

Análise Crítica de Produção Científica no Tema de Modelos Matemáticos em Dengue

Cláudia Pio Ferreira

Texto sistemático sobre trabalhos de pesquisa no tema de Dengue apresentado ao Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para o concurso de Livre-Docência.

Departamento de Bioestatística
Instituto de Biociências de Botucatu
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Câmpus de Botucatu - SP
2011

“The fundamental laws necessary for the mathematical treatment of a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty lies only in the fact that application of these laws leads to equations that are too complex to be solved” by Paul Dirac.

Agradecimentos

Eu não poderia deixar de agradecer aos Professores José Fernando Fontanari, Rita Maria dos Santos Zorzenon e Hyun Mo Yang por me introduzirem neste campo de pesquisa interdisciplinar tão fascinante, a Biologia Matemática. Através deles, adquiri conhecimentos de Física, Matemática e Computação para contribuir na investigação e entendimento de fenômenos biológicos. No trajeto que segui desde meu nascimento até aqui estiveram comigo familiares e amigos cujo apoio, carinho e cumplicidade tornaram este percurso prazeroso e possível, a eles também meu sincero agradecimento. Aos meus alunos de iniciação científica e mestrado que acreditaram que minha orientação contribuiria de alguma forma para sua formação e me permitiram tentar... e descobrir a fascinante arte de ensinar. Aos funcionários e professores da Unesp que apoiaram e facilitaram minhas atividades de ensino, pesquisa, administração e extensão nesta Instituição que me acolheu e acreditou em mim. Um agradecimento especial aos amigos de Departamento Helenice, Luzia e Paulo, que fizeram de minha chegada e estadia em Botucatu algo simples e alegre, e nunca me deixaram descobrir o significado da palavra solidão... Aos meus colaboradores e amigos Wesley e Lourdes que sempre me presentaram com problemas biológicos interessantes e ferramentas matemáticas novas, que despertaram em mim a vontade de aprender mais. A Unesp e agências de fomento que financiaram minha pesquisa científica com infra-estrutura e apoio na organização de eventos, participação em congressos, bolsas para alunos, vinda de professores visitantes e estágios. Obrigado!

Sumário

1	Introdução	1
2	Bioecologia do <i>Aedes aegypti</i>	3
2.1	Influência da função oviposição sobre a persistência da população de mosquitos . . .	6
2.1.1	Controle intrínseco	8
2.1.2	Bilinearidade	9
2.1.3	Dependência extrínseca	9
2.1.4	Considerações finais	10
2.2	Efeito da sazonalidade sobre o tamanho da população de mosquitos	11
2.2.1	Eficiência dos mecanismos de controle	12
2.2.2	Contribuição dos ovos latentes para a dinâmica da população de mosquitos	15
2.2.3	Considerações finais	16
2.3	Importância da heterogeneidade espacial	17
2.3.1	Aproximação de campo médio	17
2.3.2	Comparação entre o modelo de autômatos e o campo médio	19
2.3.3	Considerações finais	22
2.4	Técnica de machos estéreis	22
2.4.1	Modelo de autômatos celulares	22
2.4.2	Distribuição espacial regular versus aleatória de criadouros	24
2.4.3	Considerações finais	27
3	Epidemiologia da dengue	27
3.1	Ciclo endêmico e epidêmico da dengue	29
3.1.1	Soluções de equilíbrio e análise de estabilidade	30
3.1.2	Atuação dos mecanismos de controle sobre a transmissão da doença	31
3.1.3	Considerações finais	33
3.2	Dados de epidemias de Salvador (Bahia)	33
3.2.1	Estimando a força de infecção a partir dos dados de incidência de dengue .	35
3.2.2	Cálculo do número reprodutivo efetivo para os dados de dengue	35
3.2.3	Considerações finais	37
4	Perspectivas	38

Lista de Figuras

1	Ciclo de vida do vetor da dengue, o mosquito <i>Aedes</i>	4
2	Municípios infestados por <i>Ae. aegypti</i> no estado de São Paulo de 1985 a 1995	5
3	Modelo compartimental para a população de mosquitos <i>Aedes</i>	7
4	Evolução temporal da população de mosquitos utilizando modelo não autônomo	12
5	Evolução temporal da população de mosquitos com e sem aplicação de controle	13
6	Resultados relativos a aplicação de adulticida	14
7	Resultados relativos a aplicação do controle mecânico	15
8	Evolução temporal da população de mosquito com eclosão dos ovos latentes	16
9	Valores de equilíbrio da população de mosquito em função de α	19
10	Valores de equilíbrio da população de mosquito em função de N	20
11	Valores de equilíbrio da população de mosquito em função de ϕ	21
12	Valores de equilíbrio da população de mosquito em função de σ_a^{-1}	21
13	Valores de equilíbrio da população de mosquito em função de μ_w^{-1}	22
14	Modelo compartimental para a população de mosquitos nativa no controle biológico	23
15	Valores de equilíbrio da população de mosquito em função d número de criadouros para distintas distribuições de criadouros	25
16	Evolução temporal da população de mosquito para a distribuição homogênea de criadouros	26
17	Efetividade do controle versus Δt para a distribuição homogênea de criadouros	26
18	Efetividade do controle versus ϵ para a distribuição homogênea de criadouros	27
19	Modelo compartimental para a transmissão da dengue.	30
20	Evolução temporal da população de mosquitos e de indivíduos humanos infectados	32
21	Comparação entre a aplicação de adulticida, larvicida e controle mecânico	32
22	Série temporal de novos casos de dengue por semana epidemiológica e número de novos casos versus o número acumulado de casos	36
23	Evolução temporal de R_f das epidemias de 1995-1996 e 2002 em Salvador	37
24	Evolução temporal de R_f para a epidemia de 2002 em Salvador sem e com controle do vetor	38

Lista de Tabelas

1	Média do tempo de desenvolvimento e sobrevivência em cada estágio para dois valores de temperatura	11
2	Parâmetros usados no modelo, descrição biológica e intervalo de valores	34

Resumo

Analisa-se diferentes aspectos da epidemiologia da transmissão da dengue através de modelos matemáticos. Supõe-se que o controle vetorial atua como uma taxa de mortalidade adicional em cada fase do ciclo de vida do mosquito *Ae. aegypti* e estuda-se a eficiência dos diferentes mecanismos utilizados pela Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN) no estado de São Paulo para o controle da doença. A modelagem usual de equações diferenciais ordinárias (EDO) permite a obtenção de valores limiares para a taxa de oviposição do vetor e para a transmissão da doença, as quais dependem das suposições biológicas que geram o modelo, dos parâmetros entomológicos do mosquito, do período de incubação do vírus, e da imunidade e dinâmica vital do homem. Estes limiares dividem o espaço de solução em ausência do vetor, presença do vetor e ausência de transmissão da dengue, e presença do vetor com transmissão da dengue. Estes valores fornecem uma estimativa do esforço de controle necessário para diminuir ou parar a transmissão da dengue. A suposição de população vetorial grande com distribuição espacial homogênea (modelos de equações diferenciais ordinárias discutidos anteriormente) é verificada através da modelagem discreta de autômatos celulares (AC). Mostra-se que a heterogeneidade espacial gerada pela distribuição de criadouros facilita a colonização e dispersão do inseto. Como os parâmetros entomológicos do vetor dependem da temperatura, observa-se que no verão o processo de dispersão e colonização do mosquito é facilitado, e que o controle aduático deve ser aplicado nesta época. Já no inverno deve-se investir no controle das formas imaturas. A viabilidade da técnica de insetos estéreis é testada (considerando-se um padrão regular e aleatório para a distribuição espacial dos criadouros no modelo de AC) e obtém-se que as características comportamentais do mosquito *Ae. aegypti* acaba inviabilizando ou dificultando a aplicação deste tipo de controle biológico. Finalmente analisa-se dados de incidência de dengue de duas epidemias de Salvador (Bahia) com predomínio de um sorotipo circulante (modelo de EDO), e discute-se a influência do controle do vetor e do tamanho da população de suscetíveis (mosquitos e humanos) nos diferentes padrões temporais observados nos dados. Alguns parâmetros dos modelos foram obtidos da literatura, outros não, de modo que as análises e resultados obtidos são qualitativos, e a discussão dos mesmos é feita do ponto de vista de comportamento dinâmico das populações.

Palavras-chave: autômatos celulares, equações diferenciais ordinárias, transmissão da dengue, *Aedes aegypti*, controle vetorial.

1 Introdução

O texto a seguir, expõe, numa forma sucinta e organizada, uma parte de minha produção científica após o doutorado. Os artigos apresentados e discutidos abordam o tema de Epidemiologia em Dengue e caracterizam-se por apresentar resultados referentes ao controle do vetor, o mosquito *Ae. aegypti*, o reflexo destes mecanismos de controle sobre a transmissão da doença, visto que não há vacina disponível, e a análise de alguns dados de epidemia em Salvador (Bahia) com um único sorotipo circulante, a primeira com DEN-2 e sem controle do vetor, e a segunda com DEN-3 e com controle do vetor.

Ao iniciar o meu pós-doutorado na Unicamp com este tema, fui uma das pioneiras no Brasil, junto com o Prof. Hyun M. Yang (supervisor), a construir modelos matemáticos em dengue (o levantamento bibliográfico para o projeto foi feito em bases de dados como Portal de Periódicos Capes e Web of Science). Nesta época, o professor Hyun tinha um projeto aprovado junto à Fapesp com a participação da Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN para estudo da epidemiologia desta doença. Este projeto financiou parte da construção do laboratório de segurança da regional da SUCEN em Marília que cria o mosquito *Ae. aegypti*, para estudo e testes que subsidiam e avaliam estratégias de controle deste inseto. Inicialmente, abordamos o problema utilizando modelos contínuos e autônomos (equações diferenciais ordinárias - EDO) e procuramos modelar e avaliar o impacto das medidas de controle utilizadas pelas SUCEN sobre o vetor. Para isso, diferentes hipóteses relacionadas ao comportamento de oviposição do mosquito foram formuladas e avaliou-se a existência ou não de condições que levavam à eliminação desta população [1]. Posteriormente, considerou-se que os parâmetros entomológicos do mosquito dependiam da temperatura e utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem para resolver o sistema de EDO proposto, determinou-se a melhor época para aplicação dos mecanismos de controle sobre os diferentes estágios do ciclo de vida do vetor, a saber, ovo, larva, pupa e adulto [2]. O impacto destas medidas de controle do vetor sobre a transmissão da dengue na população humana foi obtido e discutido supondo a circulação de um único sorotipo de vírus na comunidade. Mostrou-se então, que a aplicação periódica destes mecanismos de controle não são suficientes para evitar as epidemias de dengue [3]. Os resultados obtidos pelo modelo autônomo mostram que a doença é erradicada para valores de $R_0 < 1$, sendo R_0 o número reprodutivo básico da doença. Porém, ao modelarmos a variação sazonal da população de mosquitos, supondo o ano calendário dividido em um período favorável à transmissão da dengue, i.e. $R_0 > 1$, e um período desfavorável à transmissão da doença, com $R_0 < 1$, observa-se a manutenção da transmissão da dengue mesmo quando a média anual obtida para R_0 é menor que 1 [4].

Até então, os modelos desenvolvidos e publicados no tema de dengue, não consideravam heterogeneidade espacial na distribuição dos criadouros, locais de oviposição do mosquito. Propôs-se então, um modelo de equações diferenciais parciais e um modelo de autômatos celulares para estudar a dispersão, a colonização e a persistência da população de mosquitos em diferentes situações. Mostrou-se a existência de um valor limiar relacionado à capacidade do meio (quantidade, qualidade e tamanho dos criadouros) abaixo do qual a população de mosquito se extingue [5]. Posteriormente, avaliou-se a aplicação da técnica de insetos estéreis no controle da população de *Ae. aegypti*. Esta técnica é inseto-específica, e consiste na esterilização e soltura de insetos machos os quais ao copularem com fêmeas nativas, produzem ovos inférteis. Neste caso, a distribuição espacial heterogênea deste mosquito, a qual é uma característica comportamental do mesmo, dificulta ou até mesmo inviabiliza a aplicação desta técnica [6]. Vale ressaltar, que estas duas publicações

também foram precursoras na utilização de modelos discretos na caracterização e quantificação da população de mosquito *Ae. aegypti*.

O último artigo que publiquei no tema, analisa e compara duas epidemias de dengue na cidade de Salvador (Bahia). O interessante deste trabalho consiste na utilização de dados reais de incidência da dengue disponibilizados por pesquisadoras do Instituto de Saúde Coletiva da Bahia. Estes dados permitiram a estimação da força de infecção e conseqüentemente a determinação de R_0 para as duas epidemias. Utilizando a metodologia proposta por Wallinga & Lipsitch [7], a evolução temporal das duas epidemias foi descrita através do número reprodutivo efetivo, R_f , o qual leva em consideração o tamanho da população de humanos susceptíveis e o controle do vetor. Neste caso, mostrou-se que a aplicação de medidas de controle diminuem a transmissão da dengue mas permitem o ressurgimento de epidemias devido ao acúmulo de humanos susceptíveis. O parâmetro R_f mostrou-se interessante no acompanhamento e avaliação de medidas de controle da transmissão da dengue, e caracterização de padrões espaço-temporais resultantes da circulação de diferentes sorotipos [8].

