente em humanos até o ano de 2007, quando passou a ser emergente devido a epidemia na Micronésia (Brasil, 2010; Faye et al., 2014).

As infecções reemergentes são doenças que estavam contidas por algum motivo e ressurgiram como um grande problema de saúde pública, mas que são conhecidas a bastante tempo e que houve crescimento no número de casos, ou mesmo, que passaram a causar novos sintomas, como é o caso da dengue. O vetor transmissor dessa arbovirose foi erradicado em vários países do continente americano nas décadas de 50 e 60, mas por mudanças ambientais e climáticas, falhas da vigilância de saúde pública, a grande urbanização das cidades, inclusive a domesticação do mosquito, contribuíram para o retorno do vetor na década de 70 e para introdução de novos sorotipos da doença (Brasil, 2010).

Os arbovírus estão se espalhando quase que de maneira incontrolável no mundo todo, incluindo ainda, a adaptação de novos tipos de arbovírus e a emergência de novas arboviroses, causando surtos importantes, tornando assim, as doenças arbovirais ameaças preocupantes ao bem-estar dos seres humanos, e consequentemente, aos seus âmbitos sociais (Brady & Hay, 2020; Rust, 2012).

As doenças arbovirais são causadas por arbovírus, ou seja, um grupo heterogêneo de vírus ecologicamente bem definido, que possui características comuns epidemiologicamente. A palavra *arbovírus* é formada dos termos em inglês *arthropod-borne* junto da palavra vírus e foi introduzida no ano de 1942 para representar um grupo específico de vírus que eram causadores de encefalites (WHO, 1967).

Geograficamente, as arboviroses apresentam uma extensa distribuição e prevalecem ao longo dos trópicos que cortam o globo terrestre, visto que, essas regiões apresentam características e condições climáticas mais favoráveis para o contínuo desenvolvimento dessas doenças. Os arbovírus são transmitidos em natureza, principalmente da transmissão horizontal entre hospedeiros vertebrados sus-

cetíveis por meio de artrópodes hematófagos (vetores invertebrados que se alimentam de sangue), ou ainda, por intermédio da transmissão vertical, no qual o vírus passa a ser transmitido de um vetor fêmea infectada para seus ovos, podendo ocorrer de duas formas, via transovariana ou via transovo (Lequime & Lambrechts, 2014; Woodring et al., 2005).

Sabe-se que, 535 vírus foram registrados e classificados de acordo com suas propriedades físico-químicas, no qual a maioria desses vírus pertencem às famílias Bunyaviridae, Flaviviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae e Togaviridae. As arboviroses apresentam variedades em suas manifestações clínicas, podendo ser caracterizadas por formas benignas, que são quadros de natureza febril, acompanhados muitas vezes por manifestações cutâneas, ou por formas graves, em que essas são conhecidas como manifestações hemorrágicas ou neurológicas (Veronesi & Focaccia, 2015).

A dengue, a chikungunya, o vírus zika, a encefalite japonesa, a febre do Nilo Ocidental e a febre amarela são exemplos de doenças arbovirais que estão entre as mais preocupantes atualmente, intensificando o número de pesquisas sobre essas enfermidades, dado que as mudanças climáticas podem favorecer o crescimento populacional de vetores e ajudar na conservação de reservatórios no ciclo de transmissão do arbovírus (Mayer et al., 2017; Rust, 2012).

A dengue apresenta uma taxa baixa de mortalidade, mas por outro lado atinge um grande número de pessoas em todas as faixas etárias, colaborando para a perda de anos saudáveis em razão da doença, no qual é analisada pela estimativa de carga geral de doenças *Disability-Adjusted Life Year* (DALY) – número de anos de vida perdidos devido a problemas de saúde, incapacidade ou morte precoce. Entre os anos de 2007 e 2017, a dengue foi a única doença infecciosa global transmitida por meio de vetores, no qual houve aumento da taxa DALY, representando a explosiva expansão da doença desde a década de 1950 (Araújo et al., 2017; Rocklöv & Dubrow, 2020).

Nas últimas décadas, a incidência do vírus da dengue cresceu drastica-

mente. Estima-se que 100 milhões de novas infecções sintomáticas e 300 milhões de infecções assintomáticas por dengue ocorram mundialmente todo ano, transformando essa doença em uma das maiores ameaças para a saúde pública mundial (Bhatt et al., 2013; WHO, 2019).

Ao longo dos anos, a contínua expansão da dengue foi impulsionada pela introdução e/ou circulação de um ou mais sorotipos do vírus, o crescente número de infecções na forma grave, aumento da urbanização, o progresso da globalização e estratégias ineficazes no controle da população de mosquitos (Rocklöv & Dubrow, 2020).

3.2 A Dengue no Mundo e no Brasil: Introdução Histórica

Os registros mais antigos sobre descrições e relatos de enfermidades compatíveis com a dengue foram encontrados em uma antiga enciclopédia chinesa editada em 610 d.C. Estima-se que em 1600, o vetor transmissor da dengue começou a ser introduzido nas Américas, através do crescimento da indústria naval e do comércio de escravos. Mais adiante, consta-se que surtos de uma doença febril no oeste da Índia Francesa, em 1635, e no Panamá, em 1699, podem ter sido relatos de dengue (Barreto & Teixeira, 2008; Guzman et al., 2016).

Embora há a suspeita de que as epidemias por dengue já estavam acontecendo durante vários séculos, o primeiro documento bem detalhado sobre a dengue foi em 1780, realizado por Benjamin Rush, enquanto acontecia um surto na Filadélfia, Estados Unidos. A palavra dengue é originária da África Oriental, devido epidemias que já haviam ocorrido antes de 1823 (Gubler, 2006; Veronesi & Focaccia, 2015).

Em 1881, Carlos Juan Finlay apresentou uma teoria de que o agente transmissor da febre amarela era o mosquito *Aedes aegypti*. Com a suspeita de que a dengue também era transmitida através de mosquitos, Bancroft descobriu em 1906, que o vetor que disseminava a dengue era o mesmo vetor da febre amarela (Braga & Valle, 2007; Gubler, 2006).

Entre os anos de 1846 e 1853, houve relatos de epidemias de dengue no Brasil, sucedidas em São Paulo, Rio de Janeiro e Salvador. Mas, o primeiro relato científico oficial sobre epidemias de dengue no Brasil, aconteceu somente em 1916, na cidade de São Paulo. Existem informações de que a doença acometeu um grande número de pessoas, sem confirmação laboratorial, desde 1923 na cidade de Niterói, Rio de Janeiro (Cordeiro, 2008; Brasil, 2001).

A chegada da Segunda Guerra Mundial favoreceu a circulação de vários sorotipos, tornando a dengue uma das principais causas de morte entre soldados japoneses e norte-americanos em uma mesma área geográfica, propiciando ainda o aparecimento da dengue em seus estados clínicos mais graves (Barreto & Teixeira, 2008).

A Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) foi reconhecida pela primeira vez na década de 1950, descrita por hemorragias graves e/ou choques, durante epidemias nas Filipinas e Tailândia. Após a Segunda Guerra Mundial, houve campanhas para o controle da febre amarela urbana no continente americano, estruturada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), possibilitando a eliminação do *Aedes aegypti*, e conseqüentemente, a disseminação da dengue até 1976 (Murray et al., 2013).

No Brasil, as condições socioambientais, a urbanização acelerada, a adaptação e expansão do mosquito *Aedes aegypti*, possibilitaram a reintrodução do vetor em 1976. Já em 1981, Cuba enfrentou uma epidemia de FHD, a primeira descrita nas Américas. A confirmação laboratorial de uma epidemia por dengue no Brasil, aconteceu em 1982, na capital de Roraima, considerando a grande expansão na América Central e no Caribe, no qual foram isolados os sorotipos DENV-1 e DENV-4 (Brasil, 2001; Veronesi & Focaccia, 2015).

Em 1986, houve a introdução do sorotipo DENV-1 no estado do Rio de Janeiro, e no ano de 1990, a situação se agravou com a inserção do sorotipo DENV-2 e os primeiros casos do quadro de febre hemorrágica. Então, o estado do Rio de Janeiro passou a desempenhar um papel importante no final do ano de

2000, por ser o primeiro estado do Brasil a registrar a circulação simultânea de três sorotipos (DENV-1, DENV-2 e DENV-3), resultando na dissipação do vírus pelo país (Cordeiro, 2008; Lenzi & Coura, 2004).

A inclusão do sorotipo DENV-3 no Brasil, contribuiu para a epidemia de 2002, em que foram notificados aproximadamente 800 mil casos de dengue, junto de 270 casos de forma grave e 150 óbitos, correspondendo próximo de 80% do total de ocorrências da doença no continente americano. O sorotipo DENV-4 foi detectado na capital do Amazonas, devido um estudo realizado entre os anos de 2005 a 2007 (Barreto & Teixeira, 2008; Veronesi & Focaccia, 2015).

No ano de 2008, as notificações por dengue ultrapassaram mais de 1,2 milhão nas Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. Na França e Croácia, a dengue foi reportada pela primeira vez em 2010, além de casos importados em outros três países europeus (WHO, 2019). Já em 2013, pesquisas sugeriram que 96 milhões de infecções por dengue ocorriam anualmente em todo o mundo, muito mais que a estimativa da Organização Mundial da Saúde para o ano de 2012 (Bhatt et al., 2013).

Atualmente, a dengue tornou-se endêmica em mais de 100 países, afetando em grande proporção as Américas, contra apenas nove países que haviam enfrentado epidemias graves antes do ano de 1970. Grandes surtos de dengue foram identificados em 2016 e as regiões das Américas relataram 2,38 milhões de casos, no qual o Brasil teve uma parcela de um pouco mais de 1,5 milhão desses casos, o que foi três vezes maior do que no ano de 2014 (WHO, 2019).

Nos anos de 2017 e 2018, houve declínios consideráveis no número de casos nas Américas, inclusive nos casos graves de dengue. Ainda não se sabe com precisão, mas um fator que pode ser considerado como um dos motivos na queda dos registros de casos, é o surto do vírus zika em 2016. Ainda assim, em 2019, relatou-se globalmente o maior número de casos por dengue, mesmo com a diminuição na quantidade de casos computados em anos anteriores. Além disso, o Afeganistão registrou a transmissão pelo vírus pela primeira vez (WHO, 2019).

A identificação do aumento das notificações da doença mostra que as epidemias de dengue apresentam um padrão temporal de três a cinco anos nas Américas, determinadas por condições socioambientais, a circulação de diferentes sorotipos e a presença constante da população de vetores. Em 2020, a dengue continua atingindo várias nações, com a informação de crescimento no número de casos em países como o Brasil, Equador, Índia, Indonésia, Nepal, Sudão e Tailândia (Dick et al., 2012; Vega, 2019; WHO, 2020b).

Todos os surtos de dengue despertam uma grande responsabilidade e trazem um enorme ônus para as populações afetadas, prejudicando a economia dos países e atingindo os padrões de saúde. Por essas razões, em 2012, a dengue foi classificada como a enfermidade viral transmitida por mosquitos mais importante no mundo (WHO, 2012b).

As infecções por dengue geram custos diretos e indiretos, resultando em uma estimativa de 8,9 bilhões de dólares com custos globais anuais. Dessa maneira, muitas iniciativas internacionais encontram-se em andamento, com o objetivo de reduzir custos econômicos, mortalidade e morbidade, por meio de pesquisas, identificação e gerenciamento de casos, preparação para novos surtos, vigilância integral, controle da população de vetores e implementação de vacinas (Guzman et al., 2016).

3.3 Dengue: A Doença

A dengue é uma arbovirose que pertence a família Flaviviridae do gênero *Flavivirus*, possuindo quatro sorotipos distintos do vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e transmitida ao ser humano através de picadas das fêmeas infectadas dos mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, e em menor número, pelo *Aedes albopictus*. A proliferação da dengue acontece principalmente em áreas urbanas de territórios de climas tropicais e subtropicais, no qual milhões de pessoas estão sob risco de transmissão (Institute of Medicine, 2008).

Após um período de incubação nos seres humanos de 2 a 8 dias, as manifestações clínicas são classificadas conforme os sintomas se apresentam e a gra-

vidade dos mesmos, nos seguintes grupos: 1) infecções assintomáticas, isto é, seres humanos que possuem a infecção, mas não manifestam nenhum tipo de sintoma; 2) a Febre da Dengue (FD), subdividida em quadros de febre indiferenciada; 3) a Dengue Clássica (DC), com manifestações clássicas da dengue e 4) a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), sendo o quadro clínico mais grave, classificada em quatro graus conforme sua gravidade, considerando que os graus III e IV são identificados como Síndrome do Choque da Dengue (SCD), por serem a forma mais crítica que a doença pode atingir (Brasil, 2005; Veronesi & Focaccia, 2015; WHO, 2009).

As infecções por dengue são caracterizadas por cefaleias intensas, febre alta, fraqueza, falta de apetite, náuseas, vômitos, mialgia, dores nas articulações e vermelhidão pelo corpo. Já nas formas mais graves da doença, o quadro se intensifica seguido de dores abdominais intensas, agitação ou letargia, hemorragias espontâneas (sangramentos das mucosas), derrames serosos, rápida diminuição da pressão diferencial e na contagem de plaquetas (Gubler, 1998; Simmons et al., 2012).

A maioria dos novos casos de dengue são de indivíduos que não apresentam qualquer tipo de manifestação clínica, ou seja, casos que não atrapalham a rotina diária das pessoas e não são identificadas pelo sistema de saúde pública. Mundialmente, as infecções subclínicas (quadros infecciosos assintomáticos) chegam a ser três quartos a mais sobre a estimativa total do número de novas infecções por dengue a cada ano, variando de uma epidemia para outra (Duong et al., 2015).

Mesmo que o número de assintomáticos seja mais frequente que o de sintomáticos, o papel dessas infecções subclínicas ainda precisa ser esclarecido através de pesquisas, como por exemplo: quais são as contribuições na disseminação e transmissão do vírus para os mosquitos, quais sorotipos causam mais infecções desse tipo e se esses casos possuem níveis de viremia suficientes para o contágio (Carrington & Simmons, 2014; Chastel, 2012; Ly et al., 2019).

No entanto, o número grande de casos assintomáticos pode ser um possível reservatório de infecção, causando altas influências econômicas, visto que, é trabalhoso medir a qualidade de vida, enumerar as avaliações de saúde das pessoas e

indicar a quantidade necessária de vacinas para evitar novas infecções. Dificultando ainda, os esclarecimentos sobre a dinâmica do vírus da dengue, as previsões de novos surtos, as possibilidades eficazes dos programas de controle sobre a população de vetores e nos processos válidos de vacinação (Bhatt et al., 2013).

Em áreas endêmicas de dengue, os indivíduos correm o risco de contrair múltiplas infecções, devido a circulação de vários sorotipos do vírus. Assim, o ser humano é capaz de ficar infectado por qualquer um dos quatro sorotipos, produzindo em sua fase de recuperação a imunidade sorotipo-específica, ou seja, durante toda a sua vida a imunidade é permanente para cada um dos sorotipos infectantes. A infecção do paciente pode evoluir para o quadro de FHD, mas quando o indivíduo é infectado mais de uma vez, por um sorotipo diferente, as chances ficam ainda maiores para o desenvolvimento de qualquer forma grave (Guzman et al., 2013).

As taxas de mortalidade da enfermidade em sua forma hemorrágica são reduzidas expressivamente quando há uma identificação precoce e manejo clínico minucioso de enfermos portadores do vírus da dengue, mas não existe um tratamento particular para a dengue, apenas modos de atenuar os sintomas dos pacientes com um tratamento adequado, por meio do uso de antitérmicos e analgésicos, além de hidratação e repouso (Veronesi & Focaccia, 2015; WHO, 2019).

Um grande avanço para o controle e prevenção da doença seria uma vacina, já que, atualmente, a principal medida de prevenção está no combate da população de vetores, através do controle mecânico mediante educação populacional (retirada de reservatórios de água limpa, eliminando os possíveis criadouros dos mosquitos), do controle químico (aplicação de inseticidas) e da Técnica do Inseto Estéril (TIE) (Benelli, 2015; Rouquayrol & Silva, 2013).

Desde a década de 1930, já existia pesquisas por uma vacina eficaz contra dengue, ganhando força quando houve a propagação da mesma pelas ilhas do Pacífico, durante a Segunda Guerra Mundial (Silva, 2012). A primeira vacina tetravalente da dengue, a Dengvaxia (CYD-TDV) do laboratório Sanofi-Aventis, foi registrada em dezembro de 2015, no México. A vacina é recomendada para indivíduos

de 9 a 45 anos de áreas endêmicas, apresentando efetividade em pessoas já infectadas pela dengue. Entretanto, os resultados preliminares dos testes apontaram que existe uma possibilidade maior para o desenvolvimento de dengue grave em pessoas que nunca foram infectadas por qualquer um dos sorotipos e recebem a dose da vacina (WHO, 2019).

3.4 O Vetor, o Vírus e a Transmissão da Dengue

Os vetores hospedeiros (mosquitos do gênero *Aedes*) são reservatórios animais do vírus da dengue, tornando mais difícil o controle e a erradicação dessa arbovirose, pois mesmo existindo uma prevenção de sua transmissão, o patógeno continua circulando entre os animais, e conseqüentemente, transmite novamente para os humanos (Kuno et al., 2017).

Existem outros fatores que permitem a amplificação e difusão da doença, que estão relacionados com a rápida urbanização humana, recursos socioeconômicos limitados, o aumento da densidade populacional, a grande mobilidade humana que possibilita o contato com novos hospedeiros suscetíveis, além de fatores climáticos e meteorológicos que ajudam na multiplicação e sobrevivência da população dos vetores (Murray et al., 2013).

As características do vírus da dengue são semelhantes ao vírus da febre amarela, não apenas na parte biológica, mas também na parte histórica (Anderson & May, 1991; Gubler, 2006). A transmissão do vírus da dengue ocorre devido a interação de seres humanos, vetores que carregam e transmitem o patógeno, o vírus e fatores ambientais favoráveis para o desenvolvimento e disseminação do vírus (Guzman & Harris, 2015).

O vírus da dengue é transmitido para os mosquitos fêmeas do *Aedes aegypti* por meio de picadas em humanos que estão transportando o arbovírus. Depois de se alimentar do sangue humano infectado, o mosquito passa então a ser infectante por um período de incubação extrínseco¹, com duração em média de 8 a

¹Em um vetor, é o período entre a entrada do agente infeccioso e a capacidade de transmissão

12 dias. As condições ambientais influenciam nesse período, e após esse tempo, os mosquitos fêmeas passam a transmitir o vírus para os humanos suscetíveis, através de sondagens e sucessivas refeições, gerando assim, o ciclo de transmissão. É importante deixar claro que, os vetores nada sofrem com a infecção, permanecendo contaminados pelo vírus pelo resto dos dias de sua existência (WHO, 2009).

Outros vetores do gênero *Aedes*, também podem ser transmissores da doença, como é o caso do *Aedes albopictus*, mas que atuam de forma secundária. Hoje em dia, *Aedes aegypti* é um vetor limitado as baixas temperaturas ambientais e altitudes elevadas, mas é muito bem adaptado nas regiões tropicais e subtropicais, conhecido ainda, por ser cosmopolita (Veronesi & Focaccia, 2015).

Os mosquitos, tanto machos, quanto fêmeas, se alimentam de carboidratos extraídos dos vegetais (seiva das plantas), mas as fêmeas necessitam de se alimentarem do sangue de animais vertebrados após o acasalamento com o macho, geralmente durante o dia (primeiras horas da manhã e da noite), dando preferência acentuada para o sangue humano, pois o repasto sanguíneo fornece proteínas no processo de maturação dos ovos, além de torná-los viáveis para eclodir. Conforme a Figura 3.1, o ciclo de vida e a metamorfose completa do mosquito inclui quatro fases: ovo, larva (quatro estádios larvários), pupa e mosquito adulto (Brasil, 2001).

Depois do acasalamento, a fêmea escolhe recipientes com água limpa, que servem de criadouros para a oviposição. Os ovos são postos milímetros acima da linha da água, fixando-se nas paredes dos depósitos desses criadouros. Em boas condições de umidade e temperatura, o desenvolvimento embrionário estará completo em 48 horas. Além disso, os ovos permanecem viáveis por um bom tempo, pois são resistentes a longos períodos de dessecação, que podem ser prolongados por mais de um ano (Veronesi & Focaccia, 2015).

Os ovos têm aproximadamente 1 mm de comprimento e eclodem quando entram em contato com a água, mesmo depois de algum tempo de dessecação, gerando larvas que se movimentam rapidamente. A resistência e o tamanho do patógeno desse vetor para um novo hospedeiro.

dos ovos são grandes problemas para erradicação do *Aedes*, permitindo o transporte desses ovos em viagens de longas distâncias, até mesmo para lugares que não possuem sinais da doença (Guerrant et al., 2011).

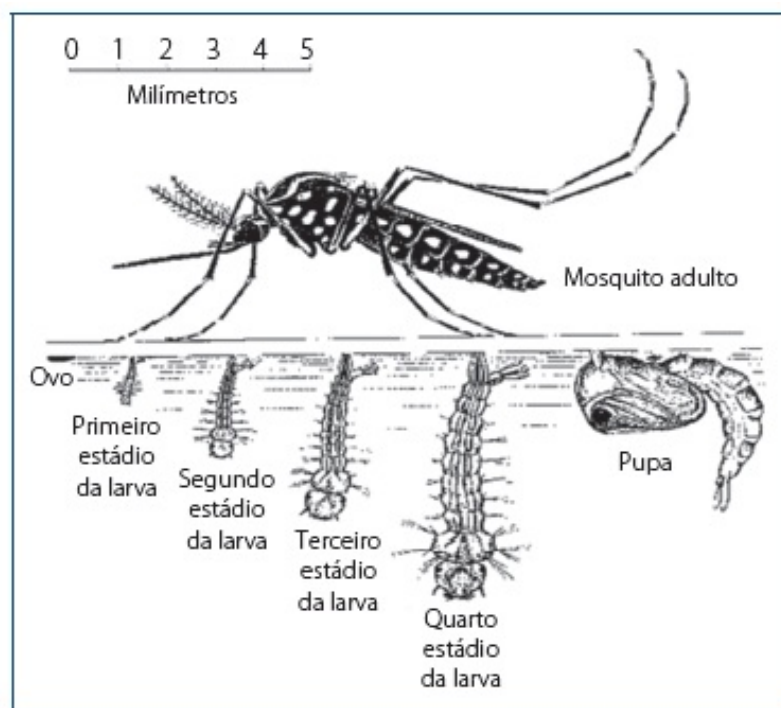


Figura 3.1 - Dinâmica da metamorfose completa do mosquito *Aedes*.

Fonte: Livro - Tratado de Infectologia (Veronesi & Focaccia, 2015).

A fêmea ainda é capaz de transmitir o vírus para a sua prole, por intermédio da transmissão transovariana, no qual o vírus atinge o folículo embrionário e infecta o embrião, ficando dentro do ovo, ou através da transmissão transovo, no qual o vírus permanece na casca do ovo e infecta o vetor no momento da eclosão. Mesmo ocorrendo em níveis baixos, esses meios de transmissão, podem ser considerados meios para a persistência do arbovírus na natureza, durante períodos desfavoráveis (épocas frias e secas do ano) para o mosquito (Leandro, 2015; Lequime & Lambrechts, 2014).

As larvas que eclodem dos ovos possuem quatro estádios de desenvolvimento e o material orgânico acumulado nas paredes dos recipientes (criadouros)

é utilizado como alimento nessas etapas. A temperatura, o alimento disponível e a densidade das larvas no criadouro interferem na duração da fase larvária. Em seguida, as larvas passam para a fase da pupa, em que acontece a evolução do estágio larval para o inseto adulto (fase terrestre do mosquito). Essa fase pupal, dura em média de dois a três dias e as pupas não se alimentam (Brasil, 2001).

O mosquito adulto do *Aedes aegypti* é escuro e dispõe de faixas brancas nas bases dos segmentos tarsais, sobrevivendo na natureza, geralmente, de 30 a 35 dias. O período do inseto adulto representa sua fase reprodutiva, ocorrendo o acasalamento até mesmo 24 horas após sua transformação completa de pupa para mosquito. Uma fêmea pode se alimentar e repetir o ciclo de postura dos ovos com periodicidade de três a quatro dias, dispondo em média de 150 a 200 ovos em uma única postura. A dispersão do voo do mosquito é limitada, não excedendo mais de 200 metros, mas a fêmea pode sobrevoar longas distâncias em busca de um local adequado para a sua oviposição (Brasil, 2001; Veronesi & Focaccia, 2015).

3.5 Condições Climáticas

As mudanças climáticas da superfície terrestre são determinadas da interação da atmosfera, oceanos, biosfera e criosfera. As consequências da dinâmica do sistema climático atingem a saúde e sobrevivência dos seres humanos, no qual seus efeitos são manifestos de várias formas ao longo dos anos ou décadas, afetando desde epidemias a mudanças graduais de doenças (Githeko et al., 2000).

A variabilidade climática é um fator epidemiológico que pode precipitar de forma simultânea a epidemia de várias doenças, além de causar outros tipos de desastres na infraestrutura dos locais afetados. Em algumas regiões, como é o caso da América do Sul e da África, existe a necessidade de maiores esforços na contenção de mudanças esperadas na epidemiologia de doenças, já que possuem uma diversidade grande de vetores sensíveis às transformações do clima (Githeko et al., 2000).

As condições climáticas e suas variabilidades afetam diretamente a epidemiologia, disseminação e o ressurgimento de doenças propagadas por vetores.

Uma vez que as doenças transmitidas pelo *Aedes* (principalmente *Aedes aegypti*) são encontradas tanto em territórios tropicais quanto subtropicais, a mobilidade humana e mudanças climáticas devem ser analisadas como possíveis fatores de incidência dessas doenças e no ciclo de vida dos vetores (tempo de sobrevivência e crescimento dos mosquitos, por exemplo) (Esteve & Yang, 2015; Roiz et al., 2015; Stolerman et al., 2015).

Na literatura, a influência da variação de fatores ambientais na disseminação da dengue tornou-se um assunto notável entre pesquisadores, como pode-se observar nos trabalhos de Hii et al. (2009); Johansson et al. (2009); Lai (2018); Morin et al. (2013); Promprou et al. (2005) e Sumi et al. (2017). Os climas das regiões tropicais e subtropicais, com temperaturas elevadas e chuvas regularmente distribuídas são propícios para transmissões sazonais do vírus ou durante todo o ano (Mordecai et al., 2017).

As flutuações de temperatura e precipitação estão correlacionadas fortemente ao comportamento do vírus da dengue, ocorrência da doença e sobrevivência dos vetores. No entanto, vale ressaltar que, as condições meteorológicas agem de forma combinada, e outros fatores climáticos, como a velocidade do vento e altitudes, devem também serem associados a dinâmica do vírus, tornando mais difícil o estudo dos efeitos sobre alguns desses fatores de forma independente (Donalísio & Glasser, 2002; Halstead, 2008; Jansen & Beebe, 2010).

Os diferentes cenários de alterações climáticas afetam a biologia dos artrópodes e outros vetores, dado que a temperatura corporal desses animais é variável conforme aparecem mudanças na temperatura ambiental. Verificou-se que o aumento da temperatura ambiental aumenta consideravelmente a quantidade da população de vetores, a sua longevidade, a taxa de replicação viral (desenvolvimento do patógeno dentro do vetor) e o seu comportamento alimentar, intervindo assim nas refeições das fêmeas dos mosquitos, e consequentemente, aumentando o risco de contágio do vírus (Githeko et al., 2000; Rocklöv & Dubrow, 2020).

Tem-se ainda que, conforme a temperatura aumenta, as etapas do ciclo

de vida dos vetores apresentam intervalos de desenvolvimento mais curtos e o período de incubação extrínseco também torna-se mais curto (Hii et al., 2009; Morin et al., 2013). Por outro lado, Lambrechts et al. (2011) mostraram que grandes oscilações na temperatura reduzem a probabilidade de sobrevivência do vetor e a expectativa de vida durante seu tempo como infectado.

Enquanto a temperatura é um dos elementos-chave na interação entre a população de vetores e o meio ambiente, a relação entre precipitação e a população desses mosquitos pode provocar implicações favoráveis ou prejudiciais na produção de novos indivíduos (descendentes), tornando o assunto mais complexo (Rocklöv & Dubrow, 2020).

A precipitação é essencial no fornecimento de reservatórios para a reprodução de novos vetores, tornando os recipientes comuns de áreas urbanas em locais perfeitos para proliferações. A abundância de mosquitos *Aedes aegypti* foram ligados positivamente à locais que apresentaram resíduos de alimentos humanos e a água da chuva (Padmanabha et al., 2011).

O aumento da precipitação proporciona mais locais de reprodução e o nível da água se intensifica nos recipientes usados como criadouros para os mosquitos, fazendo com que a capacidade suporte seja elevada (meio favorável), acarretando em um número maior de mosquitos (Cheng et al., 2011).

Pode-se associar ainda, a alta abundância de vetores aos períodos de estiagem local, em virtude do aumento na frequência de coleta e armazenamento de água da chuva em reservatórios adequados para o consumo diário população humana, juntamente com a redução das ações de controle no combate dos vetores (Jansen & Beebe, 2010).

A investigação de informações relacionadas as condições meteorológicas, considerando a sensibilidade das mudanças climáticas sobre os estágios do vetor, são necessárias para a compreensão dos efeitos do clima na difusão de doenças transmitidas pelo *Aedes*, além de possibilitar maiores esforços no controle de novos surtos dessas doenças (Rossi et al., 2015).

3.6 O Controle do Mosquito

Os focos principais para a reprodução do mosquito, como reservatórios domésticos de água (caixas d'água, calhas, cisternas, etc.), vasos e pratinhos de plantas, bebedouros de animais, pneus e lixos descartados de forma inadequada, são encontrados dentro ou muito próximos da habitação humana, criando um risco iminente para propagação da dengue e outros vírus (Moura & Rocha, 2012).

A tática primordial de prevenção e controle do vírus da dengue e outras doenças transmitidas pelo *Aedes* é combater a população de mosquitos e, se possível, atingir a erradicação desses, por meio da eliminação ou tratamento químico de possíveis focos, que podem virar criadouros de reprodução para novas gerações de vetores (WHO, 2020b).

Em áreas que apontam a presença do *Aedes*, a fiscalização sobre o vetor deve ser constante, estimulando melhorias sobre as medidas de prevenção e controle da dengue. Recomenda-se a implementação de estratégias de controle integrado, no qual a efetividade desse tipo de controle requer e depende da colaboração de agências públicas e privadas, além do envolvimento e participação da comunidade, e não apenas dos setores ligados a área da saúde (Brasil, 2002a, 2009b; Donalísio & Glasser, 2002).

A mobilização e o envolvimento da comunidade são fatores cruciais para a eficácia de estratégias de controle, redução da população de vetores e prevenção de novos surtos de doenças infecciosas. A participação e a educação da sociedade devem tornar-se atividades rotineiras na redução da população do *Aedes*, através do saneamento domiciliar, divulgação de informações sobre o mosquito transmissor e as arboviroses que são propagadas, distribuição de materiais impressos, reuniões educacionais, sensibilidade e interdisciplinaridade nas escolas. Mas, cabe ressaltar que, a modificação de hábitos comportamentais de uma comunidade referente aos esforços do controle da população de vetores e eliminação de criadouros em potenciais, continua sendo uma tarefa difícil de ser adquirida coletivamente (Moura & Rocha, 2012; Roiz et al., 2018).

O controle sobre a população de mosquitos demanda muito empenho para se chegar a um resultado satisfatório, visto que a grande movimentação humana é um dos fatores que colabora muito com a disseminação de doenças e seus vetores, através da constante mobilidade urbana (ônibus, metrô, carros e outros transportes públicos), o alto índice de viagens, o aumento do comércio internacional de mercadorias, o elevado transporte de cargas, etc. Por isso, o controle integrado é tão importante, pois não existe uma “arma única” na guerra contra os mosquitos, mas existem várias medidas que podem ser usadas simultaneamente e que se encaixam em determinadas situações (Abbas et al., 2014; Almeida & Santos, 2016).

O controle integrado de mosquitos abrange medidas como a vigilância ativa e monitoramento da prevalência do vírus na população de mosquitos, participação social da comunidade, melhoria nas ações do setor de saneamento básico, manejo ambiental (redução de criadouros potenciais), proteção pessoal contra as picadas dos mosquitos, além do controle mecânico ou ambiental, químico, biológico e genético do mosquito (Braga & Valle, 2007; WHO, 2020c). Esses diferentes métodos de controle sobre a população de vetores são descritos a seguir:

- **Controle mecânico ou ambiental do mosquito:** Esse tipo de controle é formado por ações que impossibilita ou minimiza a propagação do vetor, possuindo como principais práticas a destruição, remoção, coleta, vedação adequada de depósitos de água, reciclagem de recipientes ou o descarte correto de reservatórios não essenciais, que podem servir como ambientes físicos propícios para a existência e desenvolvimento de mosquitos. As atividades do controle mecânico são executadas, principalmente, pelos próprios moradores/proprietários das residências, locais de serviço ou outras áreas, juntamente sob a supervisão de agentes comunitários da saúde ou agentes do controle de endemias (Brasil, 2009a).
- **Controle químico do mosquito:** As opções do controle químico consiste no uso de substâncias químicas, os famosos inseticidas. O emprego de inseti-

das é uma ferramenta essencial no controle da população de mosquitos, tanto nos estádios larvais quanto na fase adulta. Apesar disso, é essencial considerar o uso racional e seguro desses produtos nas atividades de controle do mosquito, tendo em vista que aplicabilidade indiscriminada de inseticidas possibilita o desenvolvimento da resistência dos vetores as substâncias, além de provocar impactos ao meio ambiente. Existem dois métodos de aplicabilidade de substâncias químicas para o controle do vetor nas fases larvária e adulta:

- i. **Controle químico larvicida:** O alvo desse tipo de inseticida é eliminar as larvas e pupas do mosquito, sendo seguro aos seres humanos e apresentando baixa toxicidade. A aplicação dos larvicidas deve ser considerada em situações de emergência e como forma complementar sobre o controle mecânico, utilizados em reservatórios que não podem ser eliminados ou manuseados de alguma forma, e em lugares de difícil acesso, como poços profundos, buracos, troncos e axilas de folhas das árvores (WHO, 2020c).
- ii. **Controle químico adulticida:** O tratamento superficial residual, conhecido também como tratamento perifocal, é um método de borrifação de inseticida de efeito residual aplicados por pulverizadores de compressão manuais, ou seja, o inseticida ficará na superfície por um tempo para que o mosquito tenha contato com o produto, indicado especialmente em pontos estratégicos para tratar grandes áreas, matando larvas e mosquitos adultos (Manjarres-Suarez & Olivero-Verbel, 2013).

Já os tratamentos espaciais, os famosos fumacês, são indicados para surtos e epidemias de emergência, como meio de prevenção e na redução do número de mosquitos adultos infectados. A eficiência desse adulticida está sujeita ao tamanho da área alvo, acessibilidade da região, condições climáticas, medidas de aplicação e processos de liberação (WHO, 2020c).

As estratégias de controle fundamentadas pelo uso de inseticidas químicos causa algumas limitações em aplicações prolongadas, como o rápido desenvolvimento

da resistência dos mosquitos aos inseticidas. As exposições frequentes de dosagens do mesmo inseticida resulta na morte de indivíduos suscetíveis e na seleção (sobrevivência) de populações resistentes, transferindo esse efeito seletivo aos seus descendentes (Donalísio & Glasser, 2002; Kuniyoshi & Santos, 2017).

Há vários séculos, o processo de resistência a inseticidas é considerado como um fator de ameaça e de influência no controle da população de vetores por órgãos reguladores, indústrias e a OMS. Muitas vezes, a resistência de um inseticida estabelecida em uma população é identificada tarde demais, possibilitando o risco de reemergência de doenças transmitidas por vetores. Sendo assim, a vigilância é fundamental para identificar e resolver possíveis problemas de mudanças na suscetibilidade de inseticidas (Nauen, 2007; WHO, 2012a).

A resistência a inseticidas é inevitável, mas existem maneiras de amenizar o seu desenvolvimento, como é o caso do processo de descoberta e elaboração de novos produtos químicos de controle de insetos. Entretanto, o tempo, o empenho e os custos são cada vez mais altos no investimento para produção de qualquer novo inseticida (Sparks & Nauen, 2015).

Desta maneira, a melhor estratégia no gerenciamento de resistência a inseticidas é o uso rotacional de novos inseticidas e ferramentas atuais, garantindo a eficácia em diferentes modos de ação e utilidade a longo prazo, visto que o número de classes químicas de inseticidas disponíveis é limitado (Nauen, 2007; Sparks & Nauen, 2015).

- **Controle biológico do mosquito:** As contínuas experiências de aplicações de produtos químicos mostraram que é fundamental o uso seguro e racional no combate da população de vetores, tendo em vista que o emprego indiscriminado causa resistência dos mosquitos a inseticidas, danos ao meio ambiente e efeitos sobre outros tipos de organismos vivos. Diante disso, reverte-se os esforços na busca de novas possibilidades de controle e substituição de inseticidas por métodos físicos ou biológicos (Benelli et al., 2016).

Dentre as opções de inseticidas disponíveis, o controle biológico é um método ecológico alternativo, embasado na inclusão e distribuição de algumas espécies de peixes larvófagos², copépodes predadores (pequenos crustáceos de água doce) ou outros tipos de invertebrados aquáticos em tanques ou poços de armazenamento de água, nos quais esses organismos são predadores dos estágios larvais de vetores, mostrando-se eficazes ao suprimir as populações de mosquitos (Braga & Valle, 2007; Cavalcanti et al., 2007).

- **Controle genético do mosquito:** Segundo Alphey et al. (2013), as estratégias embasadas em genética dependem do acasalamento e são diretamente direcionadas no controle das populações de interesse, como vetores e pragas agrícolas, não afetando outras espécies, o que é muito interessante do ponto de vista ambiental, ajudando ainda no problema de resistência dos inseticidas entre as populações naturais de mosquitos e no combate de doenças. Além de não agredir a natureza, uma outra vantagem dos controles genéticos são os agentes de controle (insetos modificados), visto que esses métodos são ativos na disseminação de insetos e na busca por seus alvos (fêmeas selvagens).

O entomologista americano Knipling (1955) desenvolveu o procedimento clássico de liberação de insetos esterilizados sexualmente, aplicado principalmente na agricultura para conter populações de insetos de interesse e pragas agrícolas de suma importância. A Técnica do Inseto Estéril (TIE), ou do inglês *Sterile Insect Technique (SIT)*, consiste na esterilização sexual induzida por irradiação em massa de machos, tornando os insetos estéreis. Em seguida, esses machos estéreis são liberados em uma área-alvo da natureza para acasalar com as fêmeas selvagens. Depois da cópula com o macho estéril, a fêmea produz ovos que não eclodem, ou seja, não existe a fecundação, reduzindo a fertilidade da população local, e consequentemente, a próxima geração de insetos (Bartlett & Staten, 1996; Wilke et al., 2009).

²Espécies de peixes que se alimentam de larvas e pupas de mosquitos.

Em 1958, a TIE foi empregada com sucesso na Flórida para controlar uma espécie de mosca. Desde então, é possível ver outras utilizações com êxito da técnica na erradicação de várias pragas agrícolas e ensaios contra mosquitos (Alphey et al., 2010; Dyck et al., 2005; Zheng et al., 2019). Apesar das ocorrências bem sucedidas, a TIE apresenta algumas complicações observadas em Alphey (2002); Alphey et al. (2011); Wilke et al. (2009), como o esforço custoso na separação e descarte dos insetos fêmeas antes da liberação, a vida útil reduzida dos insetos irradiados e o alto custo das instalações do processo de irradiação.

Estas limitações encontradas pela TIE podem ser amenizadas pela utilização da tecnologia de insetos projetados para carregar novos traços genéticos específicos, em outros termos, utilizar uma estratégia transgênica, como recombinar o DNA para produção de insetos que transportam letalidade condicional, evitando até mesmo a necessidade de irradiação (Fu et al., 2010; Valdez et al., 2011).

O sistema de insetos transgênicos que induzem a letalidade específica é uma técnica derivada da TIE, que não utiliza esterilização por irradiação e pode ser empregado em programas de controle. Proposta por Thomas et al. (2000), a técnica denominada como Liberação de Insetos Carregando Gene Letal Dominante (*Release of Insects carrying a Dominant Lethal gene - RIDL*), baseia-se na implantação de um gene que codifica um fator de transcrição³, chamado de proteína de transcrição tetraciclina-repressível.

No processo de liberação dos insetos, a proteína que impede a transcrição é inativada e o gene letal é expresso nas fêmeas, ocasionando suas mortes. Já os machos transgênicos, portadores do gene letal, são liberados para cruzar com as fêmeas selvagens, resultando em apenas descendentes machos (Thomas et al., 2000; Wilke & Marrelli, 2012).

³Processo de formação do RNA, no qual utiliza-se como molde uma das fitas do DNA.

Tendo em vista os aspectos já mencionados, o controle sobre a população de mosquitos continua sendo o principal pilar para a prevenção e controle da dengue, pois é impossível conter a mobilidade humana, impedir acontecimentos que dependem de condições ambientais, dentre outros. Além disso, controlar a população de vetores é o mesmo que diminuir simultaneamente os reservatórios animais do vírus (Almeida, 2017).

Desse modo, através da modelagem matemática busca-se identificar os principais efeitos da dinâmica de transmissão do vírus, influências climáticas sobre as doenças infecciosas disseminadas por vetores e crescimento populacional de mosquitos, com a finalidade de direcionar as melhores estratégias de controle para estas enfermidades (Silva & Santos, 2018).

No próximo capítulo, propõe-se o modelo matemático dinâmico para uma representação mais próxima da realidade na transmissão do vírus da dengue, no qual tem-se a interação da população humana com a população do vetor que envolve condições climáticas de temperaturas ambientais e precipitação. Ainda nesse capítulo, será proposto um modelo de otimização com o objetivo de minimizar o número de humanos infectados e a quantidade de controles utilizada na população de mosquitos durante o ano.

4 MODELAGEM MATEMÁTICA

4.1 Modelo Matemático Dinâmico

As equações diferenciais são ferramentas extremamente úteis para descrever e modelar inúmeros fenômenos reais em diversos campos da Biologia, Física, Química e Engenharia. Em razão da alta complexidade do fenômeno ou experimento em questão, uma equação matemática ou um sistema de equações não têm condições de representar exatamente um problema real com todas as suas características (Boyce & DiPrima, 2010).

O modelo matemático deve ser considerado como uma aproximação do fenômeno real, através de regras definidas pelo sistema de equações diferenciais que dependem de variáveis e hipóteses. Para a formulação de um modelo matemático são necessários conhecimentos preliminares sobre o problema real que será expresso em linguagem matemática. O método de modelagem matemática baseado em um sistema de compartimentos interligados por equações diferenciais, conhecido como modelo compartimental, facilita o trabalho de transformação de um problema real para um problema matemático (Bassanezi, 2011).

No que se refere ao sentido biológico, os compartimentos representam um espaço de indivíduos que possuem características idênticas, permitindo trocas de massas e informações com o ambiente, representadas por entradas e saídas de variáveis. Matematicamente, os compartimentos correspondem as variáveis de estado essenciais para descrever as diversas variações nas densidades populacionais (Lima et al., 2006; Schneditz & Daugirdas, 2008).

4.1.1 Conceitos Preliminares do Modelo Matemático Dinâmico

A maioria dos modelos que descrevem problemas reais são expressos por sistemas dinâmicos de equações diferenciais não lineares, e em geral, conseguir as soluções analíticas dessas equações é extremamente trabalhoso, quando não impossível. Frequentemente, faz-se uso de sistemas autônomos, ou seja, sistemas que são independentes do tempo, que incluem parâmetros físicos e forças ou efeitos externos. Em vista disso, é importante considerar informações da teoria qualitativa das soluções de equações diferenciais ordinárias não lineares, sem resolver, de fato, essas equações.

Nesta subseção, serão apresentados conceitos matemáticos e definições inspirados nos trabalhos de Barreira & Valls (2012), Boyce et al. (2020), Khalil (2001), Martcheva (2015) e Perko (2001) para o estudo qualitativo do modelo matemático dinâmico.

Sistemas Autônomos e Estabilidade

Para começar a discussão dos sistemas de equações diferenciais autônomas, primeiro será apresentado um dos sistemas mais simples:

Um sistema linear homogêneo de primeira ordem com coeficientes constantes é da forma

$$\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x},$$

em que, $\mathbf{A}$ é uma matriz constante 2×2 e $\mathbf{x}$ é um vetor 2×1 . Visto que os coeficientes são constantes é natural supor que $\mathbf{x}$ seja um múltiplo de $\mathbf{x}'$, ou seja, podemos procurar soluções com a forma $\mathbf{x} = \boldsymbol{\xi}e^{\mathbf{r}t}$, em que $\mathbf{r}$ é um autovalor e $\boldsymbol{\xi}$ autovetor associado da matriz de coeficientes $\mathbf{A}$. Os autovalores são as raízes do polinômio característico obtido a partir de $\det(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I}) = 0$, sendo $\mathbf{I}$ a matriz identidade de ordem 2.

Agora, considere a equação diferencial ordinária autônoma de primeira

ordem que não depende explicitamente da variável independente t :

$$x'(t) = f(x). \quad (4.1)$$

Definição 1. Os **pontos críticos** ou também chamados de **zeros de $f(x)$** são soluções de equilíbrio da Equação (4.1), que podem ser encontrados localizando-se as raízes de $f(x) = 0$.

Um sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem é chamado autônomo, cuja as funções f_i para $i = 1, \dots, n$, não dependem explicitamente da variável independente t , mas apenas das variáveis $x_1, x_2, \dots, x_n$ é dado por:

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

O sistema (4.2) pode ser representado matricialmente por

$$\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x},$$

em que $\mathbf{A}$ é uma matriz constante de ordem $n \times n$ e $\mathbf{x}$ um vetor coluna de ordem n de um sistema autônomo n -dimensional.

Definição 2. Um ponto de $\mathbf{x}^0 \in \mathbb{R}^n$ é chamado de ponto de equilíbrio ou ponto crítico do Sistema (4.2) autônomo se $f_i(\mathbf{x}^0) = 0$ para $i = 1, \dots, n$.

O objetivo principal é analisar o comportamento das trajetórias das soluções de um sistema não linear perto de um ponto crítico. O importante Teorema de Hartman-Grobman utilizado na teoria qualitativa de equações diferenciais ordinárias, garante que próximo de cada ponto crítico o padrão das trajetórias de um sistema não linear é similar qualitativamente com o comportamento das trajetórias de um determinado sistema linear (Terán, 1999).

Aproximações Lineares de Sistemas Não Lineares

Técnicas de linearização de um sistema não linear em torno de um ponto crítico por truncamento de uma série de Taylor facilitam a análise do sistema original por permitir o uso de métodos de análise de sistemas lineares.

Considere um sistema autônomo bidimensional não linear

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x}), \quad (4.3)$$

e suponha que

$$\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{g}(\mathbf{x}) \text{ e } \det \mathbf{A} \neq 0, \quad (4.4)$$

em que, $\mathbf{x}^0 = \mathbf{0}$ é um ponto crítico isolado (ponto crítico não degenerado) do Sistema (4.4) e do sistema linear $\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x}$. Admite-se que $\mathbf{g}(\mathbf{x})$ seja pequeno para que o Sistema (4.4) não linear esteja próximo do sistema linear, ou mais precisamente, supõe-se que as componentes de $\mathbf{g}$ têm derivadas parciais de primeira ordem contínuas e que $\mathbf{g}$ satisfaz a condição

$$\frac{\|\mathbf{g}(\mathbf{x})\|}{\|\mathbf{x}\|} \rightarrow 0 \text{ para } \mathbf{x} \rightarrow 0,$$

ou seja, $\|\mathbf{g}\|$ é pequeno em comparação com a própria $\|\mathbf{x}\|$ perto da origem. Assim, esse sistema é chamado de **sistema localmente linear** na vizinhança do ponto crítico $\mathbf{x}^0 = \mathbf{0}$.

O Sistema (4.3) não linear geral, em sua forma escalar, é dado por

$$\begin{cases} x'_1 = f_1(x_1, x_2) \\ x'_2 = f_2(x_1, x_2) \end{cases}. \quad (4.5)$$

O Sistema (4.5) não linear será localmente linear em uma vizinhança de um ponto crítico (x_1^0, x_2^0) sempre que as funções $f_1(x_1, x_2)$ e $f_2(x_1, x_2)$ apresentarem derivadas parciais contínuas até segunda ordem. Para mostrar isso, as funções

$f_1(x_1, x_2)$ e $f_2(x_1, x_2)$ podem ser escritas na forma de uma série de Taylor em torno do ponto (x_1^0, x_2^0) :

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_2) &= f_1(x_1^0, x_2^0) + (x_1 - x_1^0) \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x_1^0, x_2^0) + (x_2 - x_2^0) \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x_1^0, x_2^0) + \eta_1(x_1, x_2), \\ f_2(x_1, x_2) &= f_2(x_1^0, x_2^0) + (x_1 - x_1^0) \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x_1^0, x_2^0) + (x_2 - x_2^0) \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(x_1^0, x_2^0) + \eta_2(x_1, x_2), \end{aligned}$$

em que $\frac{\eta_1(x_1, x_2)}{\sqrt{(x_1 - x_1^0)^2 + (x_2 - x_2^0)^2}} \rightarrow 0$ quando $(x_1, x_2) \rightarrow (x_1^0, x_2^0)$, analogamente com $\eta_2(x_1, x_2)$, descartando então os termos não lineares. Note que, como o ponto crítico é dado por (x_1^0, x_2^0) , tem-se $f_1(x_1^0, x_2^0) = f_2(x_1^0, x_2^0) = 0$ e que $\frac{dx_1}{dt} = \frac{d(x_1 - x_1^0)}{dt}$ e $\frac{dx_2}{dt} = \frac{d(x_2 - x_2^0)}{dt}$.

Posteriormente, considera-se um novo sistema de coordenadas para (4.3), com o propósito de transladar o ponto crítico para a origem:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^0 \\ x_2 - x_2^0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x_1^0, x_2^0) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x_1^0, x_2^0) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x_1^0, x_2^0) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(x_1^0, x_2^0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^0 \\ x_2 - x_2^0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(x_1, x_2) \\ \eta_2(x_1, x_2) \end{bmatrix}, \quad (4.6)$$

ou, em notação vetorial,

$$\frac{d\mathbf{u}}{dt} = \frac{d\mathbf{f}}{d\mathbf{x}}(\mathbf{x}^0) \mathbf{u} + \boldsymbol{\eta}(\mathbf{x}), \quad (4.7)$$

em que $\mathbf{u} = (x_1 - x_1^0, x_2 - x_2^0)^T$ e $\boldsymbol{\eta} = (\eta_1, \eta_2)^T$.

Assim, se as funções $f_1(x_1, x_2)$ e $f_2(x_1, x_2)$ forem duas vezes diferenciáveis, então Sistema (4.5) será localmente linear estável. Portanto, o sistema linear que se aproxima do Sistema (4.5) não linear perto do ponto (x_1^0, x_2^0) é dado pela parte linear de (4.6) ou de (4.7):

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x_1^0, x_2^0) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x_1^0, x_2^0) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x_1^0, x_2^0) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(x_1^0, x_2^0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}, \quad (4.8)$$

ou ainda, escrito como $u' = Au$, em que $u_1 = x_1 - x_1^0$ e $u_2 = x_2 - x_2^0$. A Equação (4.8) fornece um método simples e geral para se encontrar o sistema linear correspondente a um sistema localmente linear perto de um ponto crítico.

A matriz

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{bmatrix} \quad (4.9)$$

que aparece como matriz de coeficientes na Equação (4.8) é denominada de **matriz jacobiana** ($\mathbf{A} = \mathbf{Df}(x_1^0, x_2^0)$) das funções f_1 e f_2 em relação a x_1 e x_2 . Para que o ponto (x_1^0, x_2^0) também seja um ponto crítico do Sistema (4.8) linear é preciso supor que $\det(\mathbf{A})$ não se anule no ponto.