Atualmente vários artigos utilizam modelos matemáticos para estudar aspectos relativos a epidemiologia da dengue, como o controle do vetor [9, 10, 11, 12], a imunologia da doença [13, 14, 15, 16], a estimação da probabilidade de transmissão da doença associada a dados entomológicos do *Ae. aegypti* [17, 18, 19, 20], a relação entre dispersão do vetor *Ae. aegypti* e a disseminação da dengue [21, 22], porém poucos utilizam dados reais [23, 24]. Medidas alternativas são propostas para o controle da transmissão da dengue, já que uma vacina efetiva que proteja concomitantemente contra os quatro sorotipos ainda não existe [25, 26, 27, 28]. A reemergência de doenças transmitidas por vetor está principalmente associada a mudanças climáticas e fatores sazonais como temperatura, precipitação e umidade devem ser considerados nos modelos pois podem explicar os diferentes padrões temporais e espaciais que caracterizam determinada doença [29, 30, 31].

No Brasil, apesar do esforço das autoridades de saúde para conter e prever as epidemias de dengue, o controle do vetor, a subnotificação e o despreparo do pessoal de saúde em identificar os sintomas, ainda são um grande problema. A efetividade do controle via inseticida, a identificação de áreas de risco e a correlação entre os índices de infestação do mosquito e o risco de dengue são questões que continuam em aberto e devem ser vistas sob uma perspectiva interdisciplinar. O fracasso do controle da dengue devido ao desenvolvimento de resistência por parte do vetor aos inseticidas utilizados é hoje uma realidade, assim como o aumento no número de casos de dengue hemorrágico devido a cocirculação dos quatro sorotipos numa mesma região [32, 33, 34, 35].

Finalmente, os trabalhos apresentados e discutidos neste texto são: “Dinâmica Populacional do Vetor Transmissor da Dengue” [1], “Estudo Dinâmico da população de mosquitos *Aedes aegypti*” [2], “Assessing the effects of vector control on dengue transmission” [4], “Controlling dispersal dynamics of *aedes aegypti*” [5], “Assessing the Suitability of Sterile Insect technique applied to *Aedes Aegypti*” [6] e “Modelling the dynamics of dengue real epidemics” [8]. Procurou-se definir uma notação única em todo o texto e organizá-lo de maneira a apresentar primeiro as contribuições feitas no sentido de entender, quantificar e controlar a população de mosquito *Ae. aegypti*, e depois os resultados referentes a descrição, análise e estudo da transmissão da dengue.

2 Bioecologia do *Aedes aegypti*

A dengue, um arbovírus transmitido na natureza por artrópodes do gênero *Aedes*, já foi descrita em diferentes partes do mundo. As principais espécies envolvidas na transmissão são os mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, sendo o primeiro originário da África e o segundo do sudeste da Ásia. A influência do clima na distribuição e abundância destes dois vetores e na epidemiologia das doenças por eles veiculadas é bastante estudada, e por isso conhecida. Por exemplo, o *Ae. aegypti* tem ampla distribuição na região tropical e subtropical enquanto que *Ae. albopictus* é uma espécie adaptada para o frio da Ásia setentrional. Além disso, os dois vetores possuem comportamentos diferentes, sendo o *Ae. albopictus* encontrado mais na área peridomiliar, e por isso o vetor natural da dengue em áreas rurais e suburbanas, principalmente na Ásia. Esta espécie tem hábitos mais silvestres que o *Ae. aegypti*, utilizando criadouros como bromélias e buracos de árvores, o que permite que este mosquito ocorra em ambientes silvestres e urbanos e atue como elo entre esses dois ecossistemas, tornando-o um potencial vetor para a febre amarela. Para esta espécie a transmissão transovariana do vírus da dengue foi comprovada experimentalmente, o que explicaria a manutenção do vírus em períodos inter-epidêmicos [36]. No Brasil, ainda há bastante controvérsias quanto ao papel do *Ae. albopictus* na transmissão e manutenção do vírus da dengue, e vários trabalhos têm abordado o tema de coexistência e razão entre os tamanhos das populações destas duas espécies em um mesmo território [37].

Já o mosquito *Ae. aegypti*, de ampla distribuição no Brasil, é um dos mais eficientes transmissores da dengue. Este mosquito tem comportamento estritamente sinantrópico (espécies que vivem próximas às habitações humanas) e antropofílico (artrópode que prefere se alimentar em humanos), sendo entre os culicídeos (família de insetos dípteros) a espécie mais associada ao homem. Utiliza, para oviposição, preferencialmente criadouros artificiais, como pneus, vasos de planta, caixas d'água e piscinas. São insetos de hábitos diurnos e a domesticidade desta espécie é ressaltada pelo fato de que ambos os sexos ocorrem em proporções semelhantes dentro das casa e nos abrigos peridomiciliares. A fêmea necessita de sangue para a maturação dos ovos, e quando perturbada durante o repasto sanguíneo, interrompe o processo, voa e logo está apta a completar o repasto sanguíneo em outro ou no mesmo indivíduo, potencializando sua eficiência como transmissor do vírus da dengue [29]. Três dias após o repasto sanguíneo os ovos são ovipostos, isoladamente, nas paredes dos recipientes, pouco acima da superfície líquida. A cada oviposição a fêmea faz um novo repasto sanguíneo. Inicialmente são ovipostos de 80 a 100 ovos, diminuindo nas posturas seguintes para 25 a 30. Sendo o número de oviposições de 12 a 15 (a fêmea distribui cada postura em vários recipientes), o número de ovos por fêmeas é de aproximadamente 300 a 450. Os ovos são resistentes a dessecação, e a viabilidade dos mesmos no ambiente pode chegar a um ano. Em contato com a água estes ovos recebem estímulos para eclodirem. Assim, após 30 minutos, inicia-se uma nova geração de imaturos e o recipiente torna-se um criadouro. As larvas que surgem se alimentam de bactérias, fungos, protozoários, outras larva e detritos orgânicos. Esta fase passa por quatro estádios antes de virar pupa. A fase pupa só respira, sendo que, tanto a fase pupa como a fase larva necessitam ficar próximas a superfície do líquido (interface ar-água) para trocas gasosas. É nesta fase que ocorre a metamorfose para a fase final do ciclo de vida do mosquito, o adulto, o qual representa a fase alada, terrestre e reprodutora do inseto. As fêmeas de *Ae. aegypti* são fecundadas logo após a emergência, dentro de 24 horas, próximo aos criadouros, sendo necessária uma única inseminação para fecundar todos os ovos que a fêmea produz durante toda a sua vida. Os ovos expelidos já são ovos férteis.

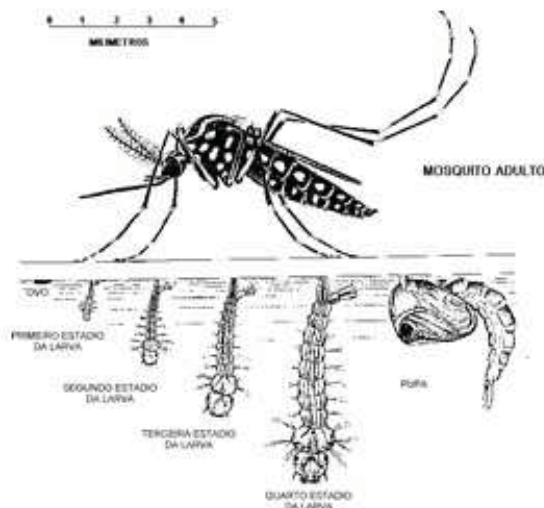


Figura 1: Ciclo de vida do vetor da dengue, o mosquito *Ae. aegypti*.

A dispersão do mosquito *Ae. aegypti* pode ser do tipo passiva, via recipientes contaminados com ovos e adultos que pegam “carona” nos veículos, ou ativa, neste caso o raio de vôo do mosquito adulto é por volta de 800 metros. O ciclo de vida do vetor *Aedes* (ver figura 1) é bastante influenciado por fatores abióticos como temperatura, umidade e precipitação. Por exemplo, o tempo de desenvolvimento e a sobrevivência da fase imatura depende fortemente da temperatura e atingirá seu ótimo entre 22 e 30°C, enquanto que extremos de temperatura, como 18 e 34°C, diminui a sobrevivência e a fecundidade das fêmeas adultas, diminuindo assim o número de ovos [18, 38]. Sendo assim, o processo de dispersão e colonização de novas áreas são fortemente influenciados pela temperatura (ver figura 2). A precipitação pluviométrica influe principalmente na densidade de criadouros devido ao aumento de recipientes artificiais e naturais com acúmulo de água no extradomiciliar. Chuvas muito fortes podem atuar de forma negativa no aumento da população de mosquitos, “varrendo” a fase imatura para fora dos criadouros.

O *Aedes aegypti* foi erradicado no Brasil pela primeira vez em 1955, tendo sido reintroduzido em 1967 e 1969. Foi eliminado novamente em 1973 e reapareceu na Bahia em 1976 e no Rio de Janeiro em 1977, espalhando-se a cada ano em um número crescente em outros Estados. Hoje o mosquito está presente em todo o território brasileiro [40]. Atualmente, a erradicação do *Ae. aegypti* é considerada praticamente impossível. Este mosquito encontrou no mundo moderno condições muito favoráveis para uma rápida expansão, por exemplo, a urbanização acelerada que criou cidades com deficiência de limpeza urbana; o crescimento industrial que gerou uma grande quantidade de materiais não biodegradáveis, como recipientes plásticos e vidros; as mudanças climáticas, decorrentes do aquecimento global; o desmatamento, cuja consequência é a ausência de predadores do mosquito (como aranhas) e outras.

O controle do vetor é, no momento, a estratégia adotada para prevenir as ocorrências de surtos de dengue, pois as vacinas ainda estão em fase experimental. As medidas de controle incluem a utilização de produtos químicos e de recursos educacionais, e abrangem todas as etapas do ciclo de vida do vetor, a saber, ovo, larva, pupa e adulto. O controle de mosquitos adultos é feito com inseticidas organofosforados e piretróides (fenitrothion para tratamentos perifocais) e malathion,

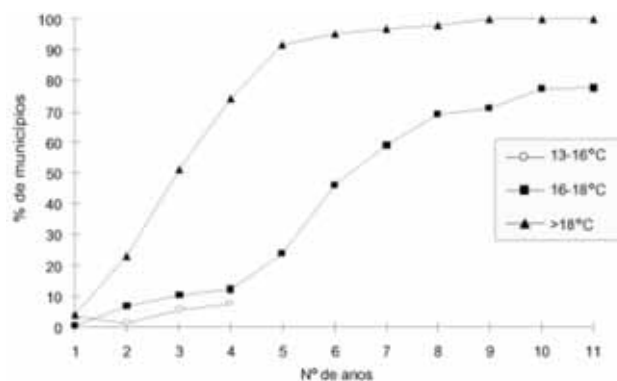


Figura 2: Percentual de municípios infestados por *Ae. aegypti*, no estado de São Paulo de 1985 a 1995, quanto à faixa de temperatura de julho, após o estabelecimento da espécie em cada área, medido em anos (figura retirada de [39]).

fenitrothion ou cipermetrina para tratamentos espaciais (cipermetrina na dose de 6 g/ingrediente ativo por hectare). O inseticida tem efeito passageiro e as populações de mosquito normalmente se recuperam dentro de uma ou duas semanas. O controle de larvas (tratamentos focais) é feito com organofosforado temephos (abate) granulado a 1% – concentração de uso de 1 ppm tem efeito larvicida de poder residual de 3 meses, após o qual deve-se reaplicá-lo (um dos pilares da estratégia de visitas bimestrais ou trimestrais). A pupa apenas respira, de maneira que sua mortalidade devido a aplicação de controle químico é mínima. Finalmente, o controle da dengue pode ser feito através da educação sanitária dirigida a toda comunidade e centrada na redução (pela remoção ou inviabilização) dos locais de procriação (ou criadouros) do vetor.

No estado de São Paulo, em situações de transmissão confirmada, utiliza-se a aplicação de inseticidas para o controle das formas adultas com o objetivo de parar a circulação viral na região. Medidas de proteção individual como telas e mosquiteiros têm pouca eficiência devido ao hábito diurno do vetor. O tratamento com larvicidas é feito principalmente em locais com grande presença de criadouros (pontos estratégicos) como borracharias, e limitado a recipientes que não podem ser eliminados ou condicionados de forma adequada. As estratégias de controle do vetor são intensificadas durante os períodos favoráveis ao aparecimento da doença os quais estão correlacionados com o aumento da população de mosquitos.

Estudos recentes mostram que a pressão seletiva exercida pelo controle químico a nível mundial sobre o *Ae. aegypti* resultou no desenvolvimento de populações resistentes aos produtos químicos mais usados. Com isso, em 1996, iniciou-se em São Paulo, sob a responsabilidade da Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN, um programa de monitoramento da resistência de populações de *Ae. aegypti*. A nível federal, este programa é coordenado pelo Ministério da Saúde do Brasil e compreende três etapas: caracterização da susceptibilidade, identificação de mecanismos de resistência e avaliação do impacto da resistência na rotina dos tratamentos químicos. Adotou-se o critério de incidência de dengue para a identificação de municípios sentinelas para serem monitorados com relação a susceptibilidade das populações de mosquito aos produtos químicos em uso. Por sentinela subentende-se que a população amostrada representa o perfil de susceptibilidade das populações do vetor da região. A compilação dos dados para o estado de São Paulo, de 1996 a 2009, mostram que houve aumento do número de populações resistentes ao principal larvicida

utilizado (temephos) com diferenciação do nível de susceptibilidade entre as populações, a qual está correlacionada com a incidência acumulada de dengue; as ações de controle em campo são pouco eficientes em populações caracterizadas como resistentes em laboratório; a estratégia de manejo de resistência em larvas adotada em Santos não reverteu a resistência naquele município após sete anos de sua implantação; a resistência de formas adultas a piretróides detectada em 2000 não foi revertida após sete anos de interrupção de seu uso [32].