Definição 3. Um ponto de equilíbrio $\mathbf{x}^0$ é chamado de ponto de equilíbrio hiperbólico de (4.8) se nenhum dos autovalores da matriz $\mathbf{Df}(\mathbf{x}^0)$ tem parte real zero.

Teorema 1 (Hartman-Grobman). Dado um sistema de equações diferenciais autônomas $\mathbf{x}'(\mathbf{t}) = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, em que $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ é uma função de classe C^1 com $\mathbf{f}(\mathbf{x}^0) = \mathbf{0}$ para algum ponto hiperbólico $\mathbf{x}^0 \in \mathbb{R}^n$, isto é, se os autovalores da matriz $\mathbf{Df}(\mathbf{x}^0)$ possuem parte real diferente de zero e $\phi(t)$ o fluxo do sistema não linear, então existe um homeomorfismo H de um aberto U contendo a origem, em um aberto V contendo a origem, tal que para cada $\mathbf{x}^0 \in U$, existe um intervalo aberto $\mathbf{I}_0 \in \mathbb{R}^n$ contendo 0 tal que para todo $\mathbf{t} \in \mathbf{I}_0$

$$H \circ \phi_t(\mathbf{x}^0) = e^{\mathbf{A}\mathbf{t}} H(\mathbf{x}^0),$$

isto é, as trajetórias de $\mathbf{x}'(\mathbf{t}) = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ próximas a origem são levadas em $\mathbf{x}' = \mathbf{Ax}$ próximas a origem e o tempo é preservado.

A demonstração do Teorema 1 (Hartman-Grobman) pode ser encontrada em Barreira & Valls (2012) e Perko (2001).

Como visto, a linearização de um sistema não linear pode prever seu comportamento na vizinhança de um ponto crítico. Além disso, a análise de estabilidade de cada ponto equilíbrio de um sistema não linear pode ser orientada de resultados conhecidos da estabilidade de sistemas lineares. Um dos métodos que proporciona o estudo de estabilidade local dos pontos de equilíbrio de um sistema

não linear, através dos autovalores de seu modelo linearizado, é o Método Indireto de Lyapunov ou Método da Linearização.

Teorema 2 (Método Indireto de Lyapunov). *Considere $\mathbf{x}^0 \in \mathbb{R}^n$ um ponto crítico do sistema autônomo $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, em que $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ é uma função de classe C^1 . Seja $\mathbf{Df}(\mathbf{x}^0)$ a matriz jacobiana de $\mathbf{f}$ obtida da linearização do sistema em torno no ponto $\mathbf{x}^0$, então:*

1. *O ponto $\mathbf{x}^0$ do sistema autônomo é localmente assintoticamente estável se todos os autovalores de $\mathbf{Df}(\mathbf{x}^0)$ apresentarem parte real negativa.*
2. *O ponto $\mathbf{x}^0$ do sistema autônomo é instável se pelo menos um autovalor de $\mathbf{Df}(\mathbf{x}^0)$ apresentar parte real positiva.*

Critérios de Routh-Hurwitz de sistemas de grandes dimensões

Geralmente, a matriz jacobiana aplicada em cada ponto crítico de um sistema de grande dimensão não pode ser reduzida a uma matriz menor. No entanto, pode-se utilizar ferramentas que dêem condições necessárias e suficientes para que os autovalores dessa matriz tenham partes reais negativas, sem calcular de fato esses autovalores. Essas condições são dadas pelo critério de Routh-Hurwitz (Souza, 2005).

Teorema 3 (Critério de Routh-Hurwitz). *Considere $a_0 > 0$ e um polinômio de n -ésimo grau com coeficientes constantes reais*

$$P(\lambda) = a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n.$$

Então, utiliza-se os coeficientes do polinômio característico $a_i > 0$, em que $i =$

$1, \dots, n$, para construir n matrizes de Hurwitz:

$$H_1 = \begin{bmatrix} a_1 \end{bmatrix}, \quad H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix}, \quad H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix}, \dots,$$

$$H_n = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{bmatrix}, \quad \text{em que } a_j = 0 \text{ para } j > n.$$

Logo, todas as raízes do polinômio $P(\lambda)$ são negativas ou apresentam parte real negativa se e somente se os determinantes das matrizes de Hurwitz forem positivos, ou seja, $\det(H_j) > 0$, no qual $j = 1, \dots, n$.

4.1.2 Modelo Matemático Dinâmico para descrever a transmissão da dengue considerando a temperatura e a precipitação

O modelo matemático compartimental aqui proposto para descrever a dinâmica de transmissão do vírus da dengue, no qual considera como diferencial a influência da temperatura e da precipitação como fatores ambientais de importância para o crescimento populacional dos vetores e, conseqüentemente, para o aumento no número de infecções por dengue, é baseado nas ideias de Bailey (1975), Dietz (1975) e Esteva & Yang (2005).

A propagação do vírus de doenças infecciosas (como é o caso da dengue) ocorre em função do contato entre as populações de humanos e de vetores (mosquitos). Dessa forma, as populações estão divididas em compartimentos de acordo com a situação epidemiológica (por exemplo, suscetível, infectado e recuperado). Assim, tem-se que o modelo dinâmico proposto é composto por um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares e as variações das populações humanos e de mosquitos são dependentes da variável tempo (t).

Na descrição da dinâmica compartimental entre as populações de humanos e mosquitos, admite-se a introdução de novos indivíduos apenas nos compartimentos de suscetíveis (indicado como o número de nascimentos), mortes naturais (óbitos que não são motivados pela infecção) e a circulação de apenas um sorotipo do vírus da dengue, ou seja, significa que tanto o humano quanto o vetor suscetível pode se infectar somente uma vez pelo vírus. Considera-se ainda, a mistura homogênea entre as populações (probabilidade igual de um indivíduo suscetível se infectar com o vírus).

A população de vetores é dividida em duas etapas do ciclo de vida do mosquito, a fase aquática (ovos, estádios das larvas e pupas) e a fase terrestre (mosquito adulto). Para a formulação do modelo, a população de vetores é fragmentada nos compartimentos de mosquitos na fase aquática denotado por A_v , representado pela densidade de ovos, larvas e pupas; e mosquitos na fase terrestre: mosquitos fêmeas imaturas denotado por I_v , ou seja, insetos antes do acasalamento; mosquitos fêmeas fecundadas denotado por F_v , isto é, insetos depois do acasalamento com os machos; e os mosquitos machos naturais por M_v . A transmissão transovariana e as diversas implementações de estratégias de controle integrado não são consideradas neste modelo dinâmico.

A população de humanos é dividida em três subpopulações: suscetíveis, infectados e recuperados. A densidade de humanos suscetíveis, ou seja, aqueles indivíduos capazes de contrair o vírus da dengue é denotada por S_h ; os humanos infectados são indivíduos portadores do vírus, denotados por I_h ; e os humanos recuperados denotados por R_h , são indivíduos que contaminaram-se com o vírus e passaram a adquirir imunidade sorotipo-específica permanente.

As hipóteses, propriedades, características das representações dos compartimentos e parâmetros biológicos do modelo são descritos a seguir:

O crescimento da população de mosquitos na fase aquática ocorre a uma taxa per capita $\phi \left(1 - \frac{A_v}{C_n}\right)$, em que ϕ representa a taxa de oviposição dos mosquitos fêmeas fecundadas e C_n a capacidade suporte do meio, associada a quan-

tidade finita de espaços disponíveis e nutrientes necessários para sobrevivência de uma população no ambiente. Os ovos passam pelo processo de maturação e geram apenas mosquitos suscetíveis, já que a transmissão vertical não é considerada no modelo, assim, γ é a taxa per capita que os mosquitos tornam-se adultos e μ_A é a taxa per capita de mortalidade da fase aquática. Deste modo, forma-se a equação diferencial ordinária que representa o compartimento da fase aquática dos vetores:

$$\frac{dA_v}{dt} = \phi \left(1 - \frac{A_v}{C_n} \right) F_v - (\gamma + \mu_A) A_v.$$

Os mosquitos que passam pela fase aquática e sobrevivem, tornam-se adultos com uma taxa γ , em que r é a proporção de mosquitos fêmeas imaturas e $1 - r$ a proporção de mosquitos machos naturais. Assim como os machos, as fêmeas imaturas se alimentam somente da seiva de plantas antes do acasalamento, não havendo a necessidade pela procura do sangue humano para a produção e maturação de ovos. Admite-se que esses insetos acasalam-se apenas uma vez com taxa ϵ e as fêmeas imaturas passam para o compartimento de fêmeas fecundadas. A taxa de mortalidade para fêmeas imaturas dos mosquitos é μ_I . Desta maneira, a equação diferencial que representa o compartimento de fêmeas imaturas dos mosquitos é:

$$\frac{dI_v}{dt} = r\gamma A_v - (\epsilon + \mu_I) I_v \quad \text{com } 0 < r < 1.$$

Como apenas as fêmeas de mosquitos são hematófagas, logo depois que as fêmeas imaturas se tornam fecundadas, esses insetos precisam de sangue para o processo de postura, produção e maturação dos ovos, e passam a se alimentar principalmente do sangue dos seres humanos. Em consequência desse ato de sobrevivência, o mosquito pode estar infectado passando o vírus para o hospedeiro suscetível e vice-versa, dando início ao ciclo de transmissão do vírus da dengue. O vetor permanece infectado até a sua morte, não existindo o processo de recuperação do mosquito. A taxa de mortalidade das fêmeas fecundadas é dada por μ_F . Assim, define-se a equação diferencial que representa o compartimento de fêmeas depois do acasalamento (fêmeas fecundadas):

$$\frac{dF_v}{dt} = \epsilon I_v - \mu_F F_v.$$

Para fechar a população de vetores, tem-se o compartimento de machos naturais que originaram-se da fase aquática do mosquito e acasalam-se com as fêmeas imaturas, com uma taxa de mortalidade μ_M . A equação diferencial ordinária que representa o compartimento de mosquitos machos naturais é dada por:

$$\frac{dM_v}{dt} = (1 - r)\gamma A_v - \mu_M M_v \quad \text{com } 0 < r < 1.$$

Na população humana, assume-se que seu tamanho total (N_h) permanece constante, não ocorrendo mortes em razão ao vírus, em outras palavras, a taxa per capita de natalidade (entrada de humanos suscetíveis) e a mortalidade em todos os compartimentos de humanos é dado pela mesma taxa μ_h constante. A probabilidade de um humano encontrar uma fêmea fecundada do mosquito e essa estar contaminada com o vírus da dengue é dado por $b\beta F_v S_h$, em que b é a taxa de picada que o mosquito realiza ao dia e β a probabilidade de encontro de um humano com um mosquito fêmea fecundada e esse vetor estar infectado, transmitindo assim o vírus da dengue. Assim sendo, tem-se a equação diferencial ordinária que descreve o compartimento de humanos suscetíveis:

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - b\beta F_v S_h - \mu_h S_h.$$

Os humanos suscetíveis que se tornaram infectados pelo encontro de fêmeas fecundadas infectadas com a probabilidade $b\beta F_v S_h$, passam para o compartimento de humanos infectados. Depois de um tempo, com uma taxa η_h , esses humanos passam por um processo de recuperação e desenvolvimento de imunidade sorotipo-específica. A taxa de morte natural dos humanos infectados é dado por μ_h . Isto posto, tem-se o compartimento da subpopulação de humanos infectados:

$$\frac{dI_h}{dt} = b\beta F_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h.$$

Depois de passarem pelo processo de recuperação, os humanos infectados deslocam-se para o compartimento de humanos recuperados com a mesma taxa η_h , no qual μ_h é a taxa de mortalidade desse compartimento. Logo, a equação

diferencial ordinária para os humanos recuperados é:

$$\frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h - \mu_h R_h.$$

Pode-se verificar das equações diferenciais ordinárias que representam os compartimentos da população de humanos que

$$\frac{dS_h}{dt} + \frac{dI_h}{dt} + \frac{dR_h}{dt} = \mu_h N_h - \mu_h (S_h + I_h + R_h) = \mu_h N_h - \mu_h N_h = 0,$$

dado que $N_h = S_h + I_h + R_h$, no qual confirma-se a hipótese de que a população permanece constante. Assim, pode-se usar $N_h = 1$ e S_h , I_h e R_h como proporção da população total de humanos, sem perda de generalidade. Então, os termos são escritos como frações de indivíduos, assumindo valores entre o intervalo $[0, 1]$ com $S_h + I_h + R_h = 1$.

O fluxograma de compartimentos das populações de vetores e humanos para a transmissão do vírus da dengue é descrito na Figura 5.1, assim tem-se:

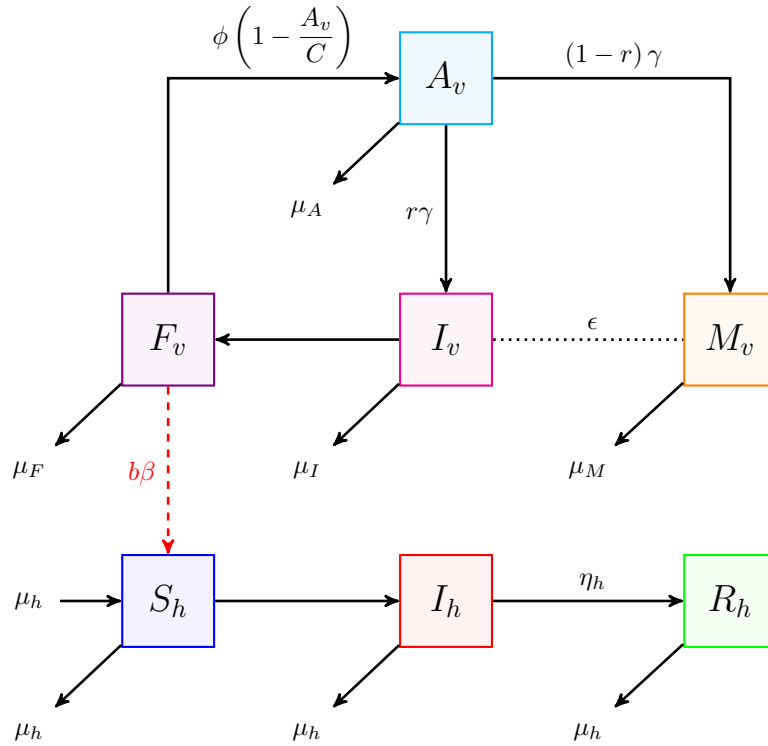


Figura 4.1 - Dinâmica de compartimentos que descreve a transmissão do vírus da dengue.

O sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares dependentes do tempo (t) para a transmissão do vírus da dengue então é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} A'_v(t) = \phi \left(1 - \frac{A_v}{C_n} \right) F_v - (\gamma + \mu_A) A_v \\ I'_v(t) = r\gamma A_v - (\epsilon + \mu_I) I_v \\ F'_v(t) = \epsilon I_v - \mu_F F_v \\ M'_v(t) = (1 - r) \gamma A_v - \mu_M M_v \\ S'_h(t) = \mu_h (1 - S_h) - b\beta F_v S_h \\ I'_h(t) = b\beta F_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ R'_h(t) = \eta_h I_h - \mu_h R_h \end{array} \right. , \quad (4.10)$$

com a condição de $S_h(t) + I_h(t) + R_h(t) = S_h(0) + I_h(0) + R_h(0) = 1$, no qual assume-se que todas as variáveis de estado e parâmetros do modelo são não negativos.

4.1.3 Capacidade Suporte (C_n) envolvendo temperatura e precipitação

Os fatores climáticos são determinantes e impulsionadores na incidência de doenças virais transmitidas por vetores (Petrova et al., 2020). As mudanças nas variações de temperatura e precipitação são condições ambientais importantes, que colaboram diretamente na dinâmica da população de mosquitos e na disseminação geográfica de doenças infecciosas sensíveis ao clima, como a dengue, chikungunya, zika, malária e febre amarela (Mutheneni et al., 2017).

A dengue é uma doença sazonal e o aumento de sua incidência coincide com os períodos de elevação da temperatura ambiental e precipitação. Os vetores são sensíveis a variabilidade climática e altas temperaturas contribuem com a capacidade da população de vetores, aumentando a taxa de oviposição e sobrevivência do mosquito, além de favorecer a aceleração da replicação do vírus. A precipitação, por sua vez, fornece condições apropriadas para a produção de novos criadouros ao ar livre e novas gerações de mosquitos (Choi et al., 2016; Silva et al., 2016; Viana & Ignotti, 2013).

As variáveis meteorológicas, como temperatura e precipitação, são ferramentas simples e de grande potencial para a previsão e alertas precoces sobre epi-

demias de dengue. Além disso, os modelos matemáticos que utilizam estas variáveis acabam por apresentar baixo custo, auxiliando os sistemas de saúde a projetar futuras distribuições geográficas da população de mosquitos e novas transmissões do vírus, oferecendo melhor preparo para o controle do vetor e a utilização de recursos limitados (Hii et al., 2012).

Por outro lado, a maioria dos modelos matemáticos que descrevem a dinâmica de transmissão do vírus da dengue, não consideram a precipitação e a temperatura como fatores que favoreçam o crescimento populacional dos vetores e utilizam a capacidade suporte constante em todas as estações do ano (Bowong et al., 2013; Esteva & Yang, 2005; Florentino et al., 2014, 2018b; Hamdan & Kilicman, 2019; Maidana & Yang, 2008; Ndii et al., 2015; Rodrigues et al., 2010; Thomé et al., 2010).

A temperatura e a precipitação são condições climáticas que influenciam fortemente o aumento da incidência de dengue e são ideais para o ciclo de vida da população de mosquitos *Aedes aegypti*, melhorando a capacidade suporte do meio. A quantidade de chuva aumenta os criadouros potenciais e permite um maior número de ovos, larvas e pupas. A disponibilidade de nutrientes desses criadouros, juntamente de temperaturas propícias, proporciona ainda o rápido desenvolvimento larval do mosquito (Polwiang, 2015).

Para ilustração, as Figuras 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5 mostram uma comparação entre o comportamento da proporção dos casos autóctones de dengue, temperatura média e precipitação média por semana epidemiológica do município de Campinas do estado de São Paulo para os anos de 2015, 2016, 2017 e 2018, apontando o aumento da proporção de indivíduos infectados quando a temperatura e precipitação são mais elevadas para os mesmos períodos de tempo.

Os dados de casos autóctones de dengue do município por semana epidemiológica para cada ano foram obtidos no CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” do estado de São Paulo (disponíveis em <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica->

prof.-alexandre-vranjac/).

As informações diárias sobre a temperatura média (em graus Celsius - °C) e a precipitação (milímetros - mm) registradas pela estação meteorológica do Cepagri/Unicamp - Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas à Agricultura são fornecidas do Sistema de Monitoramento Meteorológico e Agrometeorológico Agritempo (disponíveis em <http://www.agritempo.gov.br>), no qual calcula-se a média desses dados para cada semana epidemiológica.

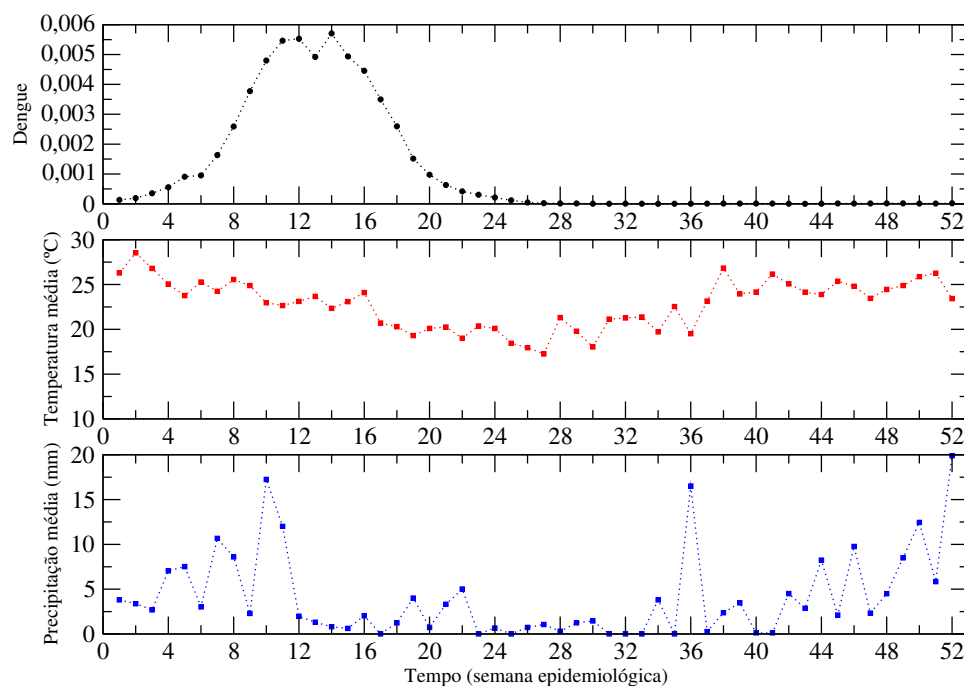


Figura 4.2 - Condições climáticas e casos de dengue em 2015 - Campinas/SP.

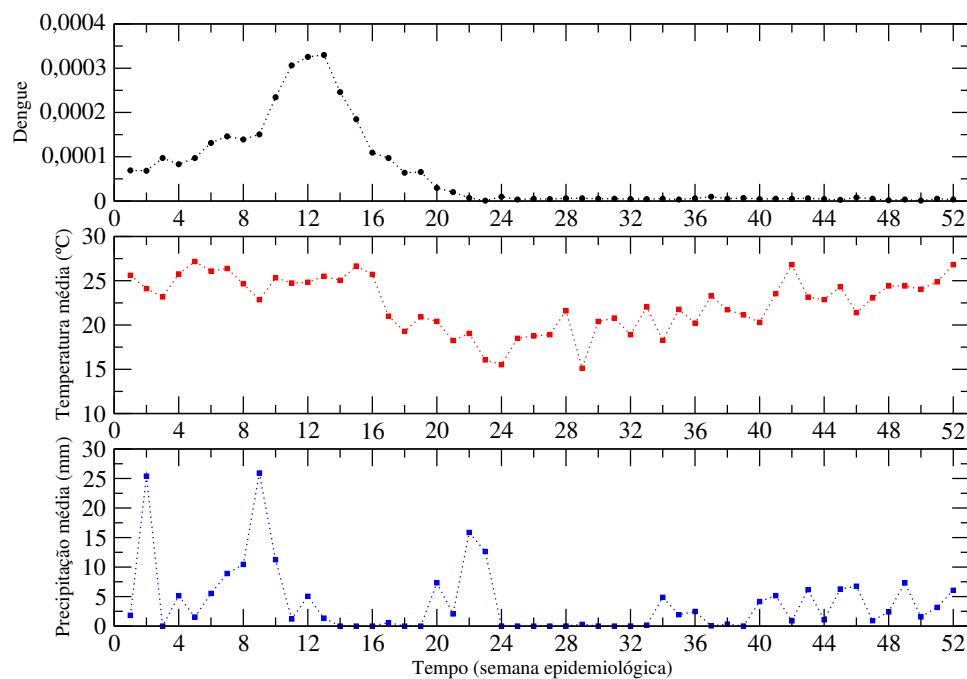


Figura 4.3 - Condições climáticas e casos de dengue em 2016 - Campinas/SP.

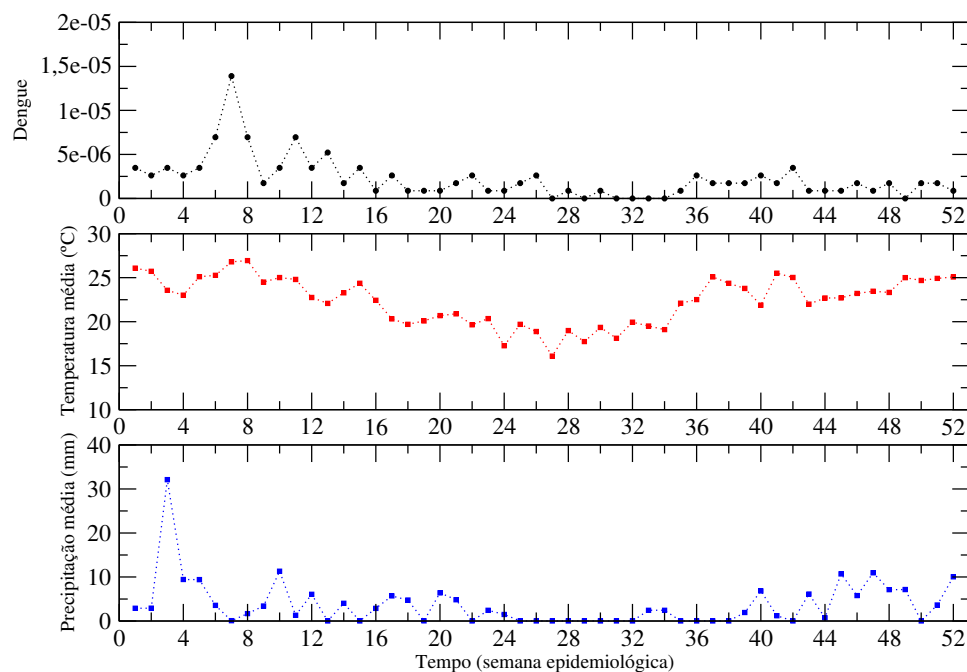


Figura 4.4 - Condições climáticas e casos de dengue em 2017 - Campinas/SP.

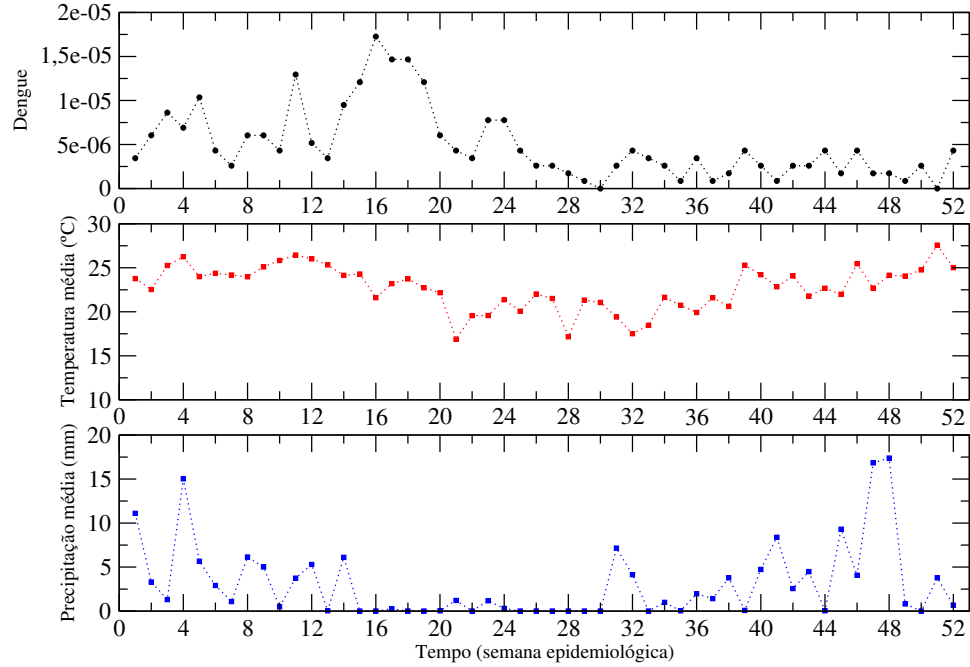


Figura 4.5 - Condições climáticas e casos de dengue em 2018 - Campinas/SP.

Baseado nos estudos descritos, propõe-se aqui a capacidade suporte C_n , para o Sistema (4.10), em função de condições climáticas para o desenvolvimento dos mosquitos, ou seja, temperatura ambiental (T) e precipitação (P):

$$C_n(t) = f(C, T, P) = C g(T(t), P(t)), \quad \text{no qual} \quad g(T(t), P(t)) = \frac{T(t) P(t)}{\max(T(t) P(t))},$$

em que, $C > 0$ é a constante que corresponde a capacidade suporte diante de condições ótimas para a reprodução do mosquito, $T(t)$ e $P(t)$ definem a média de temperatura e precipitação no tempo t , $1 \leq t \leq t_{final}$, g é um funcional de $T(t)$ e $P(t)$, no qual $0 \leq g(T(t), P(t)) \leq 1$.

Se o tempo t for dado em semanas epidemiológicas ($1 \leq t \leq 52$), $T(t)$ e $P(t)$ são dadas como a média da semana. Quando $T(t)$ e/ou $P(t)$ são iguais a zero, usa-se um valor positivo muito próximo de zero (por exemplo, 0,001). E, $\max(T(t) P(t))$ é o valor máximo no conjunto $\{T(t) P(t) \text{ para } 1 \leq t \leq t_{final}\}$ em estudo para um determinado local (cidade, região, estado, etc.). Desta forma, criou-se um fator g de multiplicação para C , em que se as condições climáticas forem fa-

voráveis (quente e úmido) para a população de mosquitos, g está próximo de 1 e, em caso contrário, está próximo de zero.

4.1.4 Análise Matemática do Modelo Matemático Dinâmico

Nesta parte desta subseção do modelo dinâmico, será investigado a existência das soluções de equilíbrio do Sistema (4.10) autônomo não linear. A estabilidade local para cada ponto crítico será examinada da linearização em torno de cada solução.

Pontos de Equilíbrio

Determinar as soluções de equilíbrio de um sistema de equações diferenciais é um dos primeiros passos para seu estudo qualitativo. Conforme a Definição 2, adquire-se os pontos de equilíbrio da forma $P = (\bar{A}_v, \bar{I}_v, \bar{F}_v, \bar{M}_v, \bar{S}_h, \bar{I}_h, \bar{R}_h)$ do Sistema (4.10), igualando cada uma das equações diferenciais ordinárias a zero. Observa-se que, para obter as soluções de equilíbrio e realizar o estudo de estabilidade, pode-se trabalhar com $R_h = 1 - S_h - I_h$, visto que a população humana é constante e o compartimento de humanos recuperados não atua no comportamento das demais variações. Então, tem-se:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \phi \left(1 - \frac{\bar{A}_v}{C_n} \right) \bar{F}_v - (\gamma + \mu_A) \bar{A}_v & = & 0 \\ r\gamma \bar{A}_v - (\epsilon + \mu_I) \bar{I}_v & = & 0 \\ \epsilon \bar{I}_v - \mu_F \bar{F}_v & = & 0 \\ (1 - r) \gamma \bar{A}_v - \mu_M \bar{M}_v & = & 0 \\ \mu_h - b\beta \bar{F}_v \bar{S}_h - \mu_h \bar{S}_h & = & 0 \\ b\beta \bar{F}_v \bar{S}_h - (\eta_h + \mu_h) \bar{I}_h & = & 0 \end{array} \right. . \quad (4.11)$$

Verifica-se da primeira equação do Sistema (4.11), que corresponde a fase aquática do mosquito, a seguinte relação:

$$\bar{A}_v [\phi r \gamma \epsilon \bar{A}_v + C_n \mu_F (\gamma + \mu_A) (\epsilon + \mu_I) - C_n \phi r \gamma \epsilon] = 0. \quad (4.12)$$

Assim, tem-se a primeira possibilidade, quando $\bar{A}_v = 0$. Substituindo nas demais equações de (4.11) e sabendo que os parâmetros são não negativos, adquire-se o ponto trivial $P_0 = (0, 0, 0, 0, 1, 0, 0)$, que corresponde ao equilíbrio livre da doença e, no qual, a população de mosquitos é totalmente ausente, existindo apenas a população humana suscetível.

A segunda possibilidade da equação (4.12) resulta em

$$\bar{A}_v = C_n \times \frac{\phi r \gamma \epsilon - \mu_F (\gamma + \mu_A) (\epsilon + \mu_I)}{\phi r \gamma \epsilon}. \quad (4.13)$$

Sob o ponto de vista biológico, os pontos de equilíbrio viáveis são aqueles cujas coordenadas são não negativas, logo considera-se a hipótese de que $\bar{A}_v > 0$, no qual implica em

$$\begin{aligned} \phi r \gamma \epsilon - \mu_F (\gamma + \mu_A) (\epsilon + \mu_I) &> 0 \Rightarrow \\ \Rightarrow \phi r \gamma \epsilon &> \mu_F (\gamma + \mu_A) (\epsilon + \mu_I) \Rightarrow \\ \Rightarrow \frac{\phi r \gamma \epsilon}{\mu_F (\gamma + \mu_A) (\epsilon + \mu_I)} &> 1, \end{aligned}$$

ou ainda que, $R > 1$. Em outras palavras, R é o número básico de reprodução para a população de mosquitos dado por

$$R = \frac{\phi r \gamma \epsilon}{\mu_F (\gamma + \mu_A) (\epsilon + \mu_I)}.$$

Assim, o valor de (4.13) pode ser reescrito como sendo

$$\bar{A}_v = C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right).$$

No contexto epidemiológico, R é o número médio de mosquitos fêmeas imaturas secundárias geradas por uma única fêmea fecundada, equivalente ao importante parâmetro limiar na dinâmica de epidemias (Anderson & May, 1991; Diekmann et al., 1990).

O outro ponto crítico do Sistema (4.10), é o equilíbrio endêmico denotado por $P_1 = (\bar{A}_v, \bar{I}_v, \bar{F}_v, \bar{M}_v, \bar{S}_h, \bar{I}_h, \bar{R}_h)$, correspondendo aos estados estacionários

não triviais e a coexistência das duas populações, juntamente com a infecção no meio.

As coordenadas do ponto endêmico são dadas por

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{A}_v = C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) \\ \bar{I}_v = \frac{r\gamma}{(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) \\ \bar{F}_v = \frac{r\gamma\epsilon}{\mu_F (\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) \\ \bar{M}_v = \frac{(1-r)\gamma}{\mu_M} C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) \\ \bar{S}_h = \frac{(\eta_h + \mu_h) \mu_h \mu_F (\epsilon + \mu_I) R}{b\beta r\gamma\epsilon C_n (R-1)} \bar{I}_h \\ \bar{I}_h = \frac{b\beta r\gamma\epsilon C_n (R-1)}{(\eta_h + \mu_h) [b\beta r\gamma\epsilon C_n (R-1) + \mu_h \mu_F (\epsilon + \mu_I) R]} \\ \bar{R}_h = \frac{\eta_h}{\mu_h} \bar{I}_h \end{array} \right. . \quad (4.14)$$

Nitidamente, para que a população de mosquitos exista na natureza é necessário $R > 1$. Já que para $R = 1$, tem-se o ponto de equilíbrio livre da doença (sem a existência da população de mosquitos). Verifica-se de (4.14) que as coordenadas do ponto de equilíbrio endêmico ficam negativas para $R < 1$, tornando-se um ponto inviável biologicamente, pois todos os parâmetros do modelo são positivos.

Observar-se no parâmetro limiar R , sob a perspectiva biológica, que o termo $\frac{\phi}{\mu_F}$ pode ser interpretado como o número médio de ovos ovipositados por cada fêmea fecundada, $\frac{r\gamma}{\gamma + \mu_A}$ é a probabilidade de sucesso de um ovo se tornar uma fêmea imatura, em que r é a fração de fêmeas imaturas que nasceram dos ovos, $\frac{1}{\gamma + \mu_A}$ o tempo médio de sobrevivência do mosquito fêmea antes do acasalamento com o mosquito macho e $\frac{1}{\gamma}$ é tempo médio de permanência de fêmeas na fase imatura. E por fim, $\frac{\epsilon}{\epsilon + \mu_I}$ é a probabilidade de uma fêmea imatura tornar-se fecundada.

Estabilidade Local dos Pontos de Equilíbrio

Inicialmente, será analisado as condições para a estabilidade local dos pontos de equilíbrio (P_0 e P_1) do Sistema (4.10) não linear. Para isso, será verificado

os sinais das partes reais dos autovalores considerados pela matriz jacobiana aplicada em cada ponto crítico do sistema, dada por

$$\mathbf{Df}(P) = \begin{bmatrix} J_1 & 0 \\ J_2 & J_3 \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

em que, as matrizes J_1 , J_2 e J_3 são

$$J_1 = \begin{bmatrix} -\frac{\phi}{C_n}\bar{F}_v - (\gamma + \mu_A) & 0 & \phi - \frac{\phi}{C_n}\bar{A}_v \\ r\gamma & -(\epsilon + \mu_I) & 0 \\ 0 & \epsilon & -\mu_F \end{bmatrix},$$

$$J_2 = \begin{bmatrix} (1-r)\gamma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b\beta\bar{S}_h \\ 0 & 0 & b\beta\bar{S}_h \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad J_3 = \begin{bmatrix} -\mu_M & 0 & 0 \\ 0 & -b\beta\bar{F}_v - \mu_h & 0 \\ 0 & b\beta\bar{F}_v & -(\eta_h + \mu_h) \end{bmatrix}.$$

A matriz jacobiana do Sistema (4.10) linearizado avaliado no ponto de equilíbrio livre da doença, denominada por $\mathbf{Df}(P_0)$, resulta em

$$\mathbf{Df}(P_0) = \begin{bmatrix} L_1 & 0 \\ L_2 & L_3 \end{bmatrix}$$

em que, as matrizes L_1 , L_2 e L_3 são

$$L_1 = \begin{bmatrix} -(\gamma + \mu_A) & 0 & \phi \\ r\gamma & -(\epsilon + \mu_I) & 0 \\ 0 & \epsilon & -\mu_F \end{bmatrix}, \quad L_2 = \begin{bmatrix} (1-r)\gamma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b\beta \\ 0 & 0 & b\beta \end{bmatrix}$$

$$\text{e} \quad L_3 = \begin{bmatrix} M_1 & 0 \\ 0 & M_2 \end{bmatrix},$$

com as matrizes M_1 e M_2 sendo dadas por

$$M_1 = \begin{bmatrix} -\mu_M & 0 \\ 0 & -\mu_h \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad M_2 = \begin{bmatrix} -(\eta_h + \mu_h) \end{bmatrix}.$$

A estabilidade local do ponto de equilíbrio P_0 é analisada pelos autovalores da equação característica dada por $\det(\mathbf{Df}(P_0) - \lambda \mathbf{I}) = 0$, no qual

$$\det(\mathbf{Df}(P_0) - \lambda \mathbf{I}) = \det(L_1 - \lambda \mathbf{I}) \det(M_1 - \lambda \mathbf{I}) \det(M_2 - \lambda \mathbf{I}).$$

Imediatamente, tem-se o autovalor $\lambda_1 = -(\eta_h + \mu_h)$ correspondente à matriz M_2 .

O polinômio característico $P_{M_1}(\lambda)$ correspondente à matriz M_1 é

$$P_{M_1}(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2,$$

em que os coeficientes são

$$\begin{cases} a_1 &= \mu_M + \mu_h \\ a_2 &= \mu_M \mu_h \end{cases}.$$

Uma vez que todas as condições do critério de Routh-Hurwitz para um polinômio de segundo grau são satisfeitas, sendo elas $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$, os autovalores λ_2 e λ_3 da matriz M_1 têm parte real estritamente negativa. Agora, será verificado se todos os autovalores do polinômio $P_{L_1}(\lambda)$ correspondente a matriz L_1 têm parte real negativa.

O polinômio característico $P_{L_1}(\lambda)$ é dado por

$$P_{L_1}(\lambda) = \lambda^3 + b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3,$$

nos quais os coeficientes são

$$\begin{cases} b_1 &= \gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I + \mu_F \\ b_2 &= (\gamma + \mu_A)(\epsilon + \mu_I) + \mu_F(\gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I) \\ b_3 &= \mu_F(\gamma + \mu_A)(\epsilon + \mu_I) - \phi r \gamma \epsilon \end{cases}.$$

As condições do critério de Routh-Hurwitz para um polinômio de terceiro grau são satisfeitas quando $b_1 > 0$, $b_2 > 0$, $b_3 > 0$ e $b_1 b_2 > b_3$. Pela hipótese, todos os parâmetros do modelo são não negativos, diante disso, $b_1 > 0$ e $b_2 > 0$ são

verdadeiros, enquanto $b_3 > 0$ é satisfeito quando $R < 1$, com R dado pela Equação (4.14). A última desigualdade $b_1 b_2 > b_3$ pode ser verificada, resultando em

$$(\gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I) [(\gamma + \mu_A)(\epsilon + \mu_I) + \mu_F(\gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I + \mu_F)] + \phi r \gamma \epsilon > 0.$$

Logo, todas as condições do critério de Routh-Hurwitz são satisfeitas e os autovalores $\lambda_{4,5,6}$ têm parte real negativa para $R < 1$. Portanto, o ponto de equilíbrio trivial P_0 é localmente assintoticamente estável para $R < 1$, e em $R = 1$ ocorre a bifurcação.

Agora, será analisado a estabilidade local do ponto de equilíbrio endêmico P_1 . Assim, o ponto crítico não trivial aplicado na matriz jacobiana apresentada em (4.15) resulta nos autovalores correspondentes da equação característica $\det(\mathbf{Df}(P_1) - \lambda \mathbf{I}) = 0$, em que

$$\det(\mathbf{Df}(P_1) - \lambda \mathbf{I}) = \det(J_1 - \lambda \mathbf{I}) \det(J_3 - \lambda \mathbf{I}).$$

Dessa forma, o polinômio característico $P_{J_3}(\lambda)$ relacionado a matriz J_3 avaliado no ponto não trivial P_1 é

$$P_{J_3}(\lambda) = \lambda^3 + p_1 \lambda^2 + p_2 \lambda + p_3,$$

com os coeficientes

$$\left\{ \begin{array}{l} p_1 = \mu_M + \eta_h + 2\mu_h + \frac{b\beta r \gamma \epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R}\right) \\ p_2 = \mu_M \left[\frac{b\beta r \gamma \epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R}\right) + \mu_h \right] + \\ \quad + (\eta_h + \mu_h) \left[\mu_M + \frac{b\beta r \gamma \epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R}\right) + \mu_h \right] \\ p_3 = \mu_M (\eta_h + \mu_h) \left[\frac{b\beta r \gamma \epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R}\right) + \mu_h \right] \end{array} \right.,$$

no qual R é dado em (4.14). As condições do critério de Routh-Hurwitz, $p_1 > 0$, $p_2 > 0$ e $p_3 > 0$ são satisfeitas para $R > 1$. A última condição $p_1 p_2 > p_3$ também é

verdadeira quando $R > 1$, então tem-se que

$$\begin{aligned} & \left[\mu_M + \frac{b\beta r\gamma\epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) + \mu_h \right] \times \left\{ \mu_M \left[\frac{b\beta r\gamma\epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) + \mu_h \right] \right\} + \\ & + (\eta_h + \mu_h) \left[\mu_M + \frac{b\beta r\gamma\epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) + \mu_h \right]^2 + \\ & + (\eta_h + \mu_h)^2 \left[\mu_M + \frac{b\beta r\gamma\epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} C_n \left(1 - \frac{1}{R} \right) + \mu_h \right] > 0. \end{aligned}$$

Assim sendo, os autovalores λ_1 , λ_2 e λ_3 da matriz jacobiana correspondente a J_3 têm parte real estritamente negativa quando $R > 1$. Por fim, falta verificar se todos os autovalores da matriz J_1 contém parte real negativa. Dessa maneira, o polinômio característico referente a matriz J_1 é

$$P_{J_1}(\lambda) = \lambda^3 + q_1\lambda^2 + q_2\lambda + q_3,$$

com os coeficientes

$$\begin{cases} q_1 = \frac{\phi r\gamma\epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} \left(1 - \frac{1}{R} \right) + \gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I + \mu_F \\ q_2 = \frac{\phi r\gamma\epsilon}{\mu_F(\epsilon + \mu_I)} \left(1 - \frac{1}{R} \right) (\epsilon + \mu_I + \mu_F) + (\gamma + \mu_A)(\epsilon + \mu_I) + \\ \quad + \mu_F(\gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I) \\ q_3 = 2\phi r\gamma\epsilon \left(1 - \frac{1}{R} \right) + \mu_F(\gamma + \mu_A)(\epsilon + \mu_I) - \phi r\gamma\epsilon \end{cases},$$

com R dado por (4.14) e a desigualdade $q_1q_2 > q_3$ pode ser avaliada, resultando em

$$\begin{aligned} & \left[(\gamma + \mu_A) R \left(1 - \frac{1}{R} \right) + \gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I \right] \times \\ & \times \left[(\gamma + \mu_A) R \left(1 - \frac{1}{R} \right) (\epsilon + \mu_I + \mu_F) + (\gamma + \mu_A)(\epsilon + \mu_I) + \mu_F(\gamma + \mu_A + \epsilon + \mu_I + \mu_F) \right] + \\ & + \mu_F(\gamma + \mu_A)(\epsilon + \mu_I) > 0. \end{aligned}$$

Então, para $R > 1$, os autovalores λ_4 , λ_5 e λ_6 da matriz jacobiana correspondente a J_1 aplicada no ponto não trivial têm parte real estritamente negativa e todas as condições do critério de Routh-Hurwitz são satisfeitas. Portanto, o equilíbrio endêmico é localmente assintoticamente estável quando $R > 1$, que é a premissa para a existência da população de mosquitos.

Nota-se que, se $R < 1$ então o equilíbrio P_0 é localmente assintoticamente estável e o ponto P_1 não é viável. Dada a condição de existência da população de mosquitos, $R > 1$, o ponto de equilíbrio endêmico passa a ser viável biologicamente e localmente assintoticamente estável.

A análise matemática do Modelo (4.10) mostrou que possui propriedades algébricas para descrição do problema considerado. Quanto a precisão e acurácia deste modelo com relação aos dados reais da dinâmica de infecção, serão analisadas no capítulo 5.

4.2 Modelo Matemático de Otimização

O Modelo Dinâmico (4.10) foi proposto sem considerar algum tipo de processo de controle sobre os mosquitos, mas ações de controle são articuladas e executadas em cenários reais de centros urbanos dos municípios. No Brasil, a ocorrência de epidemias de dengue provocaram esforços do Ministério da Saúde, dos estados e municípios para encontrar condições melhores no enfrentamento do vírus (Brasil, 2009a).

Desde 1998, a municipalização do controle da população de vetores no estado de São Paulo foi impulsionada pela implantação do Plano de Erradicação do *Aedes*. Os agentes comunitários de saúde das Secretarias Municipais de Saúde e da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) ajudam a estabelecer e promover estratégias de controle efetivas de doenças transmitidas por vetores e seus hospedeiros. Além do trabalho de bloqueio e controle dos vetores, os agentes também estabelecem ações preventivas contra os mosquitos, através da comunicação, transmissão de informações e a mobilização social em conjunto com a população do município (Brasil, 2002b).

As ações de vigilância epidemiológica permitem a coleta de informações de imóveis no cálculo de indicadores para a avaliação e possíveis redirecionamentos nos programações de ações de controle. De acordo com a situação epidemiológica encontrada no momento e local, as atividades de controle sobre a proliferação dos

vetores são realizadas.

A principal atividade de rotina são as visitas periódicas de imóveis e áreas selecionadas conforme o risco de disseminação do vírus, abrangendo praticamente todos os imóveis do município, para a eliminação de focos, através da aplicação de controles químicos (larvicidas e inseticidas), tomadas de medidas preventivas e orientações aos moradores com os cuidados necessários para impedir a proliferação do vetor (Brasil, 2017).

Devido a grande importância e necessidade de obtenção de estratégias ótimas de controle para a redução da população de vetores, propõe-se neste trabalho considerar a aplicação de controle sobre as etapas aquáticas e terrestres do mosquito.

Neste texto, serão utilizados os termos “controle aquático” e “controle terrestre” para se referir as possíveis formas de controle, já discutidas anteriormente, que possam ser utilizadas nas etapas aquática e terrestre, visando o controle populacional do mosquito. Diante disso, serão abordados a aplicação destes tipos de controles, conforme mostrado a seguir.

Inserindo as variáveis de controle u_a (aquático) e u_t (terrestre) no Modelo (4.10) e utilizando as mesmas condições iniciais, tem-se:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} A'_v(t) & = & \phi \left(1 - \frac{A_v}{C_n} \right) F_v - (\gamma + \mu_A + u_a) A_v \\ I'_v(t) & = & r\gamma A_v - (\epsilon + \mu_I + u_t) I_v \\ F'_v(t) & = & \epsilon I_v - (\mu_F + u_t) F_v \\ M'_v(t) & = & (1 - r) \gamma A_v - (\mu_M + u_t) M_v \\ S'_h(t) & = & \mu_h (1 - S_h) - b\beta F_v S_h \\ I'_h(t) & = & b\beta F_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ R'_h(t) & = & \eta_h I_h - \mu_h R_h \end{array} \right. , \quad (4.16)$$

em que as variáveis de controle $u_a(t) \in [0, 1]$, $u_t(t) \in [0, 1]$ e $0 \leq t \leq t_f$. Observa-se que, se $u_a(t) = u_t(t) = 0$, então não existe o emprego de controles na população de mosquitos, correspondendo ao Modelo Dinâmico (4.10).

Desta forma, para controlar a disseminação do vírus da dengue, considera-se um controle u_a aplicado na fase aquática do vetor para reduzir o número de ovos, larvas e pupas, e um controle u_t empregado na fase terrestre do vetor para diminuir o número de mosquitos adultos (fêmeas imaturas, fêmeas fecundadas e machos naturais). Portanto, esse processo afeta a transmissão do vírus, reduzindo também o número de infecções por dengue. No entanto, além da redução do número de infectados, deve-se preocupar também com a redução do uso da quantidade de controle devido aos problemas ambientais e econômicos. Neste sentido, propõe-se um índice de desempenho que envolve a proporção de indivíduos infectados e de controles a serem aplicados, o qual está descrito na Equação (4.17):

$$J(u_a, u_t) = \int_0^{t_f} (w_1 I_h^2 + w_2 u_a^2 + w_3 u_t^2) dt \quad (4.17)$$

em que $\sum_1^3 w_i = 1$, sendo w_1 , w_2 e w_3 pesos associados a cada parcela. Quanto maior o peso, mais importância é dada a esta. Os termos ao quadrado são para intensificar as variações.

Definido o índice de desempenho e as condições iniciais para o Sistema (4.16), propõe-se o seguinte modelo de controle ótimo

$$\min J(u_a, u_t) = \int_0^{t_f} (w_1 I_h^2 + w_2 u_a^2 + w_3 u_t^2) dt$$

sujeito a

$$\begin{aligned} A'_v(t) &= \phi \left(1 - \frac{A_v}{C_n} \right) F_v - (\gamma + \mu_A + u_a) A_v \\ I'_v(t) &= r\gamma A_v - (\epsilon + \mu_I + u_t) I_v \\ F'_v(t) &= \epsilon I_v - (\mu_F + u_t) F_v \\ M'_v(t) &= (1 - r) \gamma A_v - (\mu_M + u_t) M_v \\ S'_h(t) &= \mu_h (1 - S_h) - b\beta F_v S_h \\ I'_h(t) &= b\beta F_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ R'_h(t) &= \eta_h I_h - \mu_h R_h \\ u_a(t) &\in [0, 1], u_t(t) \in [0, 1], 0 \leq t \leq t_f \end{aligned} \quad (4.18)$$

O Problema de Otimização (4.18) objetiva determinar uma estratégia de controle que minimiza a proporção de humanos infectados e ao mesmo tempo reduz custos com controle. Para a resolução desse problema, propõe-se o uso e a comparação de duas técnicas, o Princípio do Mínimo de Pontryagin (PMP) e a metaheurística Algoritmo Genético (AG). Os quais serão descritos resumidamente a seguir:

4.2.1 Princípio do Mínimo de Pontryagin para a resolução do Modelo (4.18)

Utiliza-se o Princípio do Mínimo de Pontryagin, descrito no Apêndice A, para determinar o controle ótimo u_a^* e u_t^* (Pontryagin et al., 1962).