2.1 Influência da função oviposição sobre a persistência da população de mosquitos

Este trabalho teve por objetivo quantificar cada um dos estágios de vida do mosquito *Ae. aegypti* e estudar a aplicação contínua de mecanismos de controle sobre cada um desses estágios. A influência de diferentes formas da função oviposição sobre a dinâmica desta população foi analisada, e procurou-se discutir persistência sob este aspecto [1].

Assim, para estudar a dinâmica da população de mosquitos sob a ação de mecanismos de controle, fez-se a quantificação do fenômeno biológico, considerando-se cada estágio do ciclo de vida do vetor *Ae. aegypti*:

1. **Fase ovo.** O número de ovos em cada instante de tempo é representado por $E(t)$. A quantidade de ovos aumenta com a taxa de oviposição das fêmeas adultas e o número de criadouros disponíveis, e diminui com a eclosão destes em larvas e a taxa de inviabilização. As taxas *per capita* de oviposição, de eclosão e de se tornarem inviáveis são designadas, respectivamente, por ϕ , σ_e e μ_e ; em especial, σ_e^{-1} é o período médio de eclosão de ovos. A taxa *efetiva* de produção total de ovos é dada por $\varphi(W)(1 - E/C)$, onde $\varphi(W)$, que depende da taxa *per capita* de oviposição ϕ e do número de fêmeas W , é a capacidade de produção de ovos de todas as fêmeas e $(1 - E/C)$ é a disponibilidade de criadouros para receber os ovos, com C sendo a capacidade total de criadouros. Os criadouros são de vários tipos e formas, e a capacidade total é dada por $C = \sum_{i=1}^k C_i$, onde $i = 1, 2, \dots, k$, para k tipos estratificados de criadouros.
2. **Fase larva.** O número de larvas é representado por $L(t)$. A quantidade de larvas aumenta com a taxa de eclosão de ovos, e diminui com a transformação destas em pupas e a taxa de morte. As taxas *per capita* de transformação para a fase pupa e de mortalidade são designadas, respectivamente, por σ_l e μ_l ; em especial, σ_l^{-1} é o período médio de transformação de larvas em pupas.
3. **Fase pupa.** O número de pupas é representado por $P(t)$. A quantidade de pupas aumenta com a taxa de transformação de larvas, e diminui com a eclosão (ou emergência) destes em mosquitos adultos e a taxa de morte. As taxas *per capita* de eclosão para a fase adulta e de mortalidade são designadas, respectivamente, por σ_p e μ_p ; em especial, σ_p^{-1} é o período médio de eclosão de pupas.
4. **Fase adulta.** O número de mosquitos adultos (ou alados) fêmeas $W(t)$ aumenta com a taxa de eclosão (ou emergência) de pupas, e diminui com a taxa de morte. A taxa *per capita* de mortalidade (de fêmeas) é designada por μ_w .

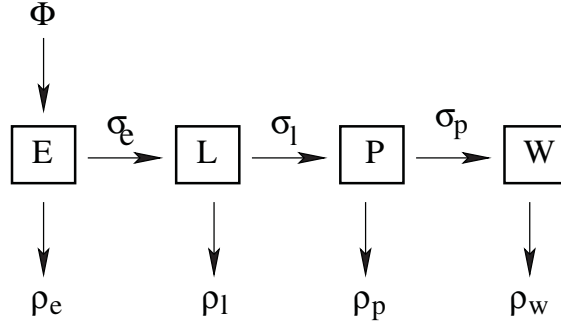


Figura 3: Modelo compartimental para a população de mosquitos *Aedes*.

Os mecanismos de controle são:

- i. **Controle mecânico.** Feito pelos agentes de saúde pública no momento da visita e pelos moradores continuamente, consistindo na remoção ou inviabilização de criadouros. Quando se retira criadouros, no caso de conterem uma das fases aquáticas do mosquito, está se eliminando todas as três fases aquáticas (ovo, larva e pupa). Assim, há eliminação de fração f_i , $i = 1, 2, \dots, k$, de cada tipo estratificado de criadouros, sendo o total de criadouros removidos dado por $\sum_{i=1}^k f_i C_i$, e a capacidade remanescente fica $C' = \sum_{i=1}^k (1 - f_i) C_i$. Por outro lado, esta remoção está eliminando também ovos, larvas e pupas presentes em recipientes positivos, por isso assume-se que ocorra uma inviabilização adicional dada pelas taxas *per capita* m_e , m_l e m_p , que são, respectivamente, as taxas adicionais de mortalidade de ovos, larvas e pupas.
- ii. **Controle químico larvicida.** O impacto do controle de larvas por produtos químicos de longa duração pode ser medido pela morte de larvas. Assume-se uma mortalidade adicional tanto para larvas quanto para pupas, dadas por μ'_l e μ'_p , que são, respectivamente, taxas adicionais de mortalidade de larvas e de pupas.
- iii. **Controle químico adulticida.** Existem duas formas de controle químico de mosquitos adultos. Pelo uso de equipamentos portáteis de aplicação de inseticidas (dentro das casas) e pelo uso de equipamentos pesados (pulverização nas ruas). A ação de inseticida é induzir um acréscimo na mortalidade dado por μ'_w , que é a taxa de mortalidade adicional de mosquitos adultos.

O balanço dos fluxos entre as quatro fases descreve a dinâmica da população de mosquitos (figura 3) dada por

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt}E = \Phi(W) \left[1 - \frac{E}{C'}\right] - \rho_e E, \\ \frac{d}{dt}L = \sigma_e E - \rho_l L, \\ \frac{d}{dt}P = \sigma_l L - \rho_p P, \\ \frac{d}{dt}W = \sigma_p P - \rho_w W, \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} \rho_e = \sigma_e + \mu_e + m_e \\ \rho_l = \sigma_l + \mu_l + \mu'_l + m_l \\ \rho_p = \sigma_p + \mu_p + \mu'_p + m_p \\ \rho_w = \mu_w + \mu'_w, \end{array} \quad (1)$$

onde ρ_e , ρ_l , ρ_p e ρ_w são as taxas globais de saída, respectivamente, das fases ovo, larva, pupa e mosquito adulto. Estas taxas são tais que o seu inverso é o período médio de permanência em cada fase. Por exemplo, ρ_e^{-1} é o período médio de permanência na fase ovo, quando as saídas são a eclosão (σ_e), a inviabilização (μ_e) e a remoção por controle mecânico (m_e).

2.1.1 Controle intrínseco

Escolhe-se uma classe de funções que descreve uma população capaz de evitar os dois extremos desfavoráveis, que são a extinção e a explosão populacional. São as funções representadas por $\Phi(W) = \phi W^n$, com $0 < n < 1$, que controlam intrinsecamente a quantidade da população de mosquitos e exibem comportamento dinâmico semelhante. Dentre elas, escolhe-se uma função representativa dada por

$$\Phi(W) = \phi\sqrt{W}. \quad (2)$$

Substituindo-se a equação (2) no sistema de equações (1), obtém-se três soluções de equilíbrio, cada uma representada por $S_i = (\bar{E}, \bar{L}, \bar{P}, \bar{W})$, com $i = 1, 2, 3$. O equilíbrio trivial é dado por $S_1 = (0, 0, 0, 0)$ e descreve uma comunidade humana livre de mosquitos.

As outras duas soluções de equilíbrio são obtidos da equação de segundo grau para o número de mosquitos adultos W dada por

$$W^2 - \left[2QC' + \left(\frac{QC'}{Q_0} \right)^2 \right] W + (QC')^2 = 0, \quad (3)$$

sendo as variáveis Q e Q_0 dadas por

$$Q = \frac{\sigma_p \sigma_l \sigma_e}{\rho_p \rho_l \rho_w} \quad \text{e} \quad Q_0 = \frac{\phi}{\phi_{th}} = \frac{\sigma_e}{\rho_e} \times \frac{\sigma_l}{\rho_l} \times \frac{\sigma_p}{\rho_p} \times \frac{\phi}{\rho_w}, \quad (4)$$

e ϕ_{th} , a taxa de oviposição *per capita* limiar, sendo dada por

$$\phi_{th} = \left(\frac{Q}{\rho_e} \right)^{-1} = \left(\frac{\sigma_e \sigma_l \sigma_p}{\rho_e \rho_l \rho_p} \frac{1}{\rho_w} \right)^{-1}. \quad (5)$$

A equação de segundo grau (3) tem duas soluções reais positivas não-nulas

$$W_{\pm} = QC' \left[1 + \frac{QC'}{2Q_0^2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{\frac{QC'}{Q_0^2} \left(4 + \frac{QC'}{Q_0^2} \right)} \right], \quad (6)$$

as quais representam as soluções de equilíbrio não trivial para a população de mosquitos adultos. Todos os outros estágio são escritos como função destas soluções, assim

$$E_{\pm} = \frac{W_{\pm}}{Q}, \quad L_{\pm} = \frac{\rho_p \rho_w}{\sigma_p \sigma_l} W_{\pm}, \quad P_{\pm} = \frac{\rho_w}{\sigma_p} W_{\pm}. \quad (7)$$

O parâmetro Q_0 tem a seguinte interpretação biológica. Os três primeiros termos do produto é a divisão entre ρ_i^{-1} e σ_i^{-1} , com $i = e, l, p$, para as fases ovo, larva e pupa. Note que σ_i^{-1} é o período de permanência em uma certa fase aquática até passar para fase seguinte, enquanto ρ_i^{-1} é o período de sobrevivência (englobando mudança de fase do ciclo vital, de mortalidade natural e mecanismos de controle) na fase aquática considerada. Assim, σ_e/ρ_e , por exemplo, é a probabilidade de um ovo sobreviver durante toda a fase do ovo e eclodir para a fase larva, e o mesmo vale para outras duas razões. Em relação ao último termo, ρ_w^{-1} é o período de sobrevivência do mosquito adulto fêmea e ϕ é a taxa *per capita* efetiva de oviposição; logo ϕ/ρ_w é o número médio de ovos que uma fêmea produz durante toda a sua vida. Logo Q_0 é a probabilidade de um ovo sobreviver a fase ovo e eclodir para larva, e esta larva sobreviver a fase larva e passar para a fase pupa, e esta pupa

sobreviver a fase pupa e emergir para fase adulta, e, então, este mosquito fêmea ovipor durante toda a fase alada. Assim, Q_0 mede número médio de descendentes fêmeas viáveis que um mosquito adulto fêmea produz durante todo o seu período fértil. Assim, quanto maior este valor, maior será a infestação por mosquitos adultos.

Dinamicamente, todas as trajetórias dirigem-se para o ponto de equilíbrio não-trivial, exceto nas curvas dadas por separatrizes, que podem convergir para o equilíbrio trivial. A partir de resultados numéricos pode-se fazer a seguinte proposição, os pontos de equilíbrio trivial ($W = 0$) e não-trivial de valor maior (W_+) são instáveis, enquanto o ponto de equilíbrio não-trivial de menor valor (W_-) é estável. Portanto, a dinâmica deste sistema de equações é evitar tanto a extinção ($W = 0$) quanto a explosão populacional (W_+) de mosquitos, mantendo a população de mosquitos sempre em valores razoáveis (W_-). Esta hipótese de oviposição por parte das fêmeas faz com que qualquer que seja a forma de controle, só é possível a eliminação da população de mosquitos se eliminar todos os recipientes que sejam criadouros de mosquitos, ou seja, $C' = 0$.

2.1.2 Bilinearidade

A capacidade de oviposição das fêmeas $\Phi(W)$ depende linearmente da quantidade da população de mosquitos. Nesta situação tem-se função

$$\Phi(W) = \phi W, \quad (8)$$

que exibe um comportamento dinâmico semelhante apresentado pelos sistemas epidêmicos bilineares, oriundos da lei da ação das massas [41].

Substituindo-se a equação (8) no sistema de equações (1) obtém-se duas soluções de equilíbrio. O equilíbrio trivial $S_1 = (0, 0, 0, 0)$ e o equilíbrio não-trivial dado por

$$W = QC' \left(1 - \frac{1}{Q_0} \right), \quad E = \frac{W}{Q}, \quad L = \frac{\rho_p \rho_w}{\sigma_p \sigma_l} W, \quad P = \frac{\rho_w}{\sigma_p} W. \quad (9)$$

Note que $W = 0$ se $Q_0 \leq 1$. Assim, a viabilidade biológica é dada pela condição $Q_0 > 1$.

Dinamicamente, todas as trajetórias dirigem-se ou para o ponto de equilíbrio trivial ou para o ponto de equilíbrio não-trivial, dependendo do valor de produção média de descendentes fêmeas viáveis Q_0 . Independente da condição inicial, se $Q_0 \leq 1$, então a população de mosquitos vai para a extinção; enquanto que se $Q_0 > 1$, a população de mosquitos vai para o equilíbrio não-trivial. Esta hipótese de oviposição faz com que exista uma possibilidade para a eliminação da população de mosquitos: diminui-se a efetividade da procriação dos mosquitos por alguma forma de controle, tornando $Q_0 \leq 1$.