O Hamiltoniano para o problema (4.16) é dado por

$$\begin{aligned} H = & (c_1 I_h^2 + c_2 u_a^2 + c_3 u_t^2) + \lambda_1 \left[\phi \left(1 - \frac{A_v}{C_n} \right) F_v - (\gamma + \mu_A + u_a) A_v \right] + \\ & + \lambda_2 [r \gamma A_v - (\epsilon + \mu_I + u_t) I_v] + \lambda_3 [\epsilon I_v - (\mu_F + u_t) F_v] + \\ & + \lambda_4 [(1 - r) \gamma A_v - (\mu_M + u_t) M_v] + \lambda_5 [\mu_h (1 - S_h) - b \beta F_v S_h] + \\ & + \lambda_6 [b \beta F_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h] + \lambda_7 [\eta_h I_h - \mu_h R_h], \end{aligned}$$

em que, $\lambda_i(t)$ para $i = 1, \dots, 7$, são as variáveis adjuntas a serem determinadas.

Então, tem-se o Sistema Adjunto (4.19) seguinte

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \frac{d\lambda_1}{dt} & = & - \left(\frac{\partial H}{\partial A_v} \right) = \lambda_1 \left(\frac{F_v}{C_n} + \gamma + \mu_A + u_a \right) - \lambda_2 r \gamma - \lambda_4 r \gamma (1 - r) \\ \frac{d\lambda_2}{dt} & = & - \left(\frac{\partial H}{\partial I_v} \right) = \lambda_2 (\epsilon + \mu_I + u_t) - \lambda_2 \epsilon \\ \frac{d\lambda_3}{dt} & = & - \left(\frac{\partial H}{\partial F_v} \right) = -\lambda_1 \phi \left(1 - \frac{F_v}{C_n} \right) + \lambda_3 (\mu_F + u_t) + b \beta F_v S_h (\lambda_5 - \lambda_6) \\ \frac{d\lambda_4}{dt} & = & - \left(\frac{\partial H}{\partial M_v} \right) = \lambda_4 (\mu_M + u_t) \\ \frac{d\lambda_5}{dt} & = & - \left(\frac{\partial H}{\partial S_h} \right) = \lambda_5 (\mu_h + b \beta F_v) \\ \frac{d\lambda_6}{dt} & = & - \left(\frac{\partial H}{\partial I_h} \right) = \lambda_6 (\eta_h + \mu_h) - \lambda_7 \eta_h - 2c_1 I_h \\ \frac{d\lambda_7}{dt} & = & - \left(\frac{\partial H}{\partial R_h} \right) = \lambda_7 \mu_h \end{array} \right. \quad (4.19)$$

em que, as condições de transversalidade são dadas por

$$\lambda_i(t_f) = 0 \quad \text{para } i = 1, \dots, 7. \quad (4.20)$$

Deste modo, obtêm-se:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial H}{\partial u_a} = 0 \Rightarrow 2c_2 u_a^* - \lambda_1 A_v = 0 \\ \frac{\partial H}{\partial u_t} = 0 \Rightarrow 2c_3 u_t^* - \lambda_2 I_v - \lambda_3 F_v - \lambda_4 M_v = 0 \end{array} \right. \Rightarrow$$

$$\left\{ \begin{array}{l} u_a^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\lambda_1 A_v}{2c_2} \right\}, 1 \right\} \\ u_t^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\lambda_2 I_v - \lambda_3 F_v - \lambda_4 M_v}{2c_3} \right\}, 1 \right\} \end{array} \right. . \quad (4.21)$$

Portanto, para determinar os controles ótimos u_a^* e u_t^* tem-se que resolver o Sistema (4.22):

$$\left\{ \begin{array}{l}
 A'_v(t) = \phi \left(1 - \frac{A_v}{C_n} \right) F_v - (\gamma + \mu_A + u_a) A_v \\
 I'_v(t) = r\gamma A_v - (\epsilon + \mu_I + u_t) I_v \\
 F'_v(t) = \epsilon I_v - (\mu_F + u_t) F_v \\
 M'_v(t) = (1 - r) \gamma A_v - (\mu_M + u_t) M_v \\
 S'_h(t) = \mu_h (1 - S_h) - b\beta F_v S_h \\
 I'_h(t) = b\beta F_v S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\
 R'_h(t) = \eta_h I_h - \mu_h R_h \\
 \lambda'_1(t) = \lambda_1 \left(\frac{F_v}{C_n} + \gamma + \mu_A + u_a \right) - \lambda_2 r \gamma - \lambda_4 r \gamma (1 - r) \\
 \lambda'_2(t) = \lambda_2 (\epsilon + \mu_I + u_t) - \lambda_2 \epsilon \\
 \lambda'_3(t) = -\lambda_1 \phi \left(1 - \frac{F_v}{C_n} \right) + \lambda_3 (\mu_F + u_t) + b\beta F_v S_h (\lambda_5 - \lambda_6) \\
 \lambda'_4(t) = \lambda_4 (\mu_M + u_t) \\
 \lambda'_5(t) = \lambda_5 (\mu_h + b\beta F_v) \\
 \lambda'_6(t) = \lambda_6 (\eta_h + \mu_h) - \lambda_7 \eta_h - c_1 \\
 \lambda'_7(t) = \lambda_7 \mu_h \\
 u_a^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\lambda_1 A_v}{2 c_2} \right\}, 1 \right\} \\
 u_t^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\lambda_2 I_v - \lambda_3 F_v - \lambda_4 M_v}{2 c_3} \right\}, 1 \right\} \\
 \lambda_i(t_f) = 0, \text{ para } i = 1, \dots, 7 \\
 A_v(0) = A_{v0} \\
 I_v(0) = I_{v0} \\
 F_v(0) = F_{v0} \\
 M_v(0) = M_{v0} \\
 S_h(0) = S_{h0} \\
 I_h(0) = I_{h0} \\
 R_h(0) = R_{h0}
 \end{array} \right. \quad . \quad (4.22)$$

4.2.2 Algoritmo Genético (AG)

Nesta subseção será proposto um Algoritmo Genético para determinar soluções ótimas aproximadas dos controles u_a e u_t para o Modelo (4.18).

O Algoritmo Genético (AG) é uma metaheurística e foi elaborado por Holland (1975) visando determinar soluções aproximadas para problemas de otimização, ganhando destaque com a publicação de Goldberg (1989). Esta técnica faz analogia a teoria da evolução de Charles Darwin, em que, no espaço de busca, as soluções são vistas como um indivíduo de uma população. Cada indivíduo possui um cromossomo formado por uma matriz de elementos numéricos representando uma possível solução (factível ou não) do problema abordado. Cada célula da matriz representa um gene e o valor informado nesta célula representa um alelo. Dessa forma, muitas vezes os indivíduos são também chamados de cromossomos. As ideias de AG apresentadas neste texto são baseadas em Goldberg (1989).

Após definida a estruturação do indivíduo, o AG inicia-se com a criação de uma população inicial com N indivíduos, gerados aleatoriamente, ou construtivamente, ou mesmo utilizando os dois processos aleatório e construtivo. Cada indivíduo é avaliado a partir de uma função de avaliação (geralmente baseado na função objetivo do problema de otimização), sendo os indivíduos mais aptos aqueles que têm maior valor da função de avaliação (função *fitness*). Um ou mais indivíduo com melhor valor para o *fitness* é armazenado em uma área chamada Elite, visando não perder a estrutura do melhor, ou dos melhores indivíduos (mais adaptados).

Depois de avaliados, os indivíduos passam por um processo iterativo, com aplicação sucessiva dos operadores genéticos: seleção, cruzamento (crossover) e mutação, gerando em cada iteração uma nova população de tamanho N . Em cada nova geração a Elite é atualizada. Estes operadores são elaborados de forma que os indivíduos mais adaptados sejam capazes de se reproduzirem combinando soluções já existentes e passando as melhores características genéticas para as próximas gerações. Existe uma ampla literatura que estuda diferentes formas de realizar estes operadores, dependendo das características do problema abordado

(Baker & Ayechew, 2003; Chambers, 2000; Chu & Beasley, 1998; Florentino et al., 2014; Murata et al., 1996). O processo termina com a aplicação de algum critério de parada, que neste trabalho é baseado na fixação do número máximo de gerações G .

Algoritmo Genético proposto para a resolução do Modelo (4.18)

Para proposição do AG, definiu-se a estrutura de cada indivíduo como uma matriz A com S linhas e T colunas. As colunas representam o tempo avaliado para aplicação do controle (em dias), cada linha representa um controle a ser adotado. Assim, o valor associado ao elemento (a_{it}) da matriz A está relacionado a quantificação do controle tipo i a ser aplicado no dia t , conforme a ilustração a seguir.

A Figura 4.6 ilustra a estrutura de um indivíduo representando a aplicação de dois controles ($S = 2$) em um horizonte de tempo de um ano ($T = 365$ dias), o controle aquático (u_1) e o terrestre (u_2).

$$\begin{bmatrix} u_1(1) & u_1(2) & \dots & u_1(364) & u_1(365) \\ u_2(1) & u_2(2) & \dots & u_2(364) & u_2(365) \end{bmatrix}$$

Figura 4.6 - Matriz $A_{2 \times 365}$ como estrutura do indivíduo propostos para representar uma solução de controle para a dinâmica do sistema representado pelo Modelo (4.18). Em que $u_i(t)$ é o valor da variável de controle u_i no tempo t , para $i = 1, 2$ e $t = 1, 2, \dots, 365$.

De forma geral, o AG segue os seguintes passos:

1. Definir valores para os parâmetros do AG: S , T , G , N , etc.
2. Criar a população inicial com N indivíduos aleatórios no intervalo $[0, 1]$ e armazená-la em POP .

3. Avaliar cada indivíduo da população inicial.
4. Armazenar os m melhores indivíduos na Elite.
5. Aplicar os seguinte operadores genéticos G vezes:
 - 5.1 Fazer a seleção dos indivíduos da *POP* para realizar o cruzamento (pais);
 - 5.2 Aplicar o cruzamento entre os indivíduos selecionados e avaliar os novos indivíduos gerados (filhos);
 - 5.3 Aplicar o processo de mutação, caso o indivíduo tenha sido selecionado para isto. Avaliar os indivíduos que sofreram mutação;
 - 5.4 Criar uma nova população com os N melhores indivíduos, dentre os indivíduos da *POP* e os novos indivíduos gerados pelo cruzamento e pela mutação. Eliminar os elementos em *POP*;
 - 5.5 Armazenar a nova população em *POP*;
 - 5.6 Atualizar a Elite.
6. A Solução procurada é a melhor solução presente na Elite.

A população inicial foi gerada de forma totalmente aleatória. Cada indivíduo j foi construído com valores fixos $u_1(t) = k_1$ e $u_2(t) = k_2$ com k_1 e k_2 gerados aleatoriamente no intervalo de $[0, 1]$, para todo $t = 1, 2, \dots, T$.

A avaliação foi baseada no valor da função objetivo, quanto menor, melhor adaptado é o indivíduo.

A seleção foi realizada por torneio. Escolhe-se aleatoriamente dois indivíduos e o mais apto vai para a piscina de cruzamento. Repete-se esta escolha Y vezes, $Y \leq N$.

Para o cruzamento, toma-se 2 indivíduos da piscina de cruzamento e sorteia-se 4 números inteiros aleatórios para pontos de corte: $r_{11} \in [1, T - 1]$, $r_{12} \in [r_{11}, T - 1]$, $r_{21} \in [1, T - 1]$ e $r_{22} \in [r_{21}, T - 1]$. Faz-se o cruzamento dos 2 indivíduos utilizando os pontos r_{11} , r_{12} , r_{21} e r_{22} conforme mostrado na Figura 4.7.

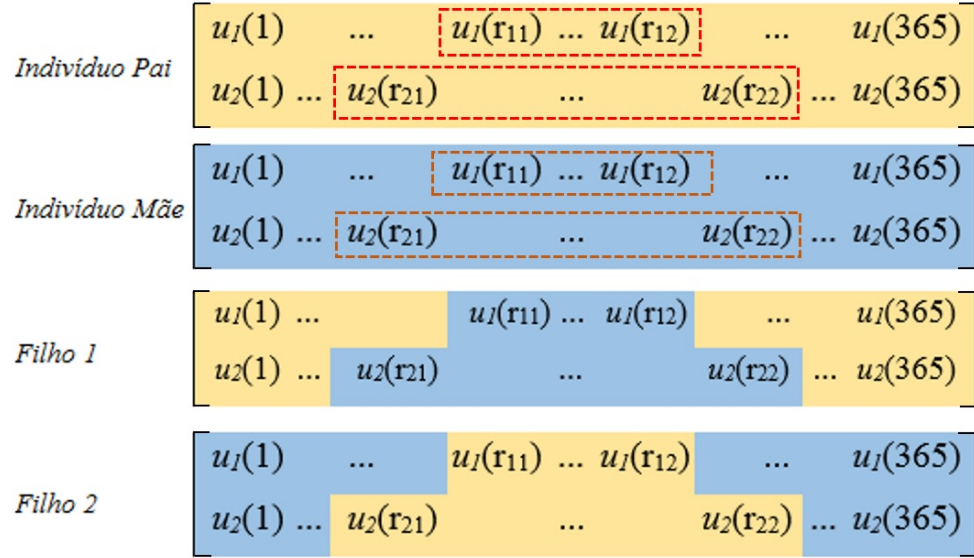


Figura 4.7 - Processo de cruzamento do AG proposto.

Para o processo de mutação é utilizada uma probabilidade α (em geral $\alpha = 0,05$) para que o indivíduo sofra uma mutação. Sorteia-se um número $r \in [0, 1]$. Se $r \leq \alpha$ o indivíduo sofrerá uma mutação, caso contrário, o indivíduo permanece como está. Se o indivíduo for indicado para sofrer uma mutação, sorteia-se 4 números inteiros aleatórios: $r_{11} \in [1, T - 1]$, $r_{12} \in [r_{11}, T - 1]$, $r_{21} \in [1, T - 1]$ e $r_{22} \in [r_{21}, T - 1]$ e também 2 números reais $a \in [0, 1]$ e $b \in [0, 1]$. Assim, faz-se a mutação como mostrado na Figura 4.8.

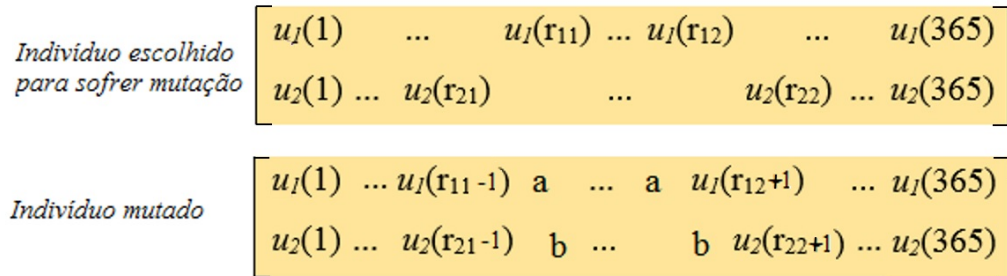


Figura 4.8 - Processo de mutação do AG proposto.

O critério de parada é o número máximo de gerações e a nova população foi escolhida pelos N melhores indivíduos, sem permissão de indivíduos iguais.

No próximo capítulo deste estudo, será apresentado as simulações numéricas para os cenários construídos para o Sistema (4.10) e as análises computacionais, além das estratégias de controles ótimos para a fase aquática e terrestre da população de mosquitos obtidas pelo Modelo de Otimização (4.18) a partir do uso da técnica do PMP e da aplicação do AG proposto para o problema de otimização.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo é apresentada uma abordagem computacional para análise dos modelos propostos, tanto o modelo dinâmico quanto o modelo de otimização. Os resultados numéricos encontrados foram comparados com a proporção de casos reais de humanos infectados para o município de Campinas do estado de São Paulo, para os anos de 2015, 2016, 2017 e 2018. Os dados de casos autóctones de dengue do município de Campinas/SP, por semana epidemiológica para cada ano foram obtidos do CVE e podem ser observados nas tabelas localizadas no Apêndice B.

Os dados referentes a distribuição do número de casos de indivíduos infectados foram obtidos de acordo com os calendários epidemiológicos de 2015 a 2018. Por convenção as semanas epidemiológicas são computadas de domingo a sábado, no qual a primeira semana do ano epidemiológico é a que abrange maior número de dias do mês de janeiro e a última semana do ano contém o maior número de dias do mês de dezembro. As informações sobre os calendários epidemiológicos podem ser vistos no SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (disponíveis em <http://portalsinan.saude.gov.br/calendario-epidemiologico>).

O número total de indivíduos da população humana do município de Campinas/SP e a esperança de vida da população do estado de São Paulo para cada ano, foram obtidos das Informações dos Municípios Paulistas (IMP) da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE (disponíveis em <http://www.imp.seade.gov.br/>).

Nas implementações numéricas, aplicou-se um período de 365 dias para cada cenário simulado dos modelos. Para analisar os resultados obtidos em uma

semana epidemiológica, juntamente com os dados de casos reais retirados do CVE, as proporções de indivíduos infectados de cada simulação computacional foi somada de sete em sete dias (tempo de uma semana epidemiológica).

Em todos os cenários, considerou-se que as condições iniciais da população de vetores foram: $A_v(0) = 2,9 \times 10^{-3}$, $I_v(0) = 2,4310 \times 10^{-7}$, $F_v(0) = 8,3286 \times 10^{-8}$ e $M_v(0) = 2,9727 \times 10^{-6}$. As condições iniciais da população humana e os parâmetros epidemiológicos β e μ_h foram calibrados para o local e ano estudado, já que uma epidemia pode se comportar diferentemente de outras ocorrências e áreas de incidência. Isso acontece devido ao seu padrão temporal endêmico-epidêmico, a constante mutação do vírus e as diversas variações de condições socioambientais que influenciam diretamente a dinâmica da doença.

Desta forma, foram construídos quatro cenários que representam o município de Campinas: o cenário 1 para o ano de 2015, cenário 2 para o ano de 2016, cenário 3 para o ano de 2017 e o cenário 4 para o ano de 2018. Os valores dos parâmetros epidemiológicos e as referências dos mesmos, utilizados em todas as simulações são dados pela Tabela 5.1.

Tabela 5.1. Valores dos parâmetros epidemiológicos.

Parâmetros	Unidade	Valor	Referência
C	—	1,0	Yang (2017)
r	—	0,5	Thomé et al. (2010)
ϕ	dias ⁻¹	6,353	Thomé et al. (2010)
γ	dias ⁻¹	0,0941	Florentino et al. (2018a)
ϵ	dias ⁻¹	0,927	Florentino et al. (2018a)
μ_A	dias ⁻¹	0,0583	Thomé et al. (2010)
μ_I	dias ⁻¹	0,0202	Florentino et al. (2018a)
μ_F	dias ⁻¹	0,0319	Florentino et al. (2018a)
μ_M	dias ⁻¹	0,06	Thomé et al. (2010)
b	dias ⁻¹	1,0	Nishiura & Epidemiologic Methods (2006)
η_h	dias ⁻¹	0,167	Nishiura & Epidemiologic Methods (2006)

Os Modelos (4.10) e (4.16) foram resolvidos pelo método clássico de Runge-Kutta de quarta ordem, implementado em linguagem C com um intervalo de tempo igual a 0,00005, usando o software Code::Blocks em um computador com processador *Intel Core i5*, 8 GB de memória e sistema operacional *Linux Mint 17.3 Cinnamon*. O tempo envolvido nas simulações computacionais ficou entre 1,975 e 2,791 segundos e os resultados foram plotados utilizando o software gráfico *Xmgrace*.

Nas subseções a seguir serão apresentados respectivamente os resultados das simulações numéricas do Modelo (4.10), do Modelo Dinâmico com controle (4.16) e do Modelo de Otimização (4.18).

5.1 Análise Computacional do Modelo Dinâmico (4.10)

Nesta subseção, descreve-se os resultados numéricos obtidos com o intuito de comparar a dinâmica de transmissão do vírus da dengue, através do Modelo (4.10) sobre influência da temperatura e precipitação na população de vetores, com a proporção do número de casos reais de humanos infectados para o município de Campinas do estado de São Paulo nos anos de 2015 a 2018.

O Modelo (4.10) foi implementado utilizando os valores da capacidade suporte constantes dos trabalhos Yang (2017), Florentino et al. (2018a) e Thomé (2007) para os diferentes cenários, e o resultado da implementação utilizando $C_n = 1$ foi comparado com o obtido a partir da proposta deste trabalho (ver Figura 5.1), ou seja, com a utilização da capacidade suporte sofrendo interferências climáticas.

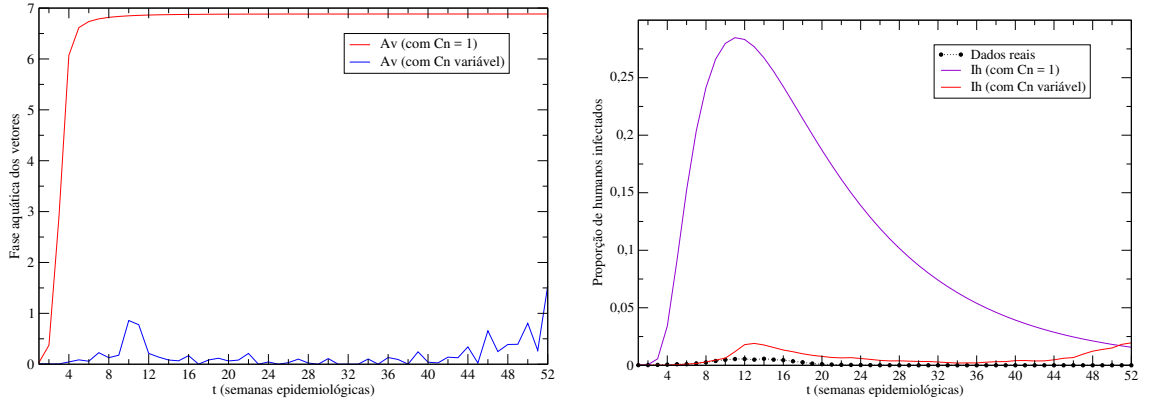
Cenário 1: Município de Campinas/SP, ano de 2015

O cenário 1 refere-se a cidade de Campinas/SP no ano de 2015. Neste cenário, o município tinha 1.134.546 habitantes no total. De acordo com os dados coletados, admitiu-se que 38 humanos estavam infectados nessa população no primeiro dia da primeira semana epidemiológica deste ano. Então, as condições iniciais

para as variáveis de estado relacionadas a população humana para este ano foram $S_h(0) = 1 - I_h(0)$, $I_h(0) = 3,34936 \times 10^{-5}$ e $R_h(0) = 0$.

A esperança de vida da população total para o estado de São Paulo no ano de 2015 era de 75,81 anos. Baseado nesse valor, utilizou-se $\mu_h = 3,61394 \times 10^{-5}$ como a taxa de natalidade e mortalidade humana. A probabilidade de encontro do humano com uma fêmea fecundada foi calibrada a partir dos dados reais de casos de dengue, resultando em $\beta = 8,21184 \times 10^{-3}$.

Na Figura 5.1 são comparadas as trajetórias das variáveis associadas aos mosquitos na fase aquática 5.1(a) e aos indivíduos infectados 5.1(b), utilizando dois tipos da função de capacidade suporte, em vermelho estão os resultados associados a consideração de uma função constante, considerando que no ano todo existem iguais condições para o desenvolvimento dos mosquitos (prática comum na literatura) e em azul, os resultados propostos neste trabalho, ou seja, a capacidade suporte varia de acordo com as condições climáticas favoráveis ou desfavoráveis ao desenvolvimento dos mosquitos. A proporção de indivíduos infectados para os casos reais está mostrado em preto na Figura 5.1(b).



(a) A_v com C_n constante e C_n variável.

(b) I_h com C_n constante e C_n variável.

Figura 5.1: Comparação da dinâmica populacional de (a) mosquitos na fase aquática e (b) humanos infectados utilizando a capacidade suporte sem considerar a influência climática e a proposta de C_n variável sob a influência de fatores climáticos para o município de Campinas/SP - 2015.

Como pode ser observado, quando utiliza-se fatores climáticos (temperatura e precipitação) na capacidade suporte, o Modelo Dinâmico (4.10) que descreve a disseminação do vírus da dengue representa melhor a realidade. Além disso, a dinâmica populacional dos mosquitos na fase aquática (Figura 5.1(a)) e os intervalos que apontam maior incidência de dengue são condizentes com os períodos em que as temperaturas e precipitações são mais elevadas.

A Figura 5.2 apresenta em melhor escala, uma comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2015 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10). A diferença apresentada entre o valor estimado e o caso real pode ser devido ao fato de que o Sistema Dinâmico (4.10) não apresenta nenhum tipo de controle, enquanto na prática é usual a aplicação de controle populacional do mosquito durante todo o ano, com maior intensidade em períodos de grande incidência da doença. A Figura 5.3 mostra uma estimativa de controles na fase aquática e terrestre do mosquito que possivelmente os agentes sanitários tenham aplicado.

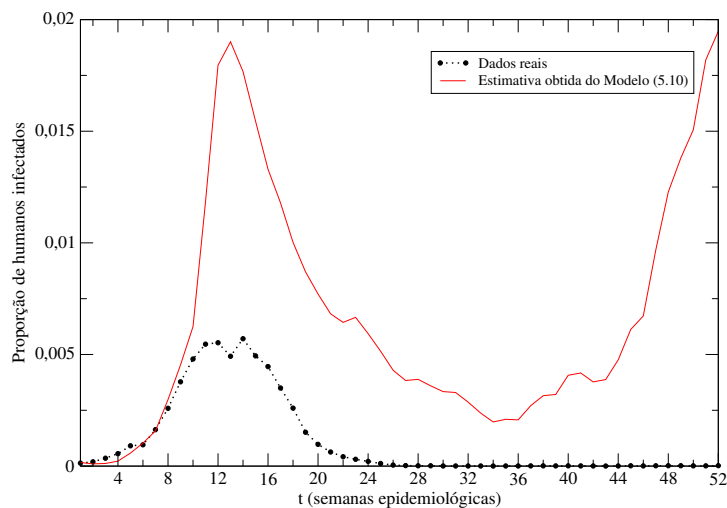
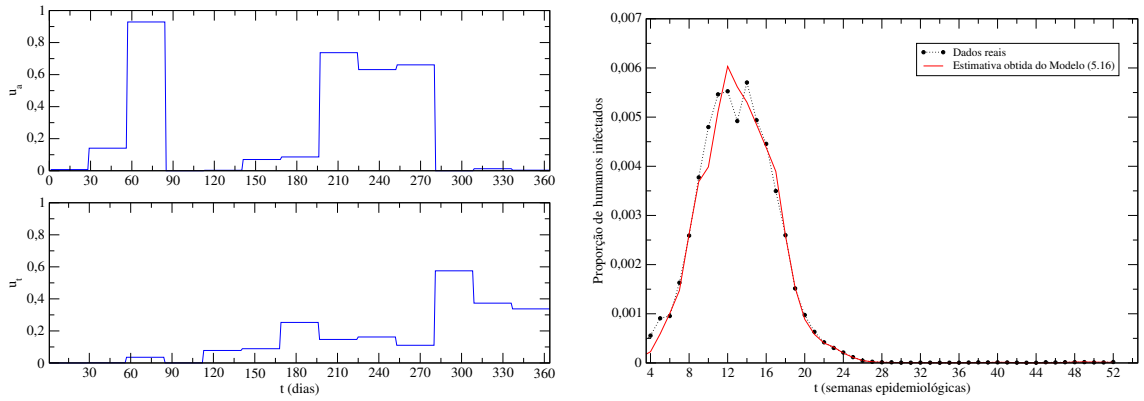


Figura 5.2 - Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2015 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).