2.1.3 Dependência extrínseca

Escolhe-se uma classe de funções que descreve uma população necessitando de um número razoável de indivíduos para se manter, isto é, a persistência de infestação de mosquitos é reduzida quando o tamanho da população é pequeno, contudo, para valores relativamente grandes, a infestação de mosquitos é certa e não controlável. São as funções representadas por $\Phi(W) = \phi W^n$, com $n > 1$, que controlam extrinsecamente o tamanho da população de mosquitos e exibem um comportamento dinâmico semelhante. Dentre elas, escolhe-se uma função representativa dada por

$$\Phi(W) = \phi W^2. \quad (10)$$

Substituindo-se a equação (10) no sistema de equações (1) obtém-se três soluções de equilíbrio. O equilíbrio trivial é dado por $S_1 = (0, 0, 0, 0)$, enquanto que as outras duas soluções de equilíbrio são obtidas da equação de segundo grau para o número de mosquitos adultos W dada por

$$W^2 - QC'W + \frac{QC'}{Q_0} = 0, \quad (11)$$

onde Q e Q_0 são dadas pela equação (4). As soluções desta equação são tais que:

- 1) se $Q_0 < Q_{th} = 4/QC'$ não há solução real;
- 2) se $Q_0 = Q_{th}$ há apenas a solução $W = QC'/2$; e
- 3) para $Q_0 > Q_{th}$ tem-se duas soluções reais positivas dadas por

$$W_{\pm} = \frac{QC'}{2} \left(1 \pm \sqrt{1 - \frac{4}{Q_0QC'}} \right), \quad L_{\pm} = \frac{\rho_p \rho_w}{\sigma_p \sigma_l} W_{\pm}, \quad P_{\pm} = \frac{\rho_w}{\sigma_p} W_{\pm}. \quad (12)$$

Portanto, para mosquitos pouco efetivos na procriação, quando $Q_0 < Q_{th}$, tem-se apenas um único ponto de equilíbrio dado pelo trivial; para mosquitos parcialmente efetivos na procriação, com $Q_0 = Q_{th}$, tem-se dois pontos de equilíbrio, em que, além do trivial, surge outro não-trivial dado por $W = QC'/2$; e para mosquitos bastante efetivos na procriação, quando $Q_0 > Q_{th}$, tem-se três pontos de equilíbrio, em que, além do trivial, surgem dois não-triviais dados pela equação (12), que são dois ramos que surgem do mesmo valor $W_+ = W_- = QC'/2$. Note que W_+ é o ramo estritamente crescente e W_- é o ramo estritamente decrescente.

Pode-se fazer a seguinte proposição (de resultados numéricos): os pontos de equilíbrio trivial ($W = 0$) e não-trivial de valor maior (W_+) são estáveis, enquanto o ponto de equilíbrio não-trivial de menor valor (W_-) é instável. Portanto, a dinâmica deste sistema de equações é levar a população para a sua extinção ($W = 0$) ou para a explosão populacional (W_+) de mosquitos, dependendo do valor inicial considerado para as quatro fases do ciclo de vida. Como a população de mosquitos em valores razoáveis (W_-) é sempre instável, este ponto de equilíbrio é o “breaking point”. Esta hipótese de oviposição por parte das fêmeas faz com que exista duas possibilidades para eliminar a população de mosquitos: pode diminuir a efetividade dos mosquitos na procriação por alguma forma de controle, tornando $Q_0 < Q_{th}$, ou se $Q_0 > Q_{th}$ a erradicação não requer a eliminação total de mosquitos, mas apenas diminuir a população de mosquitos para se ter $W < W_-$, isto é, reduzir a população dos mosquitos para valores abaixo do valor do “breaking point” (W_-).

2.1.4 Considerações finais

O ciclo de vida completo do mosquito *Aedes aegypti* é composto de quatro estágios excludentes e não interceptantes, a saber: ovo, larva, pupa e adulto. Os mecanismos de controle adotados pela SUCEN agem sobre estes estágios e foram modelados como uma taxa de mortalidade adicional sobre a população em que atuam. Tem-se o controle mecânico pela retirada de criadouros e, conseqüentemente, diminuição no número de ovos, larvas e pupas; o controle químico larvicida que age sobre larvas e pupas; e o controle químico adulticida que atua sobre a população de mosquitos adultos.

Em [1] mostrou-se que, além da dificuldade na remoção e inviabilização dos criadouros, a capacidade de evasão e perpetuação dos mosquitos aos mecanismos de controle pode ser explicada

de duas outras maneiras quando o seu número diminui, pelo aumento da capacidade de oviposição (função $\Phi(W)$ assumindo a forma de controle intrínseco da população pela diminuição de competição intra-populacional) ou pela elevada capacidade de geração de fêmeas viáveis (aumentando-se Q_0). Além disso, as três formas de controle da população de mosquitos da dengue podem ser aplicadas para eliminar, ou não, a sua população.

2.2 Efeito da sazonalidade sobre o tamanho da população de mosquitos

Os parâmetros relacionados ao ciclo biológico do vetor dependem fortemente dos fatores climáticos, como temperatura, umidade e pluviosidade. Isto explica, em parte, o aumento no número de casos da doença, que é observado após os períodos de chuva com temperaturas elevadas, com o crescimento da população de mosquitos. Outro fator que contribui para o aumento desta população são os ovos “escondidos”. Em condições climáticas desfavoráveis, uma fração de ovos não consegue eclodir e fica em um estado chamado latente até que estas condições melhorem. Este trabalho [2] teve por objetivo estudar a influência do efeito sazonal sobre a dinâmica da população de mosquitos.

Inicialmente analisa-se a dinâmica da população de mosquito sem considerar os mecanismos de controle, o que equivale a considerar em (1) que os parâmetros relacionados ao controle mecânico, $f, m_e(t), m_l(t), m_p(t)$, e ao controle químico, $\mu'_i(t), \mu'_p(t), \mu'_w(t)$, são iguais a zero. Os resultados numéricos foram obtidos através do método de Runge-Kutta de quarta ordem e considerou-se que a função oviposição é do tipo $\Phi(W) = \phi W$.

As variações abióticas são introduzidas no modelo considerando o ano calendário dividido em dois períodos: temperatura e umidade baixas (período desfavorável) e altas (período favorável). Supõe-se que o período desfavorável compreende a maior parte do ano, e considera-se os parâmetros constantes, com valores $\sigma_e^{-1} = 4, 5, \sigma_l^{-1} = 11, 7, \sigma_p^{-1} = 4, 6, \mu_e^{-1} = 100, \mu_l^{-1} = 3, \mu_p^{-1} = 70, \mu_w^{-1} = 17, 5$, em dias, $\phi = 1 \text{ dias}^{-1}$ e $C = 10$; e o período favorável compreendendo um intervalo de tempo da ordem de 75 dias, que corresponde ao período de chuvas entre janeiro/abril. Durante o período favorável as taxas de desenvolvimento e mortalidade de cada estágio podem assumir um dos conjuntos distintos de valores mostrados na tabela 1, os quais estão associados a duas temperaturas distintas. Os demais parâmetros não sofrem modificações durante este período. A escolha dos parâmetros foi feita de maneira a podermos fazer um estudo qualitativo do comportamento do sistema. A aplicação dos resultados a cenários mais realísticos supõe uma escolha de parâmetros mais próximos aos observados experimentalmente.

Tabela 1: Média do tempo de desenvolvimento e sobrevida em cada estágio para dois valores de temperatura considerados favoráveis a proliferação de mosquitos.

T(°C)	σ_e^{-1} (dias)	σ_l^{-1} (dias)	σ_p^{-1} (dias)	μ_l^{-1} (dias)	μ_w^{-1} (dias)
25	3,3	8,0	3,1	2,3	26
27	2,0	4,4	1,6	3	35

Durante a simulação a escolha dos parâmetros realiza-se da seguinte maneira: nos sucessivos

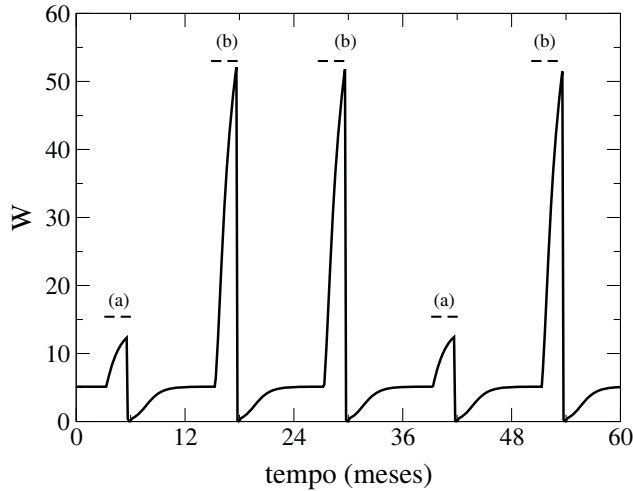


Figura 4: Evolução temporal da população de mosquitos alados descrita pelo modelo não autônomo. Os períodos favoráveis a proliferação dos mosquitos estão indicados por (a) e (b) e correspondem, respectivamente a temperatura de 25 e 27°C.

períodos desfavoráveis os valores são sempre os mesmos (definidos no início da simulação), porém, nos períodos favoráveis associa-se probabilidades de sorteio P_t e $1 - P_t$ correspondentes a cada um dos dois conjuntos de parâmetros descritos na tabela 1, de maneira que neste período podemos ter duas configurações distintas de valores dos parâmetros. Sorteia-se um número aleatório $z \in [0, 1]$ e compara-se com P_t . Se $z \leq P_t$ escolhe-se o conjunto de parâmetros relativo a temperatura de 25°C (conjunto (a)), senão, a de 27°C (conjunto (b)). Nas simulações adota-se $P_t = 0,75$ para mimetizar uma brusca variação ocorrendo esporadicamente (25% dos casos). O objetivo é simular o que ocorre na natureza, que é em média uma repetição anual das 4 estações com suas temperaturas características e eventos esporádicos de variações climáticas intensas.

O resultado da variação nos tempos de desenvolvimento das fases do ciclo de vida durante os períodos favoráveis e desfavoráveis é apresentado na figura 4. As linhas pontilhadas com legendas indicam o período favorável (relativos ao conjunto (a) ou (b)) onde ocorre a variação nos valores dos parâmetros. Esta variação pode ser vista como uma perturbação no sistema, que é introduzida a cada 360 dias. O aumento da população de mosquitos adultos resulta no crescimento das demais populações (ovo, larva e pupa). Para cada um dos conjuntos de parâmetros (considerando o modelo autônomo) a solução de equilíbrio é um ponto estável, respectivamente, $W \sim 13$ e $W \sim 53$, para o conjunto (a) e (b). Os valores de equilíbrio para as outras populações são obtidos a partir de (9). Quando a perturbação acaba, o sistema volta para a solução de equilíbrio (modelo autônomo) correspondente ao conjunto de parâmetros relativo ao período desfavorável, $W \sim 5$. As maiores variações acontecem para a temperatura de 27°C enquanto que as menores ocorrem para a temperatura de 25°C.

2.2.1 Eficiência dos mecanismos de controle

O estudo da ação dos diferentes mecanismos de controle sobre a população de mosquitos é feito individualmente, isto é, estuda-se o efeito de cada um dos mecanismos de controle anulando-se os demais. Por exemplo, o efeito de inseticida é medido pelo parâmetro μ'_w , fazendo-se $f = m_e =$

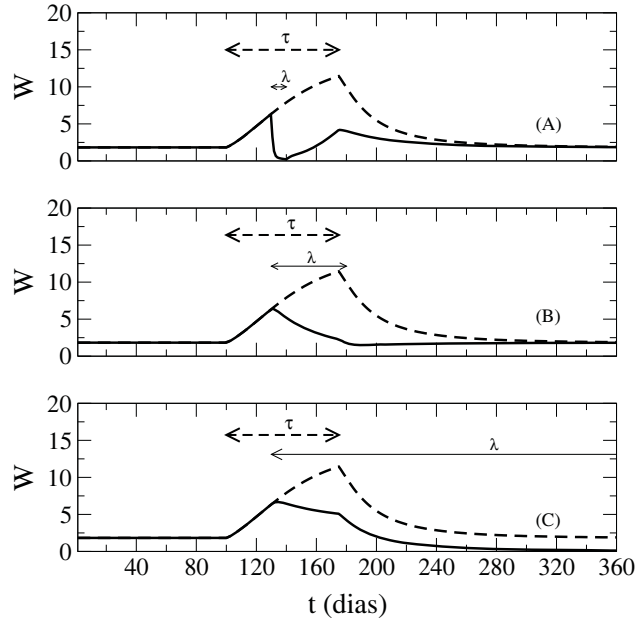


Figura 5: Evolução temporal da população de mosquitos alados com controle (curvas contínuas) e sem controle (curvas pontilhadas) em 1 ano de calendário. Os controles são: aplicação de adulticida (A), larvicida (B) e controle mecânico (C) e atuam durante um período de tempo λ . O período favorável a proliferação dos mosquitos é indicado por τ .

$m_l = m_p = \mu'_l = \mu'_p = 0$ em (1), já o efeito de larvicida é medido pelos parâmetros μ'_l e μ'_p com $f = m_e = m_l = m_p = \mu'_w = 0$; e o efeito do controle mecânico é medido pelos parâmetros f, m_e, m_l e m_p com $\mu'_l = \mu'_p = \mu'_w = 0$.

De maneira a reproduzir o que é feito na prática, o controle é introduzido intermitentemente a cada 360 dias, durante um intervalo de tempo λ que depende da forma de controle adotada. No caso da aplicação de adulticida, considera-se $\lambda = 10$ dias, e para larvicida, $\lambda = 50$ dias. Ambos os períodos contemplam a duração do efeito residual de uma aplicação. Durante a simulação permitiu-se a variação nos tempos de desenvolvimento nas diferentes fases do ciclo de vida do mosquito, conforme a tabela 1, e procurou-se identificar a melhor época de aplicação do controle com relação ao período de variação destes parâmetros.

Figura 5 mostra a evolução temporal da população de mosquitos alados quando nenhuma forma de controle é aplicada (curvas pontilhadas) e quando se introduz alguma forma de controle (curvas contínuas). Em (A) foi feita a aplicação de inseticida, em (B), larvicida, e em (C), o controle mecânico. O intervalo τ vai de 100 a 175 dias e corresponde ao período favorável a proliferação de mosquitos (escolhe-se o conjunto de parâmetros relativo a temperatura de $27^\circ C$). A população de mosquitos cresce durante este período atingindo seu valor máximo em 175 dias, que coincide com o final do intervalo τ . Pode-se observar que, durante a aplicação do controle, há uma diminuição na população de mosquitos. No caso do controle mecânico, finda a atuação do controle, a população de mosquitos é menor do que a observada antes do início do período favorável, isto porque considerou-se que não há reposição dos criadouros retirados.