Utilizando a função *fminsearch* do software *Octave*, foram estimadas as estratégias de controle do mosquito nas fases aquática (u_a) e terrestre (u_t). Os resultados estão mostrados na Figura 5.3(a). Foi estimado que houve maior intensidade de controle do mosquito na fase aquática nos meses de fevereiro e março (do dia 30 ao dia 90) e de meados de julho a meados de outubro (do dia 165 ao dia 285). Quanto ao controle de mosquito na fase terrestre, foi mais intenso a partir de outubro até o final do ano. Observa-se na Figura 5.3(b) que, com a aplicação desses controles, o Modelo Matemático (4.16) produz estimativas dos valores de humanos infectados muito próximas dos valores reais retratados.



(a) Estimativa dos controles aplicados.

(b) I_h com a estimativa dos controles aplicados.

Figura 5.3: Estimativa dos (a) controles na fase aquática (u_a) e na terrestre (u_t) do mosquito aplicados pela vigilância em saúde e a (b) comparação de humanos infectados utilizando esses controles estimados para o município de Campinas/SP - 2015.

Cenário 2: Município de Campinas/SP, ano de 2016

No cenário 2, representando o ano de 2016, haviam 1.142.620 habitantes no município de Campinas/SP e estimou-se que 18 desses estavam com o vírus no primeiro dia da primeira semana do ano epidemiológico a partir dos dados reais observados. Assim, as condições iniciais para as variáveis de estado relacionadas a essa população humana foram $S_h(0) = 1 - I_h(0)$, $I_h(0) = 1,57530 \times 10^{-5}$ e $R_h(0) = 0$. A probabilidade de encontro do humano com uma fêmea fecundada neste ano foi de $\beta = 4,49968 \times 10^{-4}$. E, a taxa de natalidade e mortalidade humana foi $\mu_h = 3,59695 \times 10^{-5}$, visto que a esperança de vida do estado de São Paulo era de 75,96 anos.

O cenário 2 foi implementado computacionalmente a partir do Sistema (4.10) que não possui controles na população de mosquitos e a comparação desses resultados com a proporção dos casos reais de infecção por dengue estão mostrados na Figura 5.4. Os aumentos observados na proporção de humanos infectados da curva estimada estão em concordância com os dados de temperatura e precipitação, quando esses apresentam maior intensidade, como exibido na Figura 4.3. A diferença entre as curvas também pode ser explicada pela ausência de controle.

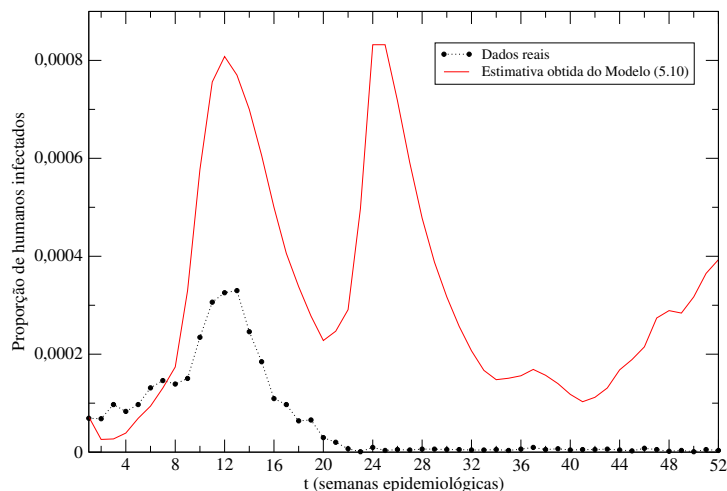


Figura 5.4 - Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2016 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).

Cenário 3: Município de Campinas/SP, ano de 2017

O SEADE registrou que existiam 1.150.753 habitantes no município em 2017 e foi pressuposto que havia um infectado pelo vírus na primeira semana epidemiológica do ano. Assim, $S_h(0) = 1 - I_h(0)$, $I_h(0) = 0,08690 \times 10^{-5}$ e $R_h(0) = 0$ são as condições iniciais da população humana para este ano. No estado de São Paulo, a esperança de vida da população total foi de 76,14 anos, diante disso, utilizou-se $\mu_h = 3,59827 \times 10^{-5}$ para a taxa de natalidade e mortalidade humana. Neste ano, $\beta = 0,16511 \times 10^{-4}$ foi a probabilidade de encontro do humano com uma fêmea fecundada.

O resultado apresentado pela Figura 5.5 mostra o aumento da proporção de infecções por dengue em humanos, já que não é previsto a aplicação de controle no Modelo (4.10), quando comparado com a proporção de dados reais para esse mesmo ano. O aumento de casos de infecção por dengue está associado ao número de criadouros disponíveis para a reprodução dos mosquitos, potencializados pelas condições ambientais elevadas (temperatura e precipitação).

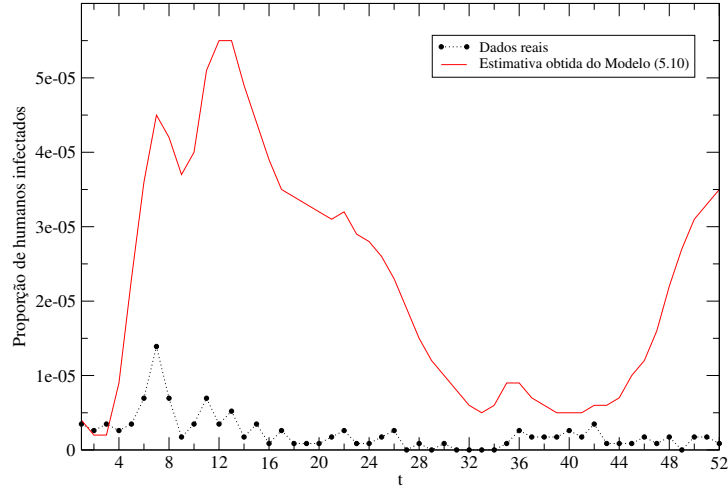


Figura 5.5 - Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2017 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).

Cenário 4: Município de Campinas/SP, ano de 2018

No ano de 2018, o SEADE apontou que haviam 1.158.944 habitantes no município de Campinas/SP e foi suposto que havia um infectado pela dengue no primeiro dia da primeira semana desse ano epidemiológico. Desse modo, utilizou-se as seguintes condições iniciais para esse cenário 4: $S_h(0) = 1 - I_h(0)$, $I_h(0) = 0,08630 \times 10^{-5}$ e $R_h(0) = 0$. A esperança de vida da população total para este ano foi de 76,42 anos, então, neste caso utilizou-se $\mu_h = 3,59851 \times 10^{-5}$ para a taxa de natalidade e mortalidade humana, além de $\beta = 0,36611 \times 10^{-4}$ para a probabilidade de encontro do humano com uma fêmea fecundada.

A Figura 5.6 apresenta a comparação da estimativa da proporção de humanos infectados pelo vírus da dengue obtida através do Sistema (4.10) com os dados reais coletados do cenário 4. Observa-se que, houve crescimentos dos registros de infecções por dengue aos períodos simultâneos de altas temperaturas e de maiores precipitações (ver Figura 4.5), favorecendo a produção de novos criadouros e a capacidade suporte nos reservatórios naturais já existentes no ambiente, facilitando a adaptação do mosquito e proliferação do vírus. O aumento da estimativa da proporção de infectados pode estar relacionado com a inexistência de controles.

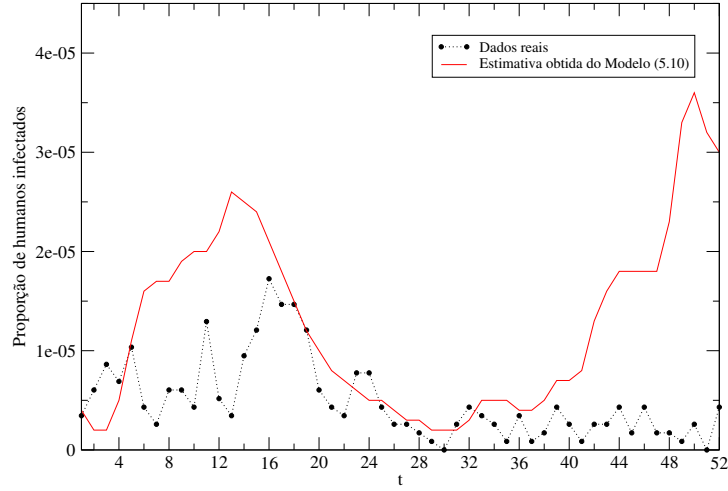


Figura 5.6 - Comparação entre a proporção de humanos infectados de Campinas/SP em 2018 e os valores estimados dessa proporção a partir do Modelo (4.10).

5.2 Análise Computacional do Modelo de Otimização (4.18)

O Modelo de Otimização (4.18) foi resolvido por dois métodos: o Princípio do Mínimo de Pontryagin e pelo Algoritmo Genético. O objetivo é determinar a partir das resoluções encontradas pelas técnicas, estratégias de controle ótimo para minimizar simultaneamente os humanos infectados pelo vírus da dengue e os custos com os controles químicos aplicados nas fases (aquática e terrestre) da população de mosquitos.

A técnica de Varredura para Frente e para Trás (do inglês *Forward-Backward Sweep Method*) foi utilizada para a resolução numérica do problema de controle ótimo no método do Princípio do Mínimo de Pontryagin (para mais informações ver Lenhart & Workman (2007) e Muhith et al. (2020)). O algoritmo do método de PMP foi implementado em linguagem C com o critério de parada de 100 simulações para convergência.

No Algoritmo Genético a seleção dos indivíduos mais aptos foi feita por meio da Seleção por Torneio, utilizou-se 100 indivíduos para a população inicial, 100 gerações para a aplicação de operadores genéticos e probabilidade de mutação de 5%. O AG foi implementado no software *Octave*, resultando nos controles ótimos u_a e u_t ,

que foram executados nas implementações em linguagem C na resolução numérica padrão das equações diferenciais, através do Runge-Kutta de quarta ordem.

Os pesos associados ao índice de desempenho J , tanto para o PMP quanto para o AG foram: $w_1 = 0,99$ e $w_2 = w_3 = 0,005$, ou seja, a maior importância é dada para minimizar os casos de humanos infectados. As características, condições iniciais das populações e parâmetros biológicos (Tabela 5.1) para os cenários do Modelo (4.18) são os mesmos aplicados no Sistema Dinâmico (4.10) na subseção anterior.

O tempo computacional envolvido nas simulações numéricas para o PMP ficou entre 7 a 9 minutos, já para o AG o tempo foi de aproximadamente 4 horas. Os resultados apresentados pelos dois métodos de resolução do Modelo (4.18) em cada cenário foram plotados utilizando o software gráfico *Xmgrace*.

Cenário 1: Município de Campinas/SP, ano de 2015

O Modelo de Otimização (4.18) foi resolvido a partir do PMP com dados do cenário 1 e os resultados podem ser observados na Figura 5.7. O modelo propôs estratégias de controles ótimos para as fases aquática e terrestre do mosquito visando a redução de humanos infectados do município de Campinas/SP, Figura 5.7(b), e minimizando a quantidade de controle a ser usada.

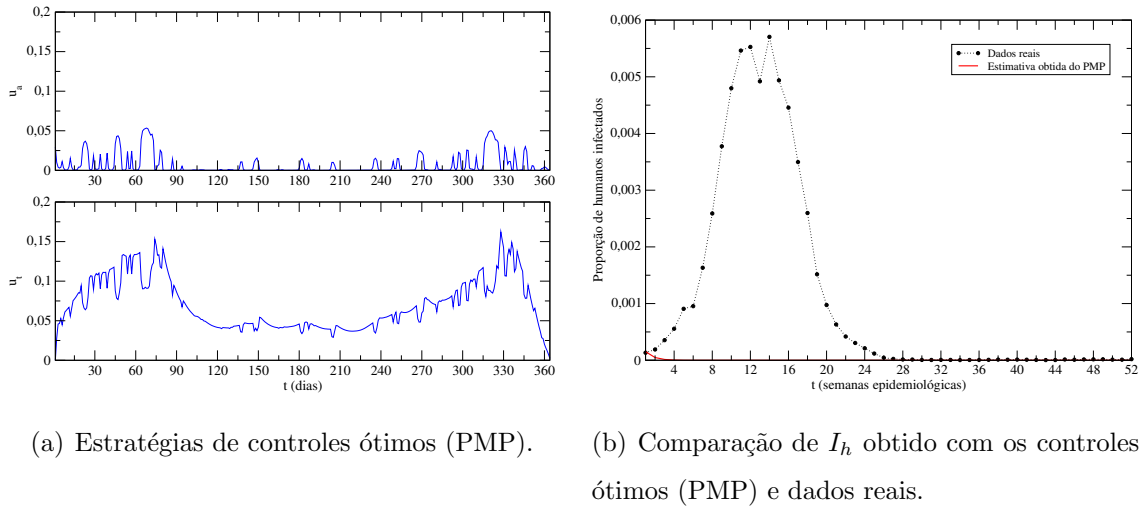


Figura 5.7: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2015.

A Figura 5.7(b) mostra que o controle proposto foi capaz de reduzir drasticamente a contaminação por dengue em menos de 5 semanas. O modelo propõe uma estratégia aplicando controle o ano todo, mas com mais intensidade nos 3 primeiros e nos 3 últimos meses do ano, nas duas fases do mosquito, ou seja, a aplicação é intensificada no período do verão (altas temperaturas e precipitações), não havendo abertura para o crescimento de vetores sem a ação diária constante dos controles.

Observa-se que a estratégia de aplicação de controle obtida com o método PMP é muito difícil de ser implementada na prática, visto que a cada dia é proposta uma intensidade diferente de controle. Desta forma, propôs-se o algoritmo genético para resolução do Modelo (4.18), cuja solução, são estratégias de controle mais fáceis de serem implementadas.

A Figura 5.8 apresenta as estratégias de controles ótimas obtidas pelo Modelo de Otimização (4.18) a partir da aplicação do AG com dados do Cenário 1.

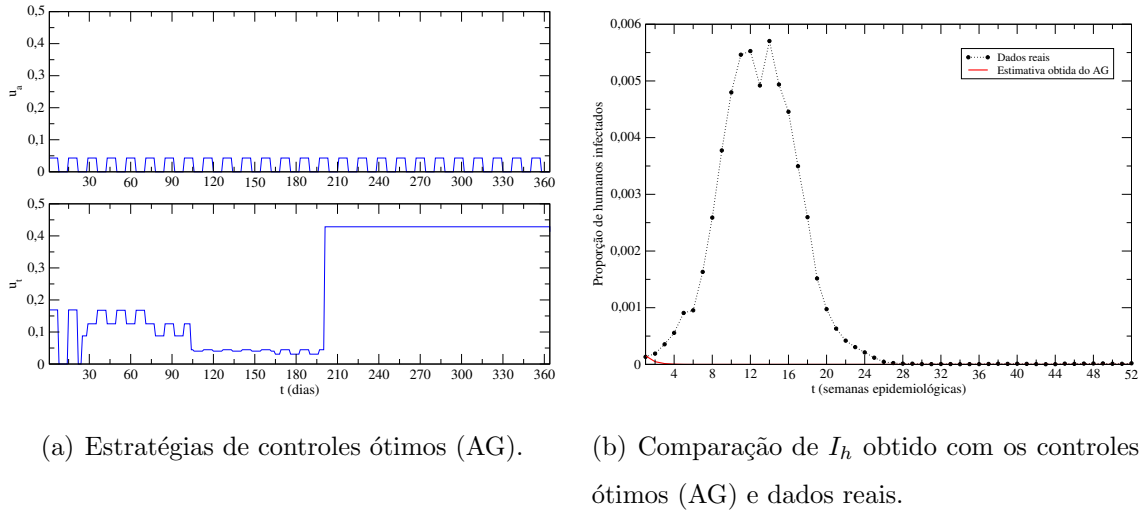


Figura 5.8: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2015.

Os resultados, observados na Figura 5.8, mostram as estratégias de controles propostas para reduzir as infecções por dengue no cenário 1. Propõe-se então, aplicar o controle aquático por 7 dias e parar 7 dias, repetindo este processo o ano todo. Na fase terrestre, foi proposto iniciar com uma quantidade de controle baixa nos primeiros 105 dias, após isto reduzir até o dia 200 e após isto, intensificar a aplicação, até o final do ano.

A área abaixo da curva que descreve a dinâmica da proporção de humanos infectados, obtida usando a técnica PMP e mostrada na Figura 5.7, foi de 0,000146 e a obtida resolvendo o Modelo (4.18) com o AG (Figura 5.8), foi de 0,000145. Portanto, estratégia de aplicação de controles obtida com auxílio do AG além de ser de fácil manejo, é mais vantajosa por minimizar infecções por dengue. A curva de convergência do AG foi verificada para todos os cenários e para o ano de 2015 (cenário 1) pode ser observada na Figura 5.9.

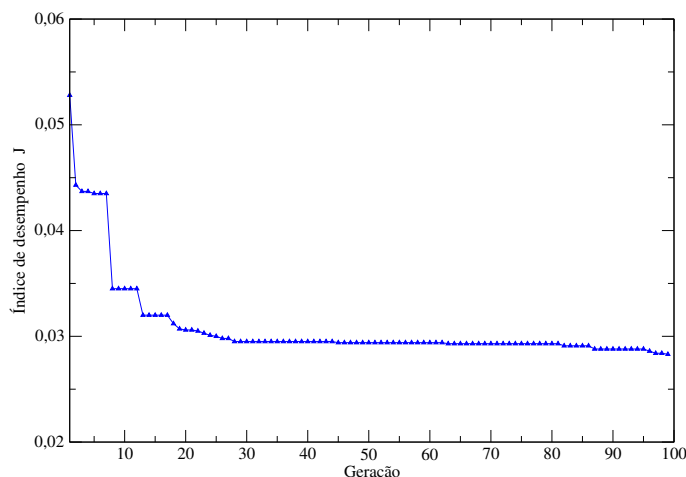
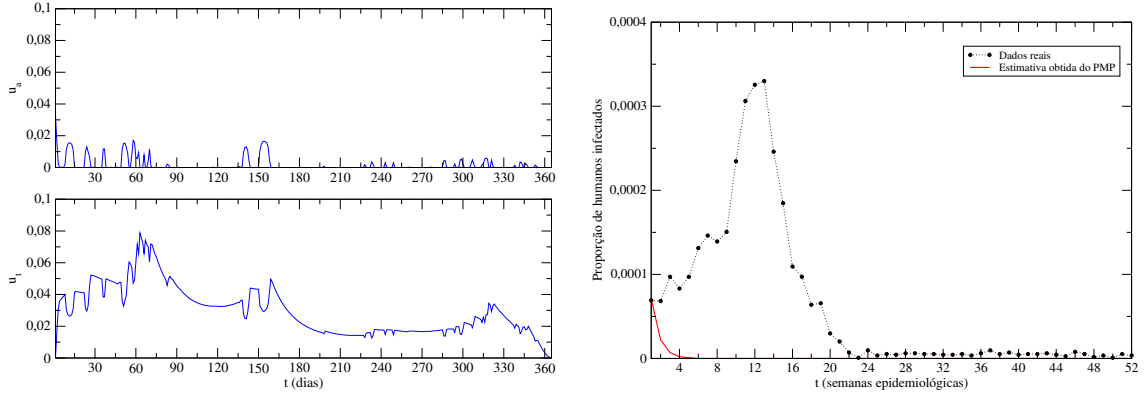


Figura 5.9 - Curva de convergência do AG.

Cenário 2: Município de Campinas/SP, ano de 2016

A Figura 5.10 apresenta os resultados obtidos pela resolução do Modelo de Otimização (4.18), com dados do cenário 2 e a técnica PMP, apresentando os controles ótimos u_a e u_t (Figura 5.10(a)) e a dinâmica da proporção dos casos de humanos infectados pelo vírus da dengue (Figura 5.10(b)). Os resultados obtidos utilizando o AG estão ilustrados pela Figura 5.11. A área abaixo da curva que descreve a dinâmica da proporção de humanos infectados, encontrada utilizando os dois métodos foi de 0,000067.



(a) Estratégias de controles ótimos (PMP). (b) Comparação de I_h obtido com os controles ótimos (PMP) e dados reais.

Figura 5.10: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2016.

A estratégia de controle na fase aquática da população de mosquitos obtida com o uso da técnica PMP, Figura 5.10(a), consiste em aplicar pequenas e variadas quantidades de controle durante todo o ano, enquanto para o controle terrestre foi sugerida a aplicação de grande quantidade nos primeiros 160 dias e depois reduzir esta quantidade até o final do ano. Desta forma, a infecção foi reduzida, impedindo o pico observado no caso real.

Observa-se na Figura 5.11(a) que, as estratégias determinadas com o auxílio do AG propõem a aplicação do controle aquático (u_a), de forma constante e em pouca quantidade para todo intervalo de tempo. Já para o controle de mosquitos na fase terrestre (u_t), foi proposto utilizar baixa quantidade de controle até o dia 180, conforme mostrado na Figura 5.11(a), depois altas quantidades até o final do ano. Conseguindo assim reduzir o número de indivíduos infectados, Figura 5.11(b).

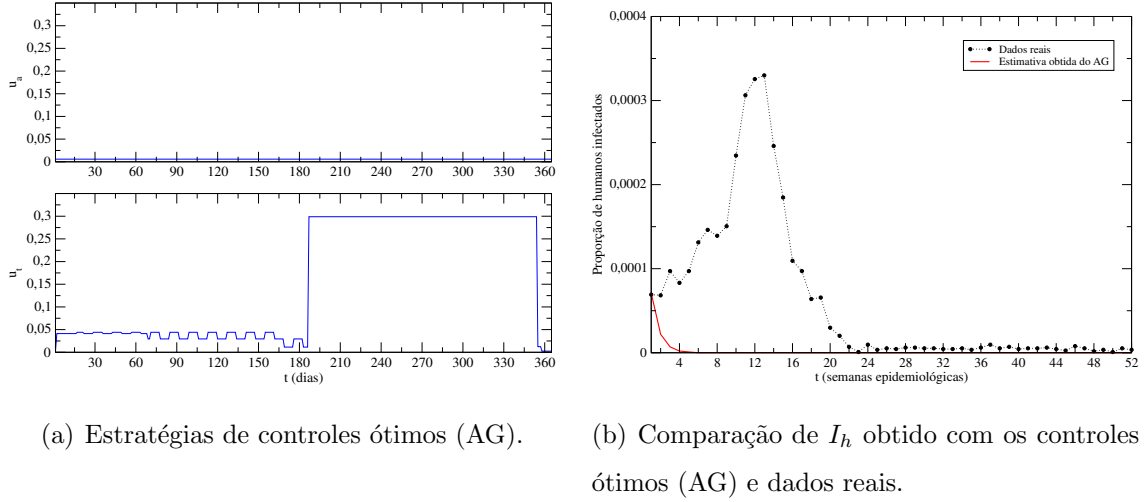


Figura 5.11: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2016.

Cenário 3: Município de Campinas/SP, ano de 2017

Neste caso, as Figuras 5.12 e 5.13 apresentam as estratégias de controles ótimas para a fase aquática e terrestre da população de mosquitos obtidas pela resolução do Modelo (4.18), com os dados do cenário 3 e o auxílio das técnicas PMP e AG, respectivamente. A Figura 5.12(a) mostra as estratégias de controles ótimos obtidas para o ano de 2017 através da aplicação do PMP no Sistema (4.18), tendo em vista a minimização de humanos portadores do vírus da dengue e das quantidades de controles a serem aplicados nas fases de vida dos mosquitos (aquática e terrestre).

Observa-se que a estratégia de controle para a fase aquática (u_a) dos mosquitos obtida com o auxílio da técnica PMP, Figura 5.12(a), propõe a aplicação diária de maiores e variadas quantidades de controle nos primeiros 75 dias, sugerindo a redução da quantidade do mesmo até o final do ano. Para a fase terrestre (u_t), a estratégia de controle obtida a partir da mesma técnica (PMP), propôs a aplicação de uma quantidade mais intensa durante todo o ano, sendo mais acentuada nos cinco primeiros meses.

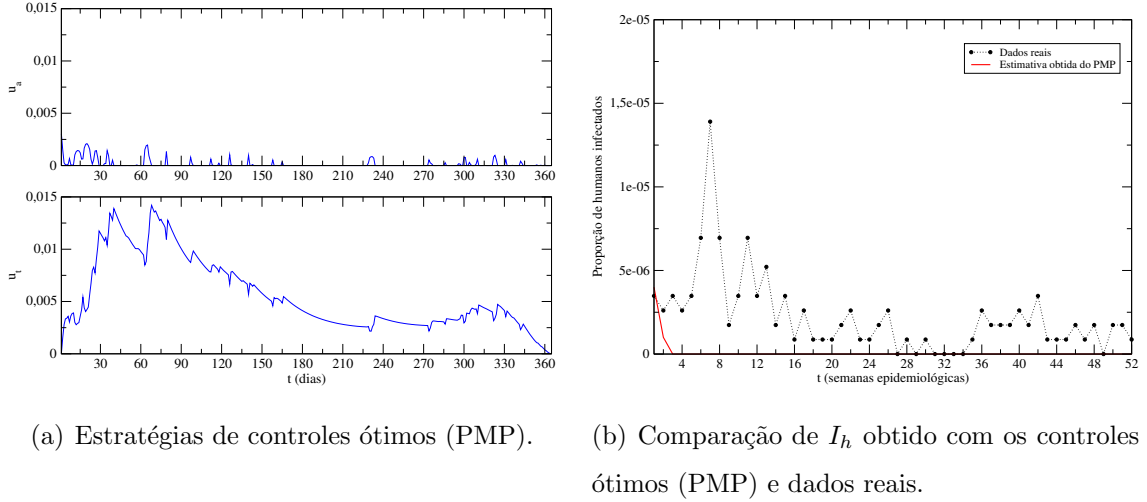


Figura 5.12: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2017.

As estratégias de controles ótimos determinadas para minimizar as infecções no cenário 3, através da aplicação da técnica AG no Sistema (4.18), observadas na Figura 5.13(a), mostraram serem mais viáveis na prática de aplicação diária desses controles, sugerindo não aplicar o controle na fase aquática do mosquito, reduzindo assim o custo com esse tipo de controle. Na fase terrestre do vetor, aplicou-se a cada semana uma quantidade mínima e variável do produto, sendo que no final do mês de julho a quantidade do controle tornou-se maior e contínua até dezembro para o mesmo ano.

Os resultados encontrados a partir da resolução do Sistema (4.18), mostraram que aplicando qualquer uma das duas estratégias de controles ótimos apresentadas para o ano de 2017, com o auxílio das técnicas PMP ou AG, as proporções de humanos infectados decrescem aos níveis desejados em aproximadamente um mês. As áreas encontradas abaixo das curvas que descrevem a dinâmica da proporção de infecções por dengue em humanos, observadas nas Figuras 5.12(b) e 5.13(b), foram 0,000004 para ambos os métodos.

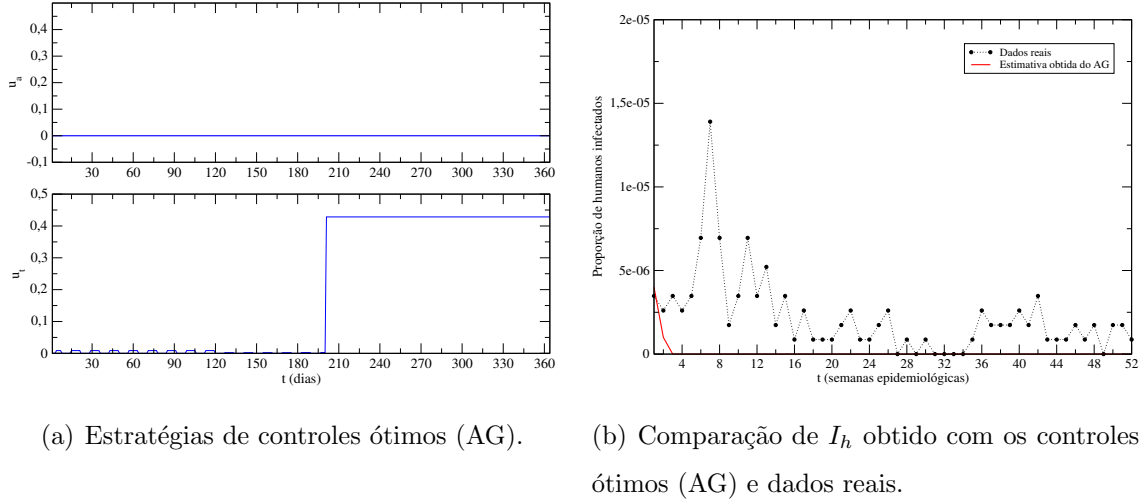


Figura 5.13: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2017.

Cenário 4: Município de Campinas/SP, ano de 2018

Para este cenário 4, o Modelo (4.18) com o auxílio das técnicas PMP e AG, determinou as estratégias dos controles ótimos u_a e u_t para a população dos mosquitos, observadas nas Figuras 5.14(a) e 5.15(a), respectivamente. Já as curvas que descrevem as dinâmicas das proporções de humanos infectados obtidas pelo Modelo (4.18) a partir da aplicação das estratégias dos controles ótimos apresentadas são dadas pelas Figuras 5.14(b) e 5.15(b). Em ambas técnicas, a área abaixo das curvas que descrevem as proporções de indivíduos infectados pelo vírus da população humana foi igual a 0,000004.

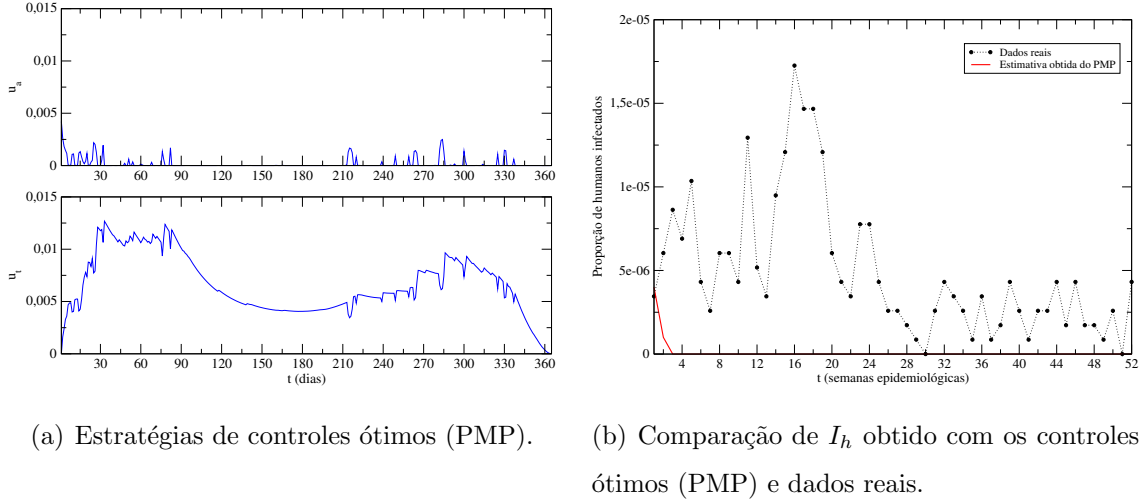
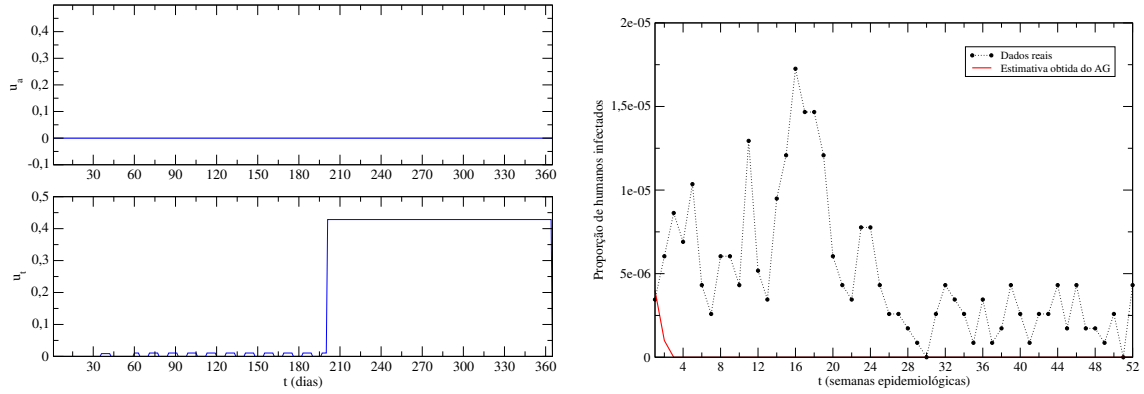


Figura 5.14: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo PMP utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2018.

As soluções do Modelo (4.18), tanto por meio do método PMP quanto AG, propuseram estratégias de controles ótimos muito semelhantes as propostas no Cenário 3. A Figura 5.14(a) mostra que houve maior intensidade na quantidade de controle aquático nos primeiros 85 dias, e entre os meses de agosto e novembro, enquanto a quantidade de controle terrestre aplicada foi intensa durante o ano todo, com maior esforço para esses tipos de controle nos três primeiros meses e durante os meses de outubro e novembro.

Para este ano, o AG não considerou a aplicação do controle aquático, como pode ser observado na Figura 5.15(a), reduzindo assim os custos referentes ao uso do mesmo. Na fase terrestre do mosquito, a estratégia de controle ótimo obtida através do auxílio da técnica AG para o mesmo modelo, sugeriu quantidades reduzidas e variadas de controle nos primeiros 200 dias, aumentando essa quantidade e tornando sua aplicação constante nos dias subsequentes, atingindo da mesma forma a redução de infecções em humanos por dengue obtida também da resolução pelo PMP (Figura 5.14(b)).



(a) Estratégias de controles ótimos (AG).

(b) Comparação de I_h obtido com os controles ótimos (AG) e dados reais.

Figura 5.15: (a) Estratégias de controles ótimos para a fase aquática (u_a) e terrestre (u_t) do mosquito e a (b) Comparação entre a proporção de humanos infectados obtidos pelo Modelo (4.18), o qual foi resolvido pelo AG utilizando os controles ótimos, e os dados reais do município de Campinas/SP - 2018.

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi proposto um modelo matemático dinâmico, baseado nas ideias de Bailey (1975), Dietz (1975) e Esteva & Yang (2005) para descrever a dinâmica de transmissão do vírus da dengue. Sabendo ainda que, a temperatura e precipitação são fatores ambientais que influenciam diretamente o ciclo de vida da população de vetores e incidência da dengue, foi proposto neste trabalho a capacidade suporte variável na fase aquática dos mosquitos (ovos, estádios das larvas e pupas) considerando a ação dessas condições climáticas como fatores favoráveis e desfavoráveis ao desenvolvimento do mosquito.

Os resultados numéricos indicam que, utilizar a capacidade suporte variável na fase aquática do mosquito levando em consideração condições climáticas pode potencialmente melhorar o modelo como ferramenta para descrever a dinâmica de transmissão do vírus da dengue, adequando-se melhor à realidade no contexto brasileiro.

Foi proposto também neste trabalho um modelo de otimização para determinar estratégias de controles ótimos para a população de mosquitos na fase aquática e terrestre, visando minimizar a proporção de humanos infectados e custos com a aplicação desses controles. Para determinar a resolução deste sistema, utilizou-se duas técnicas: o Princípio do Mínimo de Pontryagin (PMP) e o Algoritmo Genético (AG) proposto para o problema de otimização.

O AG mostrou ser uma boa ferramenta para determinar estratégias de controles ótimos para o problema em questão, sendo capaz de determinar estratégias de controles fáceis de serem implementadas na prática e que reduzem os casos de pessoas infectadas com o vírus da dengue. Esse resultado demonstra a importância

do uso adequado dos diversos tipos de controle sobre a população dos mosquitos, tanto em sua fase aquática quanto em sua fase terrestre.

As análises dos resultados permitiram mostrar as relações de algumas variáveis climáticas que auxiliam na descrição e caracterização do comportamento da dengue. Evidenciando que, é necessário fazer um monitoramento mais intenso em períodos de baixa incidência, intervenções precoces para reduzir a possibilidade de aumento da população de mosquitos e detecções prévias das confirmações de novos casos da doença no início do período de sazonalidade da doença (início do verão) para evitar e controlar grandes surtos de dengue no futuro.

O Modelo Dinâmico (4.10) exibido neste estudo, considerando as condições climáticas (temperatura e precipitação) e interações das populações de humanos e mosquitos, apresenta grande potencial para investigar o comportamento da dinâmica de disseminação do vírus da dengue, já que descreve de maneira mais coerente o problema real, mostrando possibilidades de aplicação de controles e estratégias de intervenção sobre a população de vetores. Vale destacar que, o modelo e seus parâmetros podem ser adaptados/calibrados para representar a dinâmica de transmissão do vírus em diversas localidades (outros municípios) e até mesmo para outras doenças infecciosas transmitidas pelo mosquito *Aedes*.

7 TRABALHOS FUTUROS

Sugere-se aqui algumas ideias para trabalhos futuros, baseados nas extensões deste estudo, como:

- Aplicar o modelo matemático dinâmico para outros municípios para prever os casos de infecções por dengue, sugerindo melhores estratégias de controle na população de mosquitos e contenção da doença para surtos futuros.
- Prever e acompanhar a aplicação dos controles ótimos determinados a partir do Modelo de Otimização (4.18) proposto neste trabalho, em outros municípios para os próximos anos.
- Investigar o Modelo Dinâmico (4.10) deste estudo para descrever outras doenças infecciosas transmitidas pelo mosquito *Aedes*. Além de pesquisar estratégias de controle ótimo para evitar novos surtos dessas doenças.

Glossário em Epidemiologia

Desenvolveu-se aqui, uma reunião de importantes termos específicos observados na Epidemiologia e neste trabalho, com o objetivo de esclarecer as terminologias mais usadas e encontradas em aplicações dos mais diversos contextos de vigilância em saúde e no controle de doenças transmissíveis.

A definição para cada um dos termos epidemiológicos abaixo foi baseada de Hethcote (2000) e Porta (2014):

1. Arboviroses: é o grupo de doenças causadas pelos chamados arbovírus e que são transmitidas por artrópodes.
2. Caso autóctone: quando se trata de doenças infecciosas, é um caso de origem local.
3. Curva epidêmica: distribuição dos casos representado graficamente pelo tempo de início da doença.
4. Doença infecciosa: são aquelas causadas por microrganismos (patógenos) ou por um agente infeccioso específico, e os humanos podem adquiridas pela a exposição de água ou alimentos contaminados, contato direto com o patógeno, ferimentos de animais e através do contato sexual ou respiratório.
5. Eficácia (eficaz): é o poder de produzir um resultado benéfico em condições ideais, por meio de uma intervenção, procedimento, regime ou serviço específico.
6. Eficiência (eficiente): efeitos ou resultados finais alcançados da utilização dos recursos disponíveis da melhor maneira possível, em relação ao esforço gasto em termos econômicos, recursos e tempo.

7. Efetividade (efetiva): é a relação entre transformações reais observadas em uma população, através de uma intervenção ou política que cumpre os objetivos na prática.
8. Endemia: é a ocorrência contínua ou prevalência usual de uma doença, distúrbio ou agente infeccioso nocivo em uma determinada área geográfica ou grupo populacional.
9. Epidemia: é a ocorrência do crescimento do número de casos de uma doença acima da expectativa normal, espalhando-se por diversas regiões, estados ou cidades.
10. Erradicação (da doença): término de toda transmissão de infecção por extermínio do agente infeccioso em questão, através de medidas de vigilância, prevenção e controle.
11. Esperança de vida (expectativa de vida): número médio de anos esperados que um indivíduo deve viver, caso sejam mantidas as taxas de mortalidade atuais em um determinado espaço geográfico.
12. Hospedeiro: um humano ou outro animal vivo, incluindo pássaros e artrópodes, que fornece subsistência ou alojamento a um agente infeccioso em condições naturais.
13. Incidência: número de novos casos de uma doença, durante um determinado período em uma população específica.
14. Morbidade: qualquer afastamento, subjetivo ou objetivo, de um estado de bem-estar fisiológico ou psicológico, ou seja, um comportamento de agravo à saúde em uma população exposta.
15. Pandemia: é o pior cenário em escala de gravidade na incidência de uma doença. Acontece quando uma epidemia ocorre em uma área muito ampla, cruzando fronteiras internacionais, estendendo-se a níveis mundiais, ou seja,

afetando um grande número de pessoas em diversos países e continentes. A Organização Mundial da Saúde (OMS) é quem determina quando uma doença torna-se uma ameaça de nível global.

16. Período de incubação: intervalo de tempo decorrido entre a ocupação de um agente infeccioso no hospedeiro e o aparecimento dos primeiros sinais ou início dos sintomas clínicos da doença.
17. Prevalência: uma métrica que mede a ocorrência de qualquer tipo de condição de saúde, exposição ou outro fator relacionado à saúde, podendo referir-se ao número total de casos de indivíduos que têm a doença dividido pela população em risco de contrair a doença em um determinado momento.
18. Surto: pode ser caracterizado como uma epidemia limitada, ou seja, é o aumento repentino e inesperado do número de casos de uma doença concentrado apenas em uma região, por exemplo, em um bairro ou cidade.
19. Taxa de letalidade: é um indicativo de gravidade de uma enfermidade e representa o número de óbitos por uma determinada causa simultânea diagnosticada, entre indivíduos da população que apresentam a doença ativa, por exemplo, vítimas de uma mesma doença viral.
20. Taxa de mortalidade: é um indicador que representa o número de óbitos registrados de uma determinada população durante um intervalo de tempo.
21. Transmissão horizontal: pode ocorrer de forma direta ou indireta. Na transmissão horizontal direta, o hospedeiro suscetível adquire um tipo de infecção por meio de contato físico ou secreções de um hospedeiro infectado. Na transmissão horizontal indireta, entende-se que um veículo animado (vetor) ou inanimado (água, ar ou alimento) propaga o agente infeccioso entre hospedeiros suscetíveis e infectados.
22. Transmissão vertical: é quando o patógeno pode ser transmitido de uma

geração para outra, ou seja, a fêmea pode transmitir a infecção para o ovo, embrião ou feto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.; ABBAS, R. Z.; KHAN, J. A.; IQBAL, Z.; BHATTI, M. M. H.; SINDHU, Z.; ZIA, M. A. Integrated Strategies for the Control and Prevention of Dengue Vectors with Particular Reference to *Aedes aegypti*. **Pakistan Veterinary Journal**, v.34, n.1, p.1–10, 2014.

ALMEIDA, G. C. Modelo espaço-discreto para análise de propagação da dengue. Instituto de Biociências de Botucatu, 2017. 88p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ALMEIDA, G. C.; SANTOS, F. L. P. Modelo matemático espaço-discreto para análise de propagação da dengue. **Revista Eletrônica Paulista de Matemática (ERMAC)**, v.7, p.78–87, 2016.

ALMEIDA, V. V. P. Controle ótimo aplicado a problemas biológicos. Departamento de Álgebra; Análise; Geometria e Topologia; Matemática Aplicada, 2010. 81p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

ALPHEY, L. Re-engineering the sterile insect technique. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v.32, n.10, p.1243–1247, 2002.

ALPHEY, L.; BENEDICT, M.; BELLINI, R.; CLARK, G. G.; DAME, D. A.; SERVICE, M. W.; DOBSON, S. L. Sterile-insect methods for control of mosquito-borne diseases: an analysis. **Vector borne and zoonotic diseases**, v.10, n.3, p.295–311, 2010.

ALPHEY, L.; MCKEMEY, A.; NIMMO, D.; OVIEDO, M. N.; LACROIX, R.; MATZEN, K.; BEECH, C. Genetic control of *Aedes* mosquitoes. **Pathogens and global health**, v.107, n.4, p.170–179, 2013.

ALPHEY, N.; ALPHEY, L.; BONSALL, M. B. A model framework to estimate impact and cost of genetics-based sterile insect methods for dengue vector control. **PloS one**, v.6, n.10, p.e25384, 2011.

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

ARAÚJO, V. E. M.; BEZERRA, J. M. T.; AMÂNCIO, F. F.; PASSOS, V. M. A.; CARNEIRO, M. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do *Global Burden of Disease Study* 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.20, n.1, p.205–216, 2017.

AYRES, J. R. C. M. Epidemiologia, promoção da saúde e o paradoxo do risco. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, p.28–42, 2002.

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

BAKER, B. M.; AYECHIEW, M. A. A genetic algorithm for the vehicle routing problem. **Computers & Operations Research**, v.30, n.5, p.787–800, 2003.

BARREIRA, L.; VALLS, C. **Equações Diferenciais Ordinárias: Teoria Qualitativa**. São Paulo: Livraria da Física, 1ª edição, 2012. 260p.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, v.22, n.64, p.53–72, 2008.

BARTLETT, A. C.; STATEN, R. T. The sterile release method and other genetic control strategies. **University of Minnesota, St. Paul**, 1996.

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, UFBAC, 2011.

BENELLI, G. Research in mosquito control: current challenges for a brighter future. **Parasitology Research**, v.114, p.2801–2085, 2015.

BENELLI, G.; JEFFRIES, C. L.; WALKER, T. Biological Control of Mosquito Vectors: Past, Present, and Future. **Insects**, v.7, n.52, 2016.

BHATT, S.; GETTING, 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.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Epidemiologia Básica**. São Paulo: Santos, 2010. 213p.

BOWONG, S.; DUMONT, Y.; TEWA, J. J. A patchy model for chikungunya-like diseases. **International Journal on Mathematical Methods and Models in Biosciences**, 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, 9ª edição, 2010. 624p.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C.; MEADE, D. B. **Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno**. Rio de Janeiro: LTC, 11ª edição, 2020. 408p.

BRADY, O. J.; HAY, S. I. The global expansion of dengue: how *Aedes aegypti* mosquitoes enabled the first pandemic arbovirus. **Annual Review of Entomology**, v.65, n.1, p.191–208, 2020.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.16, n.4, p.179–293, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional da Saúde. p.84, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional da Saúde. p.20, 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Normas e recomendações técnicas para vigilância e controle do *Aedes aegypti* no estado de São Paulo. São Paulo: Secretária de Saúde do estado de São Paulo, Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN. p.76, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. p.320, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. p.160, 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia para gestão local do controle da malária: módulo 2: controle vetorial. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. p.59, 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. p.448, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Normas e orientações técnicas para vigilância e controle de *Aedes aegypti*. São Paulo: Governo do Estado de São Paulo, Secretária de Estado da Saúde, Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN. p.12, 2017.

CARRINGTON, L. B.; SIMMONS, C. P. Human to mosquito transmission of dengue viruses. **Frontiers in immunology**, v.5, 2014.

CASTILLO-CHAVEZ, C. **Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology**. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1989. 424p.

CAVALCANTI, L. P. G.; PONTES, R. J. S.; REGAZZI, A. C. F.; JÚNIOR, F. J. P.; FRUTUOSO, R. L.; SOUSA, E. P.; FILHO, F. F. D.; LIMA, J. W. O. Competência de peixes como predadores de larvas de *Aedes aegypti*, em condições de laboratório. **Revista de Saúde Pública**, v.41, n.4, p.638–644, 2007.

CHAMBERS, L. D. **The Practical Handbook of Genetic Algorithms: Applications**. New York: Chapman and Hall/CRC, 2000. 544p.

CHASTEL, C. Eventual role of asymptomatic cases of dengue for the introduction and spread of dengue viruses in non-endemic regions. **Frontiers in physiology**, v.3, 2012.

CHENG, Q.; JING, Q.; SPEAR, R. C.; MARSHALL, J. M.; YANG, Z.; GONG, P. Climate and the Timing of Imported Cases as Determinants of the Dengue Outbreak in Guangzhou, 2014: Evidence from a Mathematical Model. **PLoS neglected tropical diseases**, v.10, n.2, p.e0004417, 2011.

CHOI, Y.; TANG, C. S.; MCIVER, L.; HASHIZUME, M.; CHAN, V.; ABEYASINGHE, R. R.; IDDINGS, S.; HUY, R. Effects of weather factors on dengue fever incidence and implications for interventions in Cambodia. **BMC Public Health**, v.16, n.241, 2016.

CHU, P. C.; BEASLEY, J. E. A genetic algorithm for the Multidimensional Knapsack Problem. **Journal of Heuristics**, v.4, p.63–86, 1998.

CORDEIRO, M. T. Evolução da dengue no estado de Pernambuco, 1987-2006: epidemiologia e caracterização molecular dos sorotipos circulantes. Recife, 2008. 226p. Dissertação (Mestrado) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz.

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.; METZ, J. A. J. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. **Journal Mathematical Biology**, v.28, n.4, p.365–382, 1990.

DIENG, H.; RAHMAN, G. M. S.; HASSAN, A. A.; SALMAH, M. R. C.; SATHO, T.; MIAKE, F.; BOOTS, M.; SAZALY, A. The effects of simulated rainfall on immature population dynamics of *Aedes albopictus* and female oviposition. **International Journal of Biometeorology**, v.56, n.1, p.113–120, 2012.

DIETZ, K. Transmission and control of arbovirus diseases. **Proceedings of SIMS Conference on Epidemiology**, p.104–121, 1975.

DIETZ, K.; MOLINEAUX, L.; THOMAS, A. A malaria model tested in the African savannah. **Bull. Wld Hlth Org.**, v.50, n.3-4, p.347–357, 1974.

DONALÍSIO, M. R.; GLASSER, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, n.3, p.259–279, 2002.

DUONG, V.; LAMBRECHTS, L.; PAUL, R. E.; LY, S.; LAY, R. S.; LONG, K. C.; HUY, R.; TARANTOLA, A.; SCOTT, T. W.; SAKUNTABHAI, A.; BUCHY, P. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.112, n.47, p.14688–14693, 2015.

DYCK, V. A.; HENDRICHS, J.; ROBINSON, A. S. **Sterile Insect Technique: Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management**. Berlin: Springer Netherlands, 2005. 804p.

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.

FAYE, O.; FREIRE, C. C.; IAMARINO, A.; FAYE, O.; OLIVEIRA, J. V.; DIALLO, M.; SALL, A. A. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. **PLoS neglected tropical diseases**, v.8, n.1, 2014.

FLORENTINO, H. O.; CANTANE, D. R.; REIS, C. A.; COLÓN, D.; ROSA, S. S. R. F. Algoritmo de Busca em Vizinhança Variável para Determinação de Controle Otimizado para a População de *Aedes aegypti*. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**, v.6, n.1, 2018a.

FLORENTINO, H. O.; CANTANE, D. R.; SANTOS, F. L. P.; BANNWART, B. F. Multiobjective Genetic Algorithm applied to dengue control. **Mathematical Biosciences**, v.258, p.77–84, 2014.