Os controles são introduzidos no sistema dinâmico como taxas de mortalidade adicionais em cada fase em que atuam, o que dificulta a interpretação biológica dessas taxas e a comparação das formas de controle adotadas. Por isso, para melhor comparar a efetividade dos três mecanismos

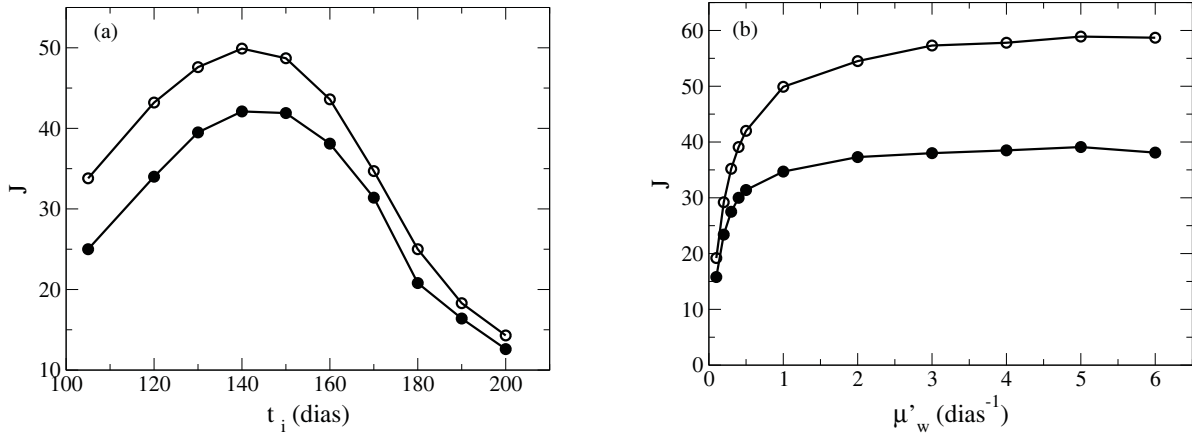


Figura 6: Aplicação de adulticida durante 10 dias. Em (a) tem-se a porcentagem de mosquitos adultos mortos em função do tempo inicial da primeira aplicação para $\mu'_w = 0,5$ (●) e 1 (○) em dias⁻¹; e em (b) a variação com μ'_w para $t_i = 140$ (●) e 170 (○) em dias.

de controle, a área do gráfico obtido das simulações com controle, A_1 , foi comparada com a área obtida da simulação sem controle, A_0 , de maneira que a eficiência, $J = 1 - A_1/A_0$, fornece a porcentagem de mosquitos alados mortos devido a atuação do controle. Para cada mecanismo de controle, variou-se o início da aplicação do mesmo, t_i , dentro do período favorável, τ , e o “esforço” do controle para t_i fixo.

Figura 6 mostra-se o resultado obtido para a aplicação de adulticida. Em (a) mostra-se que existe um valor para o tempo inicial da aplicação do inseticida, t_i , para o qual o controle alcança sua máxima eficiência. Qualitativamente, isso ocorre no meio do período de variação dos parâmetros do modelo, $t_i \sim 140$ dias, quando a população de mosquitos ainda está crescendo, indicando que este tipo de controle deve ser feito no meio do verão. Observe que a posição do valor máximo de J observado em (a) não depende do valor μ'_w . Pode-se observar também, em (b), que a eficiência depende do valor deste parâmetro, isto é, quanto maior a taxa de mortalidade adicional devido ao adulticida, maior será a porcentagem de mosquitos mortos. Porém, a porcentagem de mosquitos mortos alcança um limiar para grandes valores de μ'_w , indicando que, nesta região, um aumento considerável na aplicação de adulticida tem pouca eficiência na eliminação de mosquitos. Como a aplicação do controle representa um custo para os órgãos responsáveis, a identificação do intervalo em que a variação de J com μ'_w é grande ($\mu'_w \leq 2$ dias⁻¹) é muito importante, pois fora desta região ocorre uma melhora pífia para a relação custo versus benefício.

No caso de larvicida, o comportamento qualitativo da eficiência do controle, J , em relação ao início da atuação do controle, t_i e ao esforço do controle, μ'_l é similar ao observado na figura 6, com $t_i \sim 110$ dias, isto é, a eliminação das larvas e pupas no início do crescimento da população de mosquitos mostra-se mais eficiente. Tanto para a aplicação do adulticida, quanto para o larvicida, a dependência com o tempo de atuação do controle indica que, quanto maior o intervalo λ , mais cedo deve ser feito o controle (t_i menores). Além disso, se o controle for feito próximo ao final do período favorável, o aumento de λ não produz uma melhora significativa no número de mosquitos mortos.

O resultado da aplicação do controle mecânico pode ser visto na figura 7. Observe em (a), que o valor de t_i que maximiza J não pertence ao intervalo definido como período favorável a

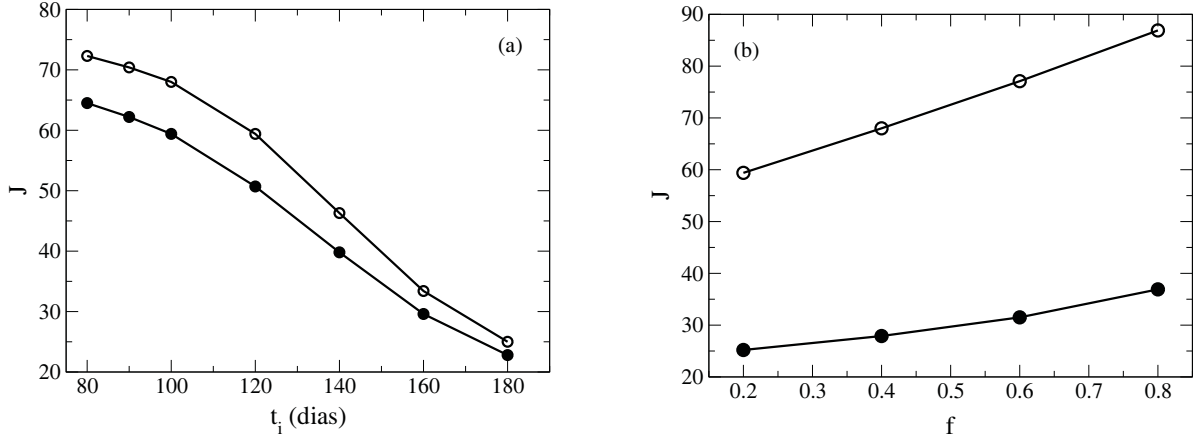


Figura 7: Retirada de criadouros sem reposição. Em (a) porcentagem de mosquitos adultos mortos em função do tempo inicial da primeira aplicação para $f = 0,2$ (●) e $0,4$ (○); e em (b) a variação com f para $t_i = 100$ (●) e 170 (○) em dias.

proliferação da população de mosquitos, indicando que quanto mais cedo for feito este controle, melhor será o resultado. Neste caso também não há um valor limiar para J , de forma que este é, sem dúvida, a melhor forma de controle da população de mosquitos e, conseqüentemente, da dengue.

2.2.2 Contribuição dos ovos latentes para a dinâmica da população de mosquitos

Além da variação dos parâmetros de acordo com os períodos favorável e desfavorável, tem-se que, em condições desfavoráveis (seca e frio), uma parte dos ovos não consegue eclodir e permanece num estágio chamado latente, até que as condições climáticas melhorem. Para avaliar a contribuição dessa nova população, E' , à dinâmica do ciclo de vida do mosquito, acrescenta-se, ao sistema de equações descrito em (1), a equação

$$\frac{d}{dt}E' = \alpha E - \mu_e' E' - \sum_n \sigma_n \theta(t - t') \theta(t'' - t) E'.$$

O parâmetro α corresponde à taxa de liberação dos ovos (a primeira equação de (1) é a única que muda, e deve-se acrescentar à mesma o termo $-\alpha E$), μ_e' é a taxa de morte dos ovos latentes e σ_n é a taxa de eclosão de ovos latentes no n ésimo ano. Estes ovos eclodem num período do ano entre t_1 e t_2 de modo que, $t' = t_1 + nT$ e $t'' = t_2 + nT$, onde T depende da unidade de tempo usada, por exemplo, $T = 360$ dias, e $n = 1, 2, 3, \dots$. Nas simulações escolheu-se: $\alpha = 0,003$ dias⁻¹ e $\mu_e'^{-1} = 100$ dias; os demais parâmetros, como exceção de σ_n , são os mesmos usados anteriormente e permanecem constantes ao longo da simulação (o conjunto de parâmetros utilizado foi o relativo ao período desfavorável à população de mosquitos).

Figura 8 mostra a evolução temporal da população de mosquito para diferentes valores de σ_n . O aumento observado nas diferentes populações é proporcional ao valor de σ_n e acontece durante seu período de atuação $t' \leq t \leq t''$, como resultado da eclosão dos ovos latentes. O resultado tracejado corresponde à dinâmica em que σ é feito igual a g , onde g é uma constante, o que significa que uma parte dos ovos latentes eclode todos os dias. O valor de g é a média ponderada sobre os valores

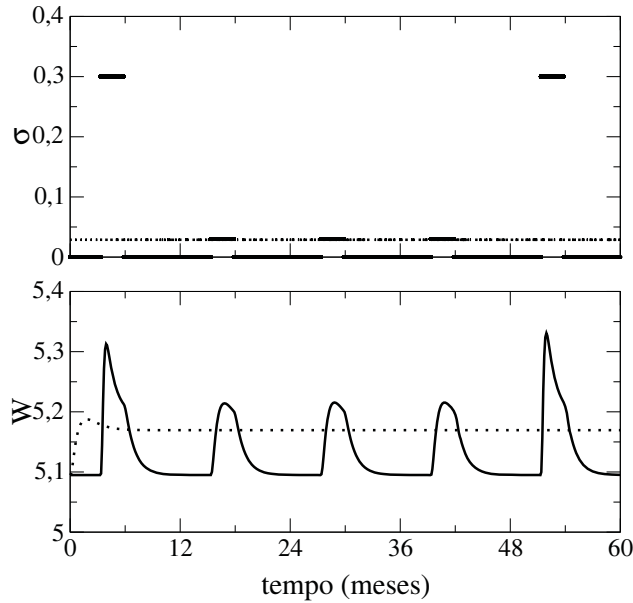


Figura 8: Evolução temporal das diferentes populações considerando-se a eclosão dos ovos latentes. A curva pontilhada corresponde à eclosão contínua.

de σ_n sorteados, por exemplo, $g = 2,5(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4 + \sigma_5)/60$, onde 2,5 corresponde ao período de atuação de cada σ_n e 60, o tempo de simulação (em meses). Na simulação, escolhe-se 3 valores de σ , por exemplo $\sigma = 0,03; 0,3$ e 1, e associa-se uma probabilidade de sorteio para cada um, $P(\sigma) = 0,25; 0,65$ e 0,1, respectivamente, de forma a considerar os eventos de variações climáticas (verões mais quentes). Comparando-se a amplitude da variação da população de mosquito alada da figura 8 com a mostrada na figura 4 tem-se que a influência do parâmetro σ é muito pequena quando comparada com a influência da sazonalidade. Assim, pode-se concluir que a eclosão dos ovos latentes contribui, mas pouco, para explicar o aumento da população de mosquitos observada no verão, sendo, conseqüentemente, a dependência dos parâmetros com a temperatura a responsável pelo aparecimento de epidemias neste período.

2.2.3 Considerações finais

São vários os fatores que contribuem para o aumento da população de mosquitos, dentre eles estuda-se a diminuição no tempo de desenvolvimento da fase aquática do vetor e a eclosão dos ovos “escondidos”. Em [2] procurou-se medir a contribuição destes dois fatores para o aumento da população de mosquitos. Considerou-se o ano calendário dividido em dois períodos, favorável (temperaturas e umidade altas) e desfavorável (temperaturas e umidade baixas). Durante o período favorável o tempo de desenvolvimento da fase aquática é menor ou ocorre eclosão dos ovos latentes. Obteve-se que a eclosão dos ovos latentes contribui pouco para o aumento da população de mosquito observada no período favorável, sendo, portanto, a diminuição no tempo de desenvolvimento da fase aquática do vetor a responsável pelo crescimento desta população e conseqüente aumento no número de casos de dengue.

O efeito da aplicação isolada de cada um dos mecanismos de controle adotados pela SUCEN foi estudado. Procurou-se identificar o melhor período de início da aplicação de cada controle, t_i ,

em relação às variações abióticas (período favorável) e a menor relação para custo versus benefício. Como resultado, observou-se que a aplicação de larvicida tem efeitos semelhantes à aplicação de adulticida. Nestes dois casos, o parâmetro J , que mede a porcentagem de mosquitos mortos devido a atuação do controle, tem um valor limiar à medida que o “esforço” do controle aumenta. Entretanto, a primeira estratégia deve ser feita no início do verão e a segunda na época de maior infestação do vetor devido à forma da curva de J versus t_i . Mostrou-se, também, que o controle mecânico é, sem dúvida, a melhor forma de controle.

2.3 Importância da heterogeneidade espacial

Uma das dificuldades associadas ao controle do mosquito *Ae. aegypti* reside no controle e identificação de criadouros utilizados para oviposição, já que este mosquito utiliza-se desde tampinha de garrafa até caixas de água para colocar seus ovos. Portanto, os estágios ovo, larva e pupa convivem no mesmo ecótopo o que é importante do ponto de vista epidemiológico. Em geral, o mosquito macho emerge antes do mosquito fêmea e o encontro entre machos e fêmeas, os quais resultam em fêmeas férteis, acontece na vizinhança do criadouro. Como não sabemos, a priori, a localização dos possíveis criadouros, podemos imaginar um cenário bastante heterogêneo com relação à distribuição destes, o que dificulta o trabalho das equipes da SUCEN no controle desta população. Este trabalho [5] teve por objetivo estudar a influência da heterogeneidade espacial na dispersão, colonização e persistência da população de mosquitos.

2.3.1 Aproximação de campo médio

O modelo de autômatos desenvolvido descreve a dinâmica da população de mosquitos sem a transmissão da dengue e considera a população de mosquito dividida em duas fases: aquática e terrestre. Na rede principal, bidimensional com $L \times L$ sítios, tem-se sítios ocupados por mosquitos adultos fêmeas (2) e sítios vazios (0) que podem receber mosquitos que emergem das caixas (criadouros), de modo que este é dito ser um autômato de dois estados. Já nas caixas, pode-se encontrar um dos três estágios da fase aquática (1) e espaços vazios destinados (0) à oviposição, resultando também em um autômato de dois estados. A atualização de um determinado sítio (da rede principal e das caixas) é feita de modo sequencial e ocorre da seguinte maneira:

1. Rede principal:

- (a) Sítios ocupados (2) tem probabilidade μ_w de se tornarem sítios vazios (0), sendo μ_w^{-1} o tempo de sobrevivência do mosquito alado,

$$P[2 \rightarrow 2] = 1 - \mu_w \quad \text{e} \quad P[2 \rightarrow 0] = \mu_w.$$

- (b) Sítios vazios (0), numa vizinhança de raio d de cada criadouro, tem probabilidade proporcional ao número de mosquitos fêmeas, η , “gerados” por este criadouro de se tornarem sítios ocupados (2). Considera-se razão sexual igual a 1/2, de modo que

$$P[0 \rightarrow 0] = 1 - P[0 \rightarrow 2] \quad \text{e} \quad P[0 \rightarrow 2] \propto \frac{\eta}{2}.$$

2. Criadouros:

- (a) Sítios ocupados (1) tem probabilidade $\sigma_a + \mu_a$ de tornarem-se vazios (0), sendo estes, respectivamente, o inverso do tempo de desenvolvimento da fase aquática e o inverso do tempo de sobrevivência da fase aquática,

$$P[1 \rightarrow 1] = 1 - \sigma_a - \mu_a \quad \text{e} \quad P[1 \rightarrow 2] = \sigma_a + \mu_a.$$

- (b) Sítios vazios (0) tem probabilidade χ de serem ocupados (A). Contribuem os mosquitos alados fêmeas férteis que estão sobre a caixa e na vizinhança de von Neumann da mesma, de forma que, $\chi = 5\phi\alpha W$, onde ϕ é a taxa de oviposição *per capita*, α é a probabilidade de que o repasto sanguíneo tenha ocorrido e W a densidade de mosquitos adultos fêmeas

$$P[1 \rightarrow 1] = 1 - 5\phi\alpha W \quad \text{e} \quad P[1 \rightarrow A] = 5\phi\alpha W.$$

Quando construímos uma aproximação de campo médio para um modelo com dependência espacial estamos assumindo que a estrutura espacial não é importante. Esta simplificação pode ser feita de várias maneiras, por exemplo, assumindo dispersão infinita ou dispersão local. Com base nas probabilidades de transição $P[X \rightarrow Y]$ pode-se escrever as equações que regem a evolução temporal da concentração (densidade) de cada uma das populações, aquática (A) e terrestre (W) na aproximação de campo médio:

$$\begin{aligned} A(t+1) &= A(t)(1 - \mu_a - \sigma_a) + 5\phi\alpha W(t)(1 - A(t)), \\ W(t+1) &= W(t)(1 - \mu_w) + \frac{\eta\sigma_a}{2}A(t) \quad \text{e} \quad \eta = \frac{1}{d^2} \sum_{i=1}^n n_i t_i^2, \end{aligned} \quad (13)$$

onde $i = 1, 2, 3, \dots, n$ indica o tipo de caixa, logo n_i e t_i indicam, respectivamente, o número n de caixas de tamanho linear t , e o somatório é feito sobre todos os tipos de caixa. Em (13), A indica a densidade de mosquitos imaturos em cada criadouro e W a densidade de mosquitos alados na rede. No estado estacionário obtêm-se duas soluções, a dita não trivial (A, W) e a trivial $(0, 0)$ separadas por um ponto crítico que dependem, por exemplo, da quantidade total de criadouros. A evolução temporal do autômato segue a seguinte sequência de passos:

1. atualização da rede principal;
2. atualização das caixas;
3. distribuição dos mosquitos “gerados” pelas caixas na rede principal e
4. difusão dos mosquitos.

O processo de difusão foi implementado seguindo a proposta de Boccaro e colaboradores [?], no qual a difusão ocorre a cada passo de tempo e é proporcional ao número de sítios ocupados por mosquitos. A constante de proporcionalidade ν pode assumir qualquer valor no intervalo $[0, 1]$: o caso $\nu = 0$ corresponde ao limite de difusão nula, e o caso $\nu = 1$ corresponde ao limite em que todos os mosquitos se movem a cada passo de tempo. Os mosquitos que irão se mover por difusão são escolhidos aleatoriamente e podem se mover apenas para um sítio vazio em sua vizinhança de von Neumann. Se houver mais do que um sítio vazio, o sítio receptor é então escolhido aleatoriamente entre os disponíveis.

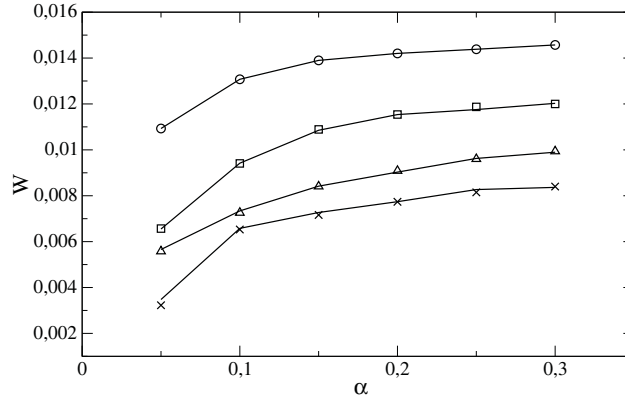


Figura 9: Solução de equilíbrio para as diferentes populações em função da probabilidade de acontecer o repasto sanguíneo. Resultado obtido para condições de contorno periódicas (linha contínua) e abertas (símbolos). Cada uma das curvas representa um probabilidade de movimento para a esquerda. De cima para baixo temos $\sigma = 0,33$; $0,54$; $0,65$ e $0,74$. As outras direções são igualmente prováveis.

2.3.2 Comparação entre o modelo de autômatos e o campo médio

Foram feitas 2000 simulações numa rede quadrada de 150×150 sítios e condições de contorno periódicas. A cada simulação a posição das caixas na rede principal é sorteada, bem como a posição dos mosquitos. Escolheu-se $d = 15$ e $t = 10$. Os resultados mostrados foram obtidos para o conjunto de parâmetros $\sigma_a = 0,1$; $\mu_a = 0,1$ e $\mu_w = 0,05$ todos em dias^{-1} e $\phi = 0,1$ em dias, e correspondem ao equilíbrio. Para determinar o instante em que o sistema atinge o equilíbrio utilizou-se o algoritmo de Hiebeler [42].

Figura 9 mostra que não há dependência dos resultados com as condições de contorno adotadas para a simulação (mesmo para coeficientes de convecção grandes), devido a localização dos mosquitos em torno das caixas. Este resultado mostra que o problema pode ser sempre definido de maneira que o contorno não exerça influência sobre os valores de equilíbrio das populações. Uma outra observação importante é que se aumentarmos d , região de saída dos mosquitos das caixas, a população de mosquitos vai para a extinção, o que ressalta a necessidade da localização espacial dos mosquitos em relação a caixa, e evidência o carácter urbano da dengue, já que o mosquito necessita de uma vizinhança rica em criadouros e alimento para a transmissão e manutenção da doença. Com relação a condição inicial escolhida para a simulação, observa-se que a importância da mesma restringe-se ao fato de existir ou não a possibilidade de alguma caixa se tornar criadouro. Quando o estado estacionário é alcançado a população inicial de mosquitos não existe mais, e os valores de equilíbrio são resultado do número (e tamanho) dos criadouros.

Figura 10 mostra a densidade de imaturos e adultos em função da quantidade de criadouros, N . Os valores limiares \bar{N} que determinam a persistência ou não da população de mosquitos depende fortemente dos valores dos parâmetros relacionados ao ciclo de vida do mosquito. Para o conjunto de parâmetros relacionado ao verão tem-se $\bar{N} \sim 5$ e para o inverno $\bar{N} \sim 30$, portanto o verão favorece a colonização e a persistência da população de mosquitos. Para $N > 150$ o resultado obtido por simulação coincide com o campo médio, i.e, $A \sim 0,8$ e $W \sim 0,95$. Os valores de equilíbrio aumentam com a difusão e o valor limiar \bar{N} diminui, o que mostra que a dispersão dos mosquitos é importante para o processo de dispersão e colonização.

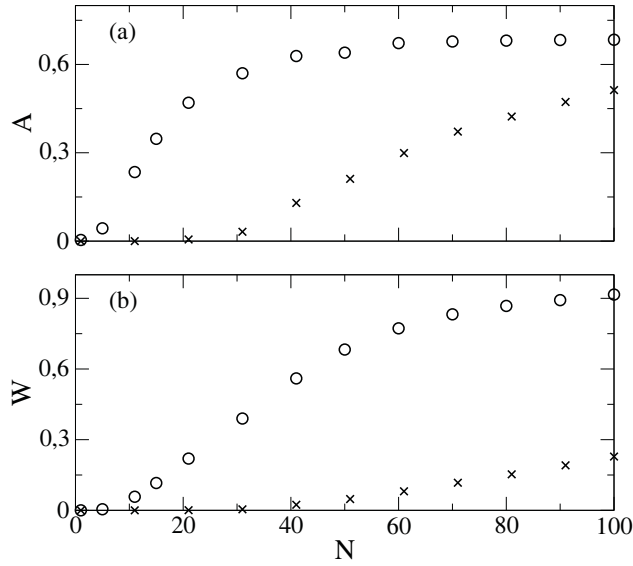


Figura 10: Solução de equilíbrio para as diferentes populações em função de N , utilizando o conjunto de parâmetros que simula o verão (\circ) e o inverno (\times).

Figura 11 mostra a densidade de imaturos e adultos em função da probabilidade de oviposição ϕ . Os valores limiares no verão e no inverno são, respectivamente, $\bar{\phi} \sim 0,02$ e $\bar{\phi} \sim 0,06$. A densidade da população de mosquitos é oito vezes maior no verão do que no inverno, o que enfatiza a importância da aplicação dos mecanismos de controle nesta época. Os valores assintóticos obtidos pelo campo médio são $A \sim 0,7$ e $W \sim 0,5$ para o verão e $A \sim 0,3$ e $W \sim 0,06$ para o inverno.

Figura 12 mostra a densidade de imaturos e adultos em função da probabilidade de transição σ_a . Os valores limiares no verão e no inverno são, respectivamente, $\bar{\sigma}_a^{-1} \sim 80$ e $\bar{\sigma}_a^{-1} \sim 20$ dias. No verão a transição é quatro vezes mais rápida do que no inverno. Além disso, a densidade de mosquitos adultos é pelo menos duas vezes maior no verão.

Figura 13 mostra a densidade de imaturos e adultos em função da mortalidade do adulto μ_w . Os valores limiares no verão e no inverno são, respectivamente, $\bar{\mu}_w^{-1} \sim 5$ e $\bar{\mu}_w^{-1} \sim 7$ dias. Para $\mu_w^{-1} < 25$ dias, mecanismos de controle aplicados no verão são mais eficientes que no inverno. Os valores assintóticos obtidos pelo campo médio para ambos os conjuntos de parâmetros são similares, a saber, $A \sim 0,7$ e $W \sim 1$. A mesma análise feita para a densidade de imaturos e adultos em função da mortalidade do imaturo μ_a fornece como valores limiares no verão e no inverno, respectivamente, $\bar{\mu}_a^{-1} \sim 1$ e $\bar{\mu}_a^{-1} \sim 7$ dias. Isso mostra que o controle larvacida quando feito no inverno tem melhor resultado. Os valores assintóticos obtidos pelo campo médio são $A \sim 0,45$ e $W \sim 0,35$ para o verão e $A \sim 0,08$ e $W \sim 0,01$ para o inverno.

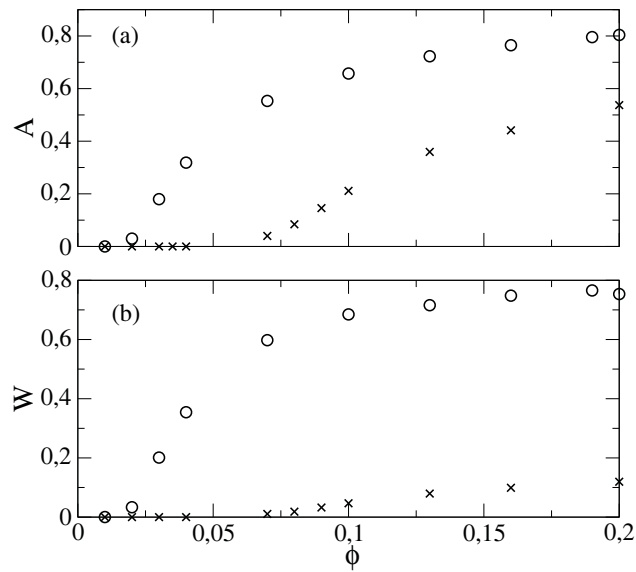


Figura 11: Solução de equilíbrio para as diferentes populações em função de ϕ , utilizando o conjunto de parâmetros que simula o verão (\circ) e o inverno (\times).