FLORENTINO, H. O.; CANTANE, D. R.; SANTOS, F. L. P.; REIS, C. A.; PATO, M. V.; JONES, J.; CERASUOLO, M.; OLIVEIRA, R. A.; LYRA, L. G. Genetic Algorithm for optimization of the *Aedes aegypti* control strategies. **Pesquisa Operacional**, v.38, n.3, p.389–411, 2018b.

FU, G.; LEES, R. S.; NIMMO, D.; AW, D.; JIN, L.; GRAY, P.; BERENDONK, T. U.; WHITE-COOPER, H.; SCAIFE, S.; PHUC, H. K.; MARINOTTI, O.; JASINSKIENE, N.; JAMES, A. A.; ALPHEY, L. Female-specific flightless phenotype for mosquito control. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.107, n.10, p.4550–4554, 2010.

GITHEKO, A. K.; LINDSAY, S. W.; CONFALONIERI, U. E.; PATZ, J. A. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v.78, n.9, p.1136–1147, 2000.

GOLDBERG, D. E. **Genetic Algorithms in Search, Optimization, and Machine Learning**. Boston, United States: Addison-Wesley Publishing Company, 1989. 412p.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical microbiology reviews**, v.11, n.3, p.480–496, 1998.

GUBLER, D. J. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. **Novartis Foundation Symposium**, v.277, p.03–22, 2006.

GUERRANT, R.; WALKER, D.; WELLER, P. **Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice**. Saunders Elsevier, 2011. 1156p.

GUZMAN, M. G.; ALVAREZ, M.; HALSTEAD, S. B. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. **Archives of Virology**, v.158, p.1445–1459, 2013.

GUZMAN, M. G.; GUBLER, D. J.; IZQUIERDO, A.; MARTINEZ, E.; HALSTEAD, S. B. Dengue infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v.2, n.16055, 2016.

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v.385, n.9966, p.453–465, 2015.

HALSTEAD, S. B. Dengue Virus-Mosquito Interactions. **Annual Review of Entomology**, v.53, n.1, p.273–291, 2008.

HAMDAN, N.; KILICMAN, A. Analysis of the fractional order dengue transmission model: a case study in Malaysia. **Advances in Difference Equations**, , n.31, 2019.

HAMER, W. H. Epidemic diseases in England: the evidence of variability and of persistence of type. **Lancet**, v.167, n.4305, p.569–574, 1906.

HETHCOTE, H. W. The Mathematics of Infectious Diseases. **SIAM Review**, v.42, n.4, p.599–653, 2000.

HII, Y. L.; NG, N.; NG, L. C.; ROCKLÖV, J. Forecast of Dengue Incidence Using Temperature and Rainfall. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.6, n.11, p.e1908, 2012.

HII, Y. L.; ROCKLÖV, J.; NG, N.; TANG, C. S.; PANG, F. Y.; SAUERBORN, R. Climate variability and increase in intensity and magnitude of dengue incidence in Singapore. **Global Health Action**, v.2, 2009.

HOLLAND, J. H. **Adaptation in Natural and artificial Systems**. University of Michigan Press, Ann Arbor: MIT Press, 1975. 183p.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Vector-Borne Diseases: Understanding the Environmental, Human Health, and Ecological Connections: Workshop Summary**. Washington, DC: The National Academies Press, 2008. 350p.

JANSEN, C. C.; BEEBE, N. W. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. **Microbes and Infection**, v.12, n.4, p.272–279, 2010.

JOHANSSON, M. A.; DOMINICI, F.; GLASS, G. E. Local and Global Effects of Climate on Dengue Transmission in Puerto Rico. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.3, p.1–5, 2009.

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.

KHALIL, H. K. **Nonlinear Systems**. São Paulo: Prentice Hall, third edition, 2001. 750p.

KNIPLING, E. F. Possibilities of insect control or eradication through the use of sexually sterile males. **Journal of Economic Entomology**, v.48, n.4, p.459–462, 1955.

KUNIYOSHI, M. L. G.; SANTOS, F. L. P. Mathematical modelling of vector-borne diseases and insecticide resistance evolution. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v.23, p.23–34, 2017.

KUNO, G.; MACKENZIE, J. S.; JUNGLEN, S.; HUBÁLEK, Z.; GUBLER, A. P. D. J. Vertebrate Reservoirs of Arboviruses: Myth, Synonym of Amplifier, or Reality? **Viruses**, v.9, n.7, p.185, 2017.

LAI, Y. The climatic factors affecting dengue fever outbreaks in southern Taiwan: an application of symbolic data analysis. **BioMedical Engineering OnLine**, v.17, n.148, 2018.

LAMBRECHTS, L.; PAAIJMANS, K. P.; FANSIRI, T.; CARRIHGTON, L. B.; KRAMER, L. D.; THOMAS, M. B.; SCOTT, T. W. Impact of daily temperature uctuations on dengue virus transmission by *Aedes aegypti*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.108, n.18, p.7460–7465, 2011.

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.

LENHART, S.; WORKMAN, J. T. **Optimal Control Applied to Control Biological Models**. New York, London: Chapman and Hall/CRC; 1 edition, 2007. 274p.

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.

LEQUIME, S.; LAMBRECHTS, L. Vertical transmission of arboviruses in mosquitoes: A historical perspective. **Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases**, v.28, p.681–690, 2014.

LIMA, J. J. P.; CAMELO, F. J. A.; COUCEIRO, J. M.; REIS, R. C.; VEIGA, F. A. **Biomatemática: uma introdução para o curso de Medicina**. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2006. 430p.

LUZ, P. M.; CODEÇO, C. T.; MASSAD, E.; STRUCHINER, C. J. Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.98, n.7, p.871–878, 2003.

LY, S.; FORTAS, C.; DUONG, V.; BENMARHIA, T.; SAKUNTABHAI, A.; PAUL, R.; HUYNH, R.; SORN, S.; NGUON, K.; CHAN, S.; KIMSAN, S.; ONG, S.; KIM, K. S.; BUOY, S.; VOEUNG, L.; DUSSART, P.; BUCHY, P.; TARANTOLA, A. Asymptomatic Dengue Virus Infections, Cambodia, 2012–2013. **Emerging infectious diseases**, v.25, n.7, p.1354–1362, 2019.

MAIDANA, N. A.; YANG, H. M. Describing the geographic spread of dengue disease by traveling waves. **Mathematical Biosciences**, v.215, n.1, p.64–77, 2008.

MANJARRES-SUAREZ, A.; OLIVERO-VERBEL, J. Chemical control of *Aedes aegypti*: a historical perspective. **Revista Costarricense de Salud Pública**, v.22, n.1, p.68–75, 2013.

MARTCHEVA, M. **An Introduction to Mathematical Epidemiology**. New York: Springer, 2015. 468p.

MAYER, S. V.; TESH, R. B.; VASILAKIS, N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. **Acta Tropica**, v.166, p.155–163, 2017.

MONTEIRO, L. H. A. **Sistemas Dinâmicos**. São Paulo: Livraria da Física, 2011. 672p.

MORDECAI, E. A.; COHEN, J. M.; EVANS, M. V.; GUDAPATI, P.; JOHNSON, L. R.; LIPPI, C. A.; MIAZGOWICZ, K.; MURDOCK, C. C.; ROHR, J. R.; RYAN, S. J.; SAVAGE, V.; SHOCKET, M. S.; IBARRA, A. S.; THOMAS, M. B.; WEIKEL, D. P. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.11, n.4, p.e0005568, 2017.

MORIN, C. W.; COMRIE, A. C.; ERNST, K. Climate and dengue transmission: evidence and implications. **Environmental Health Perspectives**, v.121, n.11–12, p.1264–1272, 2013.

MOURA, A. S.; ROCHA, R. L. **Endemias e epidemias: dengue, leishmaniose, febre amarela, influenza, febre maculosa e leptospirose**. Belo Horizonte: Mescon/UFMG, 2012. 78p.

MUHITH, A.; RAHMALIA, D.; HERLAMBANG, T. The effects of drugs in chemotherapy as optimal control of tumor growth dynamical model. **IOP Publishing Ltd**, v.1663, p.012006, 2020.

MURATA, T.; ISHIBUCHI, H.; TANAKA, H. Multi-objective genetic algorithm and its applications to flowshop schedulling. **Computers & Industrial Engineering**, v.30, n.4, p.957–968, 1996.

MURRAY, N. E. A.; QUAM, M. B.; WILDER-SMITH, A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. **Clinical Epidemiology**, v.5, p.299–309, 2013.

MUTHENENI, S. R.; MORSE, A. P.; CAMINADE, C.; UPADHYAYULA, S. M. Dengue burden in India: recent trends and importance of climatic parameters. **Emerging Microbes & Infections**, v.6, n.1, p.1–10, 2017.

NAUEN, R. Insecticide resistance in disease vectors of public health importance. **Pest Management Science**, v.63, n.7, p.628–633, 2007.

NDII, M. Z.; HICKSON, R. I.; ALLINGHAM, D.; MERCER, G. N. OModelling the transmission dynamics of dengue in the presence of Wolbachia. **Mathematical Biosciences**, v.262, p.157–166, 2015.

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.

NISHIURA, H.; EPIDEMIOLOGIC METHODS. Mathematical and Statistical Analyses of the Spread of Dengue. **WHO Regional Office for South-East Asia**, v.30, p.51–67, 2006.

PADMANABHA, H.; LORD, C. C.; LOUNIBOS, L. P. Temperature induces trade-offs between development and starvation resistance in *Aedes aegypti* (L.) larvae. **Medical and veterinary entomology**, v.25, n.4, p.445–453, 2011.

PERKO, L. **Differential Equations and Dynamical Systems**. São Paulo: Springer-Verlag New York, third edition, 2001. 557p.

PETROVA, D.; RODÓ, X.; SIPPY, R.; BALLESTER, J.; MEJÍA, R.; BELTRÁN-AYALA, E.; BORBOR-CORDOVA, M. J.; VALLEJO, G. M.; OLMEDO, A. J.; STEWART-IBARRA, A. M.; LOWE, R. The 2018 – 2019 weak El Niño: Predicting the risk of a dengue outbreak in Machala, Ecuador. **International Journal of Climatology**, v.10, n.10, 2020.

POLWIANG, S. The seasonal reproduction number of dengue fever: impacts of climate on transmission. **PeerJ**, v.3, p.e1069, 2015.

PONTRYAGIN, L. S.; BOLTYANSKII, V. G.; GAMKRELIDZE, R. V.; MISHCHENKO, E. F. **The Mathematical Theory of Optimal Processes**. New York, London: John Wiley & Sons, 1962. 360p.

PORTA, M. **A Dictionary of Epidemiology**. New York: Oxford University Press; 6 edition, 2014. 376p.

PROMPROU, S.; JAROENSUTASINEE, M.; JAROENSUTASINEE, K. Climatic factors affecting dengue haemorrhagic fever incidence in Southern Thailand. **Dengue Bulletin**, v.29, p.41–48, 2005.

ROCKLÖV, J.; DUBROW, R. Climate change: an enduring challenge for vector-borne disease prevention and control. **Nature Immunology volume**, v.21, p.479–483, 2020.

RODRIGUES, H. S.; MONTEIRO, M. T. T.; TORRES, D. F. M. Insecticide Control in a Dengue Epidemics Model. **AIP Conference Proceedings**, v.1281, n.1, 2010.

ROIZ, D.; BOUSSÈS, P.; SIMARD, F.; PAUPY, C.; FONTENILLE, D. Autochthonous Chikungunya Transmission and Extreme Climate Events in Southern France. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.9, n.6, 2015.

ROIZ, D.; WILSON, A. L.; SCOTT, T. W.; FONSECA, D. M.; JOURDAIN, F.; MÜLLER, P.; VELAYUDHAN, R.; CORBEL, V. Integrated Aedes management for the control of Aedes-borne diseases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.12, n.12, p.1–21, 2018.

ROSS, R. On some Peculiar Pigmented Cells Found in Two Mosquitos Fed on Malarial Blood. **BMJ**, v.2, n.1929, p.1786–1788, 1897.

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

ROSSI, M. M.; LOPEZ, L. F.; MASSAD, E. The dynamics of temperature-and rainfall-dependent dengue transmission in tropical regions. **Annals of Biometrics and Biostatistics**, v.2, n.2, p.1–6, 2015.

ROUQUAYROL, M. Z.; SILVA, M. G. C. **Epidemiologia & Saúde**. Rio de Janeiro: MedBook, 2013. 736p.

RUST, R. S. Human Arboviral Encephalitis. **Seminars in Pediatric Neurology**, v.19, n.3, p.130–151, 2012.

SCHNEDITZ, D.; DAUGIRDAS, J. T. Compartment effects in hemodialysis. **Seminars in Dialysis**, v.14, n.4, p.271–277, 2008.

SILVA, F. D.; SANTOS, A. M.; CORRÊA, R. G. C. F.; CALDAS, A. J. M. Temporal relationship between rainfall, temperature and occurrence of dengue cases in São Luís, Maranhão, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.21, n.2, p.641–646, 2016.

SILVA, L. J. Vacina contra a dengue: uma luz no final do túnel? **BEPA, Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v.9, p.05–07, 2012.

SILVA, L. R. G.; SANTOS, F. L. P. Predição numérica do controle mecânico na dinâmica populacional dos mosquitos da dengue. **Revista Brasileira de Biometria**, v.36, n.2, p.316–335, 2018.

SIMMONS, C. P.; FARRAR, J. J.; VAN VINH CHAU, N.; WILLS, B. Dengue. **New England Journal of Medicine**, v.366, n.15, p.1423–1432, 2012.

SOUZA, G. R. Critério de Hurwitz e estabilidade de equilíbrios. Instituto de Ciências Exatas. Departamento de Matemática, 2005. 65p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais.

SPARKS, T. C.; NAUEN, R. IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v.121, p.122–128, 2015.

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.

SUMI, A.; TELAN, E. F. O.; CHAGAN-YASUTAN, H.; PIOLO, M. B.; HATTORI, T.; KOBAYASHI, N. Effect of temperature, relative humidity and rainfall on dengue fever and leptospirosis infections in Manila, the Philippines. **Epidemiology and Infection**, v.145, n.1, p.78–86, 2017.

TERÁN, E. A. C. Versões aleatórias do Teorema de Hartman-Grobman. Campinas, 1999. 78p. Tese (Doutorado) - Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

THOMAS, D. D.; DONNELLY, C. A.; WOOD, R. J.; ALPHEY, L. S. Insect population control using a dominant, repressible, lethal genetic system. **Science**, v.287, n.5462, p.2474–2476, 2000.

THOMÉ, R. C. A. Controle Ótimo Aplicado na Estratégia de Combate ao *Aedes aegypti* Utilizando Inseticida e Mosquitos Estéreis. Campinas, 2007. Tese (Doutorado) - Instituto de Matemáticas, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas.

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.

VALDEZ, M. R. W.; NIMMO, D.; BETZ, J.; GONG, H. F.; JAMES, A. A.; ALPHEY, L.; BLACK, W. C. Genetic elimination of dengue vector mosquitoes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.108, n.12, p.4772–4775, 2011.

VEGA, F. L. R. Dengue e Chikungunya na Colômbia e em Minas Gerais, Brasil: análise clínica e epidemiológica , nos anos de 2010 a 2016. Belo Horizonte, 2019. 202p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 5ª edição, 2015. 2320p.

VIANA, D. V.; IGNOTTI, E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.16, n.2, p.240–256, 2013.

VYNNYCKY, E.; WHITE, R. **An Introduction to Infectious Disease Modeling**. United Kingdom: Oxford University Press, 2010. 400p.

WHO. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 1948.

WHO. World Health Organization. Arboviruses and human disease: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization. p.84, 1967.

WHO. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: Library Cataloguing in Publication Data. p.144, 2009.

WHO. World Health Organization. Global Plan for Insecticide Resistance Management in Malaria Vectors (GPIRM). Geneva: World Health Organization, 2012a.

WHO. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. Geneva: World Health Organization, 2012b.

WHO. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. Geneva: World Health Organization, 2019.

WHO. World Health Organization. Basic documents: forty-ninth edition. Geneva: World Health Organization, 2020a.

WHO. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. Geneva: World Health Organization, 2020b.

WHO. World Health Organization. Dengue control - Control strategies. Geneva: World Health Organization, 2020c.

WILKE, A. B. B.; GOMES, A. C.; NATAL, D.; MARRELLI, M. T. Controle de vetores utilizando mosquitos geneticamente modificados. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.5, p.869–874, 2009.

WILKE, A. B. B.; MARRELLI, M. T. Genetic Control of Mosquitoes: population suppression strategies. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.54, n.5, p.287–292, 2012.

WOODRING, J. L.; HIGGS, S.; BEATY, B. J. Natural cycles of vector-borne pathogens. **Biology of disease vectors**, p.51–72, 2005.

YANG, H. M. The transovarial transmission in the dynamics of dengue infection: Epidemiological implications and thresholds. **Mathematical Biosciences**, v.286, p.1–15, 2017.

YANG, H. M.; FERREIRA, C. P. Assessing the effects of vector control on dengue transmission. **Applied Mathematics and Computation**, v.198, p.401–413, 2008.

ZHENG, X.; ZHANG, D.; LI, Y.; YANG, C.; WU, Y.; LIANG, X.; LIANG, Y.; PAN, X.; HU, L.; SUN, Q.; WANG, X.; WEI, Y.; ZHU, J.; QIAN, W.; YAN, Z.; PARKER, A. G.; GILLES, J. R. L.; BOURTZIS, K.; BOUYER, J.; TANG, M.; ZHENG, B.; YU, J.; LIU, J.; ZHUANG, J.; HU, Z.; ZHANG, M.; GONG, J.; HONG, X.; ZHANG, Z.; LIN, L.; LIU, Q.; HU, Z.; WU, Z.; BATON, L. A.; HOFFMANN, A. A.; XI, Z. Incompatible and sterile insect techniques combined eliminate mosquitoes. **Nature**, v.572, n.7767, p.56–61, 2019.

APÊNDICES

Apêndice A - Princípio do Mínimo de Pontryagin (PMP)

Neste Apêndice será discutido um método de resolução do Modelo (4.18), ou seja, como determinar as soluções ótimas de u_a^* e u_t^* através da condição necessária do Princípio do Mínimo de Pontryagin.

Um problema básico de controle ótimo considera $u(t)$ para a variável de controle e $x(t)$ para a variável de estado no instante de tempo t . A variável de estado satisfaz um sistema dinâmico que depende da variável de controle

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)), \quad \text{em que} \quad 0 \leq t \leq t_f,$$

e o controle é otimizado conforme um índice de performance definido por um funcional na forma:

$$J(u) = \int_0^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt.$$

Dessa maneira, um problema de controle ótimo consiste em encontrar uma trajetória de controle $u^*(t)$ e a variável associada $x^*(t)$ que resolva o problema

de otimização

$$\begin{aligned}
 & \min_u \text{ (ou max)} \int_0^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt \\
 & \text{sujeito a} \\
 & x'(t) = g(t, x(t), u(t)) \\
 & x'(0) = x_0 \text{ e } x(t_f) \text{ livre}
 \end{aligned} \tag{7.1}$$

A principal técnica para a solução do Problema de Controle Ótimo (7.1), consiste em resolver um conjunto de “condições necessárias” que um controle ótimo e o estado correspondente devem satisfazer. Todas essas condições podem ser observadas em Lenhart & Workman (2007).

As condições necessárias é o principal resultado da teoria de controle ótimo, desenvolvidas por Pontryagin em 1950, que introduziu a ideia de fvariáveis “adjuntas”, fazendo um papel similar aos multiplicadores de Lagrange no Cálculo Variacional (Almeida, 2010).

Suponha que exista um controle ótimo (contínuo por partes), e que u^* é tal controle, com x^* o estado correspondente. Deste modo, pode-se gerar condições necessárias a partir uso de uma função H chamada de Hamiltoniano, definida por

$$\begin{aligned}
 H(t, x, u, \lambda) &= f(t, x, u) + \lambda^T g(t, x, u) \\
 &= \text{integrando} + \text{adjunta} \cdot \text{lado direito da EDO}
 \end{aligned}$$

em que $\lambda^T = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$ é o vetor transposto formado pelas variáveis adicionais chamadas de variáveis adjuntas ou variáveis de co-estado, as quais determinam o sistema adjunto, que interligado com o sistema de variáveis de estado formam o sistema de otimalidade.

Em outras palavras, o Princípio de Pontryagin assegura a existência de uma variável adjunta $\lambda(t)$, tal que para $0 \leq t \leq t_f$, as seguintes equações sejam satisfeitas

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\frac{\partial f}{\partial x} - \lambda(t) \frac{\partial g}{\partial x} \quad (\text{Equação Adjunta})$$

e a condição de minimalidade

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) \equiv \min_{u \in U} H(t, x(t), u, \lambda(t)). \quad (7.2)$$

A equação (7.2) assegura que em todo tempo t fornecido, o valor $u(t)$ do controle ótimo deve minimizar o valor do Hamiltoniano sobre todo valor admissível $u \in U$, em que U é o conjunto dos controles que satisfazem a todas as restrições do problema, implicando na condição de otimalidade

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0.$$

O componente final do sistema de otimalidade é o conjunto das condições de transversalidade (devido aos valores de contorno do problema), isto é, para n condições finais nas variáveis adjuntas tem-se $\lambda(t_f) = 0$.

Logo, o seguinte sistema forma um conjunto de condições necessárias escritas em termos do Hamiltoniano, que um controle ótimo $u^*(t)$ com o estado $x^*(t)$ associado devem satisfazer

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial H}{\partial u} = 0 & \text{para } u^*(t) \Rightarrow f_u + \lambda g_u = 0 \quad (\text{Condição de Otimalidade}) \\ \frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} \Rightarrow \lambda' = -(f_x + \lambda g_x) & (\text{Equação Adjunta}) \\ \lambda(t_f) = 0 & (\text{Condição de Transversalidade}) \end{array} \right. .$$

Tem-se a dinâmica da equação de estado

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}, \quad \text{em que } x(0) = x_0.$$

O controle ótimo $u^*(t)$ pode não existir, ou seja, pode ser impossível determinar um controle $u^*(t)$ admissível que promova uma trajetória admissível $x^*(t)$. No entanto, se o controle $u^*(t)$ existe, ele pode não ser único, o que pode complicar os procedimentos computacionais. Assim, o melhor controle dependerá de qual será o peso dado nos objetivos ou se um tomador de decisão (projetista) auxiliar na escolha do melhor controle, considerando fatores que não foram apontados no funcional (como custo, aplicabilidade, etc.).

Teorema 4 (Princípio do Mínimo de Pontryagin). *Se $u^*(t)$ e $x^*(t)$ são soluções ótimas para o problema de controle ótimo (7.1), então existe uma variável adjunta diferenciável por partes $\lambda(t)$ tal que*

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \geq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

para todos os controles u em cada tempo t , em que o Hamiltoniano H é

$$H = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t)),$$

e

$$\begin{aligned}\lambda'(t) &= -\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x} \\ \lambda(t_f) &= 0.\end{aligned}$$

Apêndice B - Distribuição do número de casos autóctones de dengue por semana epidemiológica de início de sintomas para o município de Campinas - São Paulo

As tabelas deste Apêndice apresenta as informações das distribuições dos números de casos reais autóctones de dengue no município de Campinas do estado de São Paulo, por semana epidemiológica de início dos sintomas da doença, durante os anos de 2015, 2016, 2017 e 2018, segundo os dados disponibilizados no site do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. As informações das tabelas foram utilizadas para comparar com os números de humanos infectados obtidos dos resultados numéricos para cada período.

Tabela 7.1. Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2015.

Semana Epidemiológica	Número de Casos	Semana Epidemiológica	Número de Casos
1	151	27	27
2	216	28	16
3	403	29	15
4	631	30	7
5	1030	31	6
6	1082	32	8
7	1852	33	7
8	2938	34	4
9	4282	35	6
10	5444	36	6
11	6198	37	9
12	6270	38	14
13	5582	39	11
14	6472	40	14
15	5601	41	11
16	5056	42	7
17	3967	43	4
18	2947	44	5
19	1720	45	16
20	1106	46	11
21	717	47	17
22	476	48	18
23	346	49	19
24	240	50	13
25	134	51	12
26	51	52	22

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do CVE.

Tabela 7.2. Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2016.

Semana Epidemiológica	Número de Casos	Semana Epidemiológica	Número de Casos
1	79	27	5
2	78	28	7
3	111	29	7
4	95	30	6
5	111	31	6
6	150	32	5
7	167	33	5
8	159	34	6
9	172	35	4
10	268	36	7
11	350	37	11
12	372	38	6
13	377	39	8
14	281	40	5
15	211	41	6
16	125	42	6
17	111	43	7
18	73	44	5
19	75	45	3
20	34	46	9
21	23	47	6
22	8	48	2
23	1	49	4
24	11	50	1
25	4	51	6
26	6	52	4

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do CVE.

Tabela 7.3. Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2017.

Semana Epidemiológica	Número de Casos	Semana Epidemiológica	Número de Casos
1	4	27	0
2	3	28	1
3	4	29	0
4	3	30	1
5	4	31	0
6	8	32	0
7	16	33	0
8	8	34	0
9	2	35	1
10	4	36	3
11	8	37	2
12	4	38	2
13	6	39	2
14	2	40	3
15	4	41	2
16	1	42	4
17	3	43	1
18	1	44	1
19	1	45	1
20	1	46	2
21	2	47	1
22	3	48	2
23	1	49	0
24	1	50	2
25	2	51	2
26	3	52	1

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do CVE.

Tabela 7.4. Casos autóctones de Dengue do município de Campinas/SP em 2018.

Semana Epidemiológica	Número de Casos	Semana Epidemiológica	Número de Casos
1	4	27	3
2	7	28	2
3	10	29	1
4	8	30	0
5	12	31	3
6	5	32	5
7	3	33	4
8	7	34	3
9	7	35	1
10	5	36	4
11	15	37	1
12	6	38	2
13	4	39	5
14	11	40	3
15	14	41	1
16	20	42	3
17	17	43	3
18	17	44	5
19	14	45	2
20	7	46	5
21	5	47	2
22	4	48	2
23	9	49	1
24	9	50	3
25	5	51	0
26	3	52	5

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do CVE.