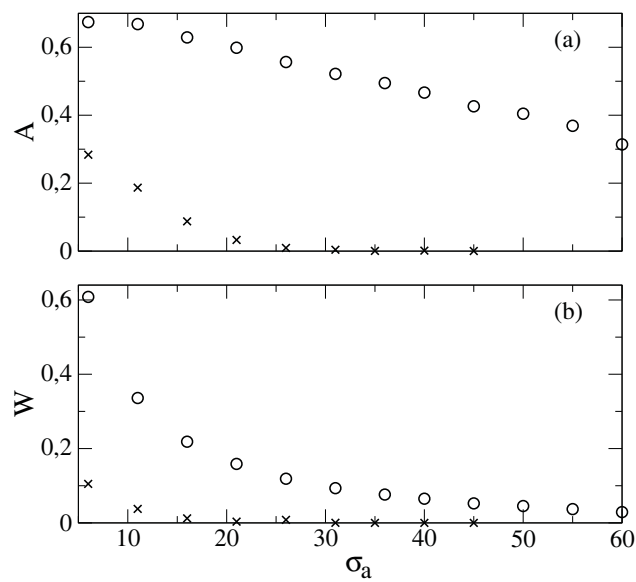


Figura 12: Solução de equilíbrio para as diferentes populações em função de σ_a^{-1} , utilizando o conjunto de parâmetros que simula o verão (\circ) e ao inverno (\times).

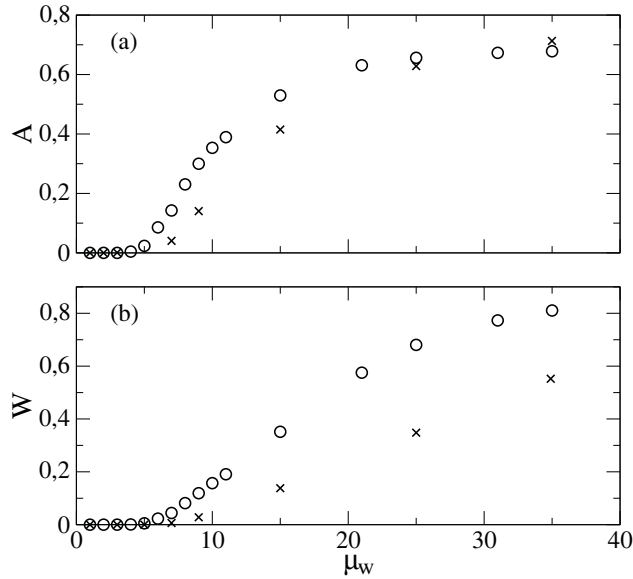


Figura 13: Solução de equilíbrio para as diferentes populações em função de μ_w^{-1} , utilizando o conjunto de parâmetros que simula o verão (\circ) e ao inverno (\times).

2.3.3 Considerações finais

Em [5] desenvolveu-se um modelo de autômatos celulares para estudar a dispersão, colonização e persistência do mosquito *Ae. aegypti* em duas épocas diferentes, o verão e inverno. Obteve-se que a difusão favorece a infestação dos mosquitos e que a colonização e persistência depende do tamanho e do número de criadouros. Com relação a aplicação de mecanismos de controle, tem-se que no inverno é melhor aplicar o larvacida e no verão o inseticida. Como esperado, o verão é a época mais propícia a colonização e dispersão do mosquito. A aproximação de campo médio fornece bons resultados quando a quantidade de criadouros é grande.

2.4 Técnica de machos estéreis

A técnica de machos estéreis, *Sterile Insect Technique (SIT)*, baseia-se na liberação de uma grande população de machos irradiados inférteis em uma área afetada pela praga, os quais, competindo com os machos nativos fecundam fêmeas que, mesmo fecundadas, deixam de produzir descendentes (é viável quando a espécie alvo cópula 1 ou 2 vezes). Esta técnica é espécie-específica, não poluente e consiste de três etapas: recrutamento em massa, esterilização e soltura de machos adultos. Exige, portanto, o conhecimento prévio da dispersão, comportamento sexual e sítios de agregação dos adultos no campo [43]. Este trabalho [6] teve por objetivo estudar a eficiência do controle com relação ao período de tempo em que os mosquitos irradiados são liberados, à proporção entre mosquitos irradiados e população nativa e à distribuição dos criadouros.

2.4.1 Modelo de autômatos celulares

Uma das dificuldade associadas ao controle do mosquito *Aedes* reside no controle e identificação de criadouros utilizados para oviposição. Como não sabemos, a priori, da localização dos possíveis

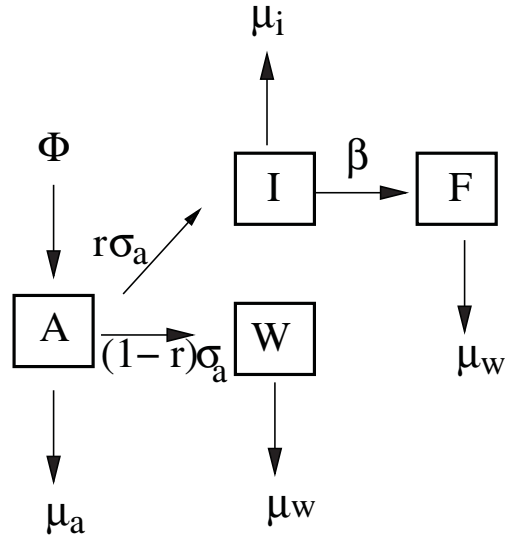


Figura 14: Modelo compartimental da população de mosquitos nativa utilizado no estudo da eficiência do controle biológico deste mosquito [12].

criadouros, podemos imaginar um cenário bastante heterogêneo com relação a distribuição destes. Por outro lado, se nosso alvo é uma praga associada, por exemplo, a cultura de laranjas, temos uma distribuição espacial regular com relação a localização do inseto alvo do controle.

De maneira a considerar a localização espacial dos criadouros e dos mosquitos desenvolveu-se um modelo de autômatos celulares, estocástico, bidimensional de cinco estados, i.e., um sítio qualquer do autômato pode estar ocupado por fêmea jovem (1)(que ainda não acasalou), fêmea fértil (2) (pronta para ovipor), macho nativo (3), macho irradiado (4) (estéril) e vazio (0) (fêmeas que se acasalaram com machos irradiados). O modelo compartimental mostrado na figura 14 motivou a definição das seguintes regras de transição para o autômato:

1. Sítios ocupados por mosquito fêmea jovem (1) têm probabilidade $\mu_i + \gamma_1\beta_1$ de ficarem vazios (0), devido, respectivamente, a morte ou acasalamento com machos inférteis, e $\gamma_2\beta_2$ de serem ocupados por fêmeas férteis (2). Os parâmetros γ_1 e γ_2 são, respectivamente, número de machos irradiados e naturais na vizinhança, enquanto que β_1 e β_2 são as probabilidades de encontro.
2. Sítios ocupados por mosquito fêmea fértil (2), macho natural (3) ou macho irradiado (4) têm probabilidade μ_w de ficarem vazios (0) devido a mortalidade natural.
3. Sítios vazios (0) podem ser ocupados por mosquitos que vem, por difusão, de uma vizinhança próxima ou devido a mosquitos que emergem das caixas com probabilidade σ_a (transformação da fase aquática em alada). Neste caso, sítios vazios numa vizinhança de raio d dos criadouros são escolhidos aleatoriamente para receber os novos mosquitos. O número de mosquitos que nascem a cada passo de tempo depende de σ_a e do tamanho da população em cada criadouro. A proporção entre mosquitos machos e fêmeas jovens que nascem é dada pelo parâmetro r .
4. A oviposição acontece dentro dos criadouros e o número de ovos colocados é proporcional

a $C\gamma_3\phi$, onde γ_3 é o número de fêmeas férteis na vizinhança do criadouro, ϕ é a taxa de oviposição e C , a capacidade (tamanho) do criadouro.

5. Em cada criadouro, num total de N , considera-se uma probabilidade de morte μ_a associada a fase aquática, de maneira que a cada passo de tempo, uma fração da população aquática morre.

Durante um intervalo de tempo Δt , mosquitos irradiados são alocados em posições escolhidas aleatoriamente na rede. As caixas (em quantidade N) ocupam posições fixas definidas no início das simulações e podem ter distribuição espacial regular ou aleatória na rede. A evolução temporal do autômato se dá pela aplicação das regras descritas acima e a atualização dos sítios é feita de modo paralelo. A difusão dos mosquitos adultos na rede acontece após a aplicação das regras de atualização dos sítios. Um passo de tempo corresponde a um dia e contempla a atualização dos sítios e difusão dos mosquitos alados. Considerou-se condições de contorno periódicas numa rede de dimensão linear $L = 250$, e difusão dos mosquitos adultos utilizando vizinhança de Margolus [44]. A escolha dos parâmetros do modelo foi feita de modo a a soma de cada linha da matriz de probabilidade de transição (matriz estocástica) é menor ou igual a 1.

2.4.2 Distribuição espacial regular versus aleatória de criadouros

Após a distribuição de criadouros na rede, a qual pode ser periódica ou aleatória, foram colocados aleatoriamente 12.500 mosquitos na rede (20% da rede ocupada) divididos igualmente entre machos e fêmeas jovens. O sistema evoluiu até atingir o equilíbrio, quando então os mosquitos estéreis, na proporção de ϵ mosquitos estéreis para cada mosquito macho nativo, foram introduzidos aleatoriamente na rede durante um período de tempo Δ . Os resultados mostrados são a média de 50 simulações, feitas com vizinhança de emergência de mosquitos adultos igual a $d = 15$ e 2 passos de difusão. Os demais parâmetros são: $\phi = 0,1$; $\mu_a = 0,015$; $\mu_i = 0,03$; $\mu_w = 0,04$; $\sigma_a = 0,1$; $\beta_1 = \beta_2 = 0,1077$; $r = 0,5$ e $C = 30$.

Inicialmente estudou-se a variação do tamanho da população nativa (sem a atuação do controle) em função do número de criadouros. Figura 15 mostra a população de mosquitos fêmeas, no equilíbrio, quando consideramos distribuição espacial regular e aleatória de criadouros. No modelo contínuo tem-se a persistência da população de mosquito desde que o número médio de descendentes fêmeas viáveis que um mosquito adulto fêmea produz durante seu período fértil, Q_0 , seja maior que 1 e que a capacidade de suporte do meio (medida pelo número e tamanho dos criadouros) seja diferente de zero. O conjunto de parâmetros escolhido satisfaz essas premissas. Ao considerarmos a localização espacial dos criadouros e dos mosquitos obtemos um ponto crítico, \bar{N} , o qual depende da capacidade de suporte do meio, do tamanho da vizinhança de emergência e oviposição do mosquito e de outras características comportamentais deste [5, 12]. Se o número de criadouros é menor que \bar{N} a população nativa extingue-se (mesmo que $Q_0 > 1$). A distância entre os criadouros, a velocidade de difusão dos mosquitos também influenciam o valor de \bar{N} . Observe que a distribuição aleatória dos criadouros facilita o processo de dispersão e colonização do mosquito (\bar{N} menor). Quando o número de criadouros cresce, as duas distribuições espaciais, regular e aleatória, são equivalentes; e o resultado reproduz o valor de campo médio obtido para uma distribuição espacial regular de criadouros e mosquitos.

Figura 16 mostra a evolução temporal da população de fêmeas férteis, machos nativos e irradiados antes, durante e após a aplicação do controle biológico para uma distribuição uniforme de

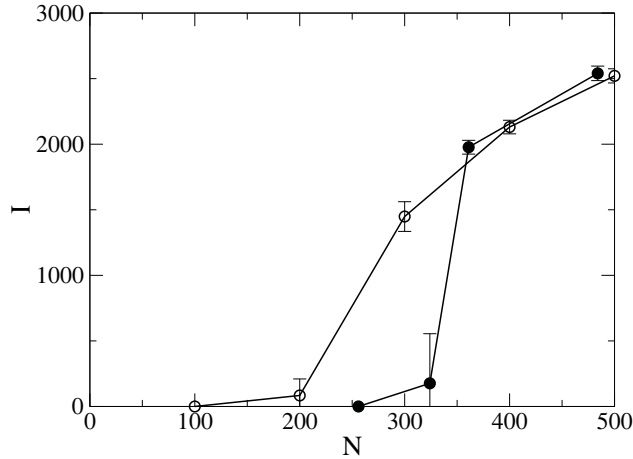


Figura 15: População de fêmeas jovens no estado estacionário em função do número de criadouros disponíveis. As diferentes curvas referem-se a distribuição espacial regular (●) e aleatória (○) de criadouros.

criadouros. A liberação dos mosquitos inférteis acontece durante um período de tempo, $\Delta t = 20$ dias, e é proporcional ao número de mosquitos nativos, $\epsilon = I/M = 7$. Observa-se a diminuição da população nativa durante Δt e retorno da mesma cessada a aplicação do controle biológico. Dependendo do valor de ϵ , a população nativa depois do controle é menor que a população inicial. Este fato está associado à extinção local da população em regiões da rede antes colonizadas por mosquitos. Em geral, o número de caixas consideradas positivas (que possuem ovos) é menor que o número N de caixas distribuídas na rede. Quando a distribuição de criadouros é aleatória a dinâmica de recuperação da população nativa cessado o controle é bem mais rápida.

Para medir a eficiência do controle, definimos o parâmetro $J = 1 - A_1/A_0$ onde $A_i = \int_{t_0}^{t_1} K dt$ e mede o número de mosquitos eliminados devido a atuação do controle. Observe que A_0 e A_1 são as áreas em baixo da curva do número de mosquitos em função do tempo antes e depois do controle, respectivamente [2]. Figura 17 mostra o resultado obtido quando consideramos distribuição homogênea (uniforme) de $N = 326$ criadouros. A proporção entre machos irradiados e machos nativos é $\epsilon = 7$. Pela definição de J (eficiência acumulada), pode-se ter extinção da população de mosquito com $J < 100\%$. Para o conjunto de parâmetros utilizado, tem-se que para $\Delta \geq 40$, a população de mosquito foi extinta. Para uma distribuição de criadouros heterogênea (aleatória), tem-se que o mesmo índice $J \sim 74\%$ é alcançado com $\Delta \geq 400$ porém a extinção da população de mosquitos não é observada.

Figura 18 mostra o comportamento do índice J em função de ϵ para $\Delta = 20$. Neste caso, a extinção da população de mosquitos, dada uma distribuição uniforme de criadouros, acontece para $\epsilon \geq 15$. Ao considerarmos uma distribuição aleatória de criadouros tem-se que para $\epsilon = 30$ a eficiência J é menor que 5% e a extinção da população de mosquitos não é observada. Medindo-se o coeficiente angular da reta tangente as curvas nas figura 17 e 18 tem-se que o aumento da razão entre a proporção de mosquitos irradiados e nativos é mais eficiência no controle da população do que o aumento no tempo de liberação dos mosquitos irradiados.

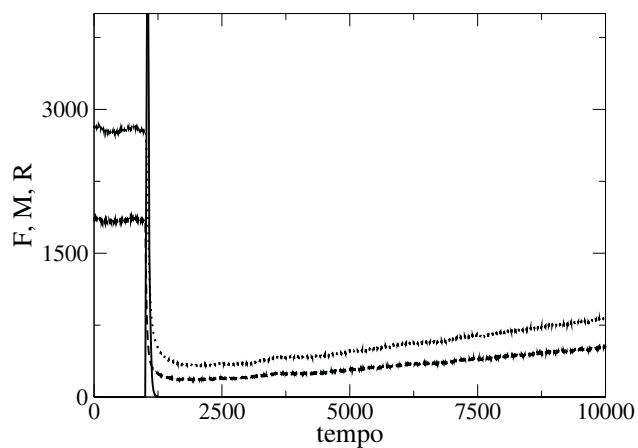


Figura 16: Evolução temporal da população adulta, fêmeas férteis (tracejada), machos nativos (pontilhada) e irradiados (contínua) para uma distribuição homogênea de criadouros.

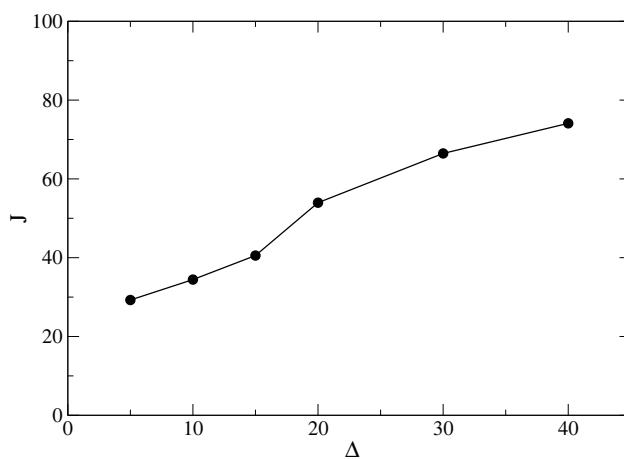


Figura 17: Efetividade do controle versus tempo de aplicação do controle para uma distribuição homogênea de criadouros. A proporção entre mosquitos irradiados e nativos é $\epsilon = 7$.

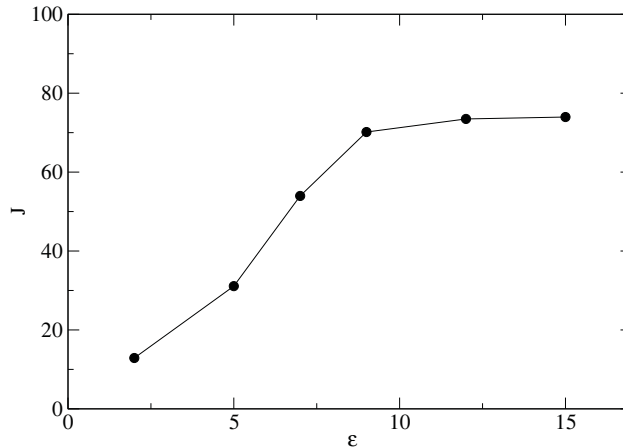


Figura 18: Efetividade do controle versus proporção de mosquitos irradiados liberados para uma distribuição homogênea de criadouros. O tempo de liberação de mosquitos irradiados é $\Delta = 20$.

2.4.3 Considerações finais

O modelo matemático proposto [4] considera vários aspectos relativos ao comportamento do mosquito *Ae. aegypti* e procura quantificar a eficiência do controle biológico do mosquito via técnica de machos estéreis. As dimensões de rede utilizada, quantidade de criadouros e tamanho da população de mosquito simulam o controle biológico aplicado em um bairro. Temos da ordem de 5 mosquitos por casa e a difusão considera que a dispersão do mosquito alcança até 6 casas. Da ordem de 10% da fêmeas ovipoem e estamos considerando que os machos estéreis tem sobrevida, capacidade de dispersão e competitividade igual ao do mosquito nativo.

Ao contrário do modelo contínuo, a modelagem discreta com dependência espacial mostra a inviabilidade (ou exige um esforço muito maior) para a erradicação da população nativa devido a dependência espacial (ênfatisada pela distribuição aleatória dos criadouros e pela localização da população próxima aos criadouros) observada para esta espécie. Em particular, a eficiência medida a cada passo de tempo, para a distribuição uniforme de criadouros, mostra a erradicação da população nativa, quando aumentamos o tempo de aplicação do controle ou a razão entre machos irradiados e nativos. Este resultado, corrobora observações laboratoriais e em campo da aplicação da técnica no controle de pragas agrícolas, as quais podem ser associadas a uma distribuição uniforme. O mesmo resultado não é observado para uma distribuição aleatória de criadouros, a qual acaba inviabilizando ou dificultando a aplicação do controle. Este tipo de distribuição é a que melhor representa a distribuição espacial dos criadouros, e portanto, da população de mosquitos *Ae. aegypti*.

3 Epidemiologia da dengue

A dengue é uma importante doença viral transmitida por inseto vetor que afeta humanos. O agente etiológico é uma Arbovírus da Família *Flaviviridae* com quatro sorotipos: DEN-1, 2, 3 e 4. A transmissão se dá principalmente, nas regiões tropicais e subtropicais dos países em desenvolvimento, onde as condições socioeconômicas e climáticas favorecem o desenvolvimento e proliferação do mosquito transmissor, o *Aedes*. Pode ocorrer com ausência dos sintomas (indivíduos

assintomáticos) ou pode evoluir para uma das duas formas de dengue, a clássica e a hemorrágica. As características clínicas da dengue, em geral, têm relação com a idade do paciente. A forma clássica caracteriza-se por apresentar febre (39° a 40° graus), cefaléia (dor de cabeça), mialgias (dor muscular), artralguas (dor nas articulações), dor retroorbital (atrás dos olhos) e eritema (vermelhão na pele), a qual pode surgir no primeiro ou no segundo dia, se inicia no tronco e se espalha para os membros, poupando mãos e planta dos pés. A bradicardia (diminuição da frequência dos batimentos cardíacos) é encontrada em 30 a 90% dos casos. A doença costuma ser bifásica: dois ou três dias depois de surgirem os sintomas, estes regridem. Após um intervalo de dois a três dias a sintomatologia retorna, geralmente menos intensa. O eritema fica mais nítido e surgem ínguas no pescoço, fossa supraclavicular e região inguinal. Em poucos dias, o eritema regride novamente e a pele pode descamar. A apresentação bifásica pode não ser nítida, nem é obrigatória. A recuperação em indivíduos adultos é, em geral, acompanhada de fadiga prolongada e depressão.

A forma mais grave, conhecida como “dengue hemorrágica”, apresenta sintomas semelhantes aos descritos anteriormente, porém observa-se distúrbios da coagulação entre o terceiro e o sexto dia nas crianças e entre o quarto e o sexto dias nos adultos. Pequenos vasos sanguíneos podem sangrar na pele e órgãos internos, surgindo hemorragias nasais, gengivais, urinárias e gastrointestinais ou uterinas. O leito dos capilares se dilata e a pressão arterial pode baixar, dando origem a tontura e, nos casos severos, falência circulatória caracterizando a síndrome de choque da dengue, a qual pode levar o indivíduo à morte. O choque se faz presente quando baixa a febre ou nas primeiras 24 horas depois do seu desaparecimento e nota-se o aumento progressivo do hematócrito e a queda também progressiva do número de plaquetas. A fisiologia da dengue hemorrágica é pouco conhecida, uma das teorias é de que ela esteja associada a cepas mais agressivas do vírus; outra é que uma segunda infecção provocaria reações imunológicas exarcebadas, a qual interferiria com os mecanismos de coagulação. Há susceptibilidade do homem aos vírus da dengue é universal, mas há indícios que a suscetibilidade individual influencia na ocorrência da dengue hemorrágica, a qual na ausência de tratamento apropriado pode exceder 20% de letalidade. Os indivíduos mais suscetíveis são as crianças, idosos, imunodeprimidos e imunossuprimidos. A confirmação do diagnóstico da dengue é laboratorial, por isolamento direto do vírus (durante a fase de viremia) ou por detecção de anticorpos contra o vírus (testes sorológicos).

Na população humana, a infecção por um sorotipo induz a uma imunidade perene, mas não existe imunidade cruzada para os outros sorotipos. Portanto, a introdução de um sorotipo numa comunidade de suscetíveis pode levar a rápida transmissão da doença e ao aumento da imunidade da população causando o desaparecimento do vírus nesta população. No caso da circulação de um único sorotipo na comunidade, os indivíduos sintomáticos desta doença, em geral, não são levados à morte (letalidade da dengue clássica é de menos de 1%).

Com relação à transmissão, sabe-se que a fêmea do mosquito suscetível, infecta-se com o vírus da dengue quando se alimenta de um indivíduo infectante (no período de viremia). Após o período de incubação extrínseco, que vai desde a ingestão do sangue infectado até o momento em que é capaz de transmitir o vírus pela sua replicação nas glândulas salivares, o mosquito permanece infectante até a sua morte. Nos mosquitos, a infecção não encurta a vida média e nem cria imunidade. O período de replicação do vírus pode variar de 7 a 12 dias. Quando um mosquito infectante injeta vírus da dengue no hospedeiro suscetível durante o repasto sanguíneo, este vírus se dirige para os órgãos linfáticos, fígado, baço e timo, onde se multiplica. Este período, que varia, em média, de 4 a 6 dias (mínimo de 3 e máximo de 15 dias), é conhecido como período de incubação intrínseca. Estes vírus são lançados então na corrente sanguínea, e após a circulação do

vírus pelo corpo surgem os sintomas da doença. A duração dos sintomas varia usualmente de 3 a 7 dias, e o período infeccioso (viremia) se inicia um dia antes do aparecimento dos sintomas e vai até o sexto dia da doença. Portanto, o ciclo endêmico e epidêmico do vírus é mantido pelo vetor através da transmissão mosquito-homem-mosquito, sendo o humano o hospedeiro definitivo e o reservatório do vírus.

A transmissão transovariana do vírus em mosquitos *Aedes* ocorre em laboratório e na natureza, sendo que a maior taxa de transmissão vertical é observada em *Ae. albopictus*, em comparação com o *Ae. aegypti*. Esse tipo de transmissão permite ao vírus da dengue persistir em gerações sucessivas de mosquitos a taxas de 5% a 26% em laboratório, embora na natureza não deva ocorrer a taxas maiores que 20% [45].

No Brasil, a primeira ocorrência da dengue data de 1846 quando se relatou a transmissão nos Estados do Rio de Janeiro, Bahia, Pernambuco e Paraná, sendo que a primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu entre 1981-1982 em Boa Vista (Roraima), com os sorotipos 1 e 4 [46]. Hoje, a dengue se caracteriza como uma doença endêmica, em razão do alto número de pessoas que são acometidas todos os anos em praticamente todo território nacional. A cocirculação de diferentes sorotipos numa mesma cidade é um fator de risco associado ao aumento de casos de dengue hemorrágico e sustenta a necessidade de desenvolvimento de uma vacina polivalente, que proteja os indivíduos contra os quatro sorotipos. Na ausência de vacina, o controle do vetor é, no momento, a estratégia adotada para prevenir as ocorrências de surtos de dengue. Portanto, quanto maior for a proliferação do mosquito e a densidade humana, maiores as chances de contato entre estas populações e, conseqüentemente, a transmissão e manutenção da dengue [29].

3.1 Ciclo endêmico e epidêmico da dengue

Neste trabalho [4] estuda-se o caso da circulação de um único sorotipo na comunidade, portanto a dinâmica de transmissão da dengue envolve, um vírus e duas populações, a de mosquitos e a humana, as quais são descritas através de um modelo determinístico compartimental. O acoplamento entre as populações é feito através das forças de infecção e considera-se mecanismos de controle agindo apenas sobre a população de mosquitos.

Com relação a população de mosquitos, considera-se 4 estágios do ciclo de vida do vetor, a saber: ovo (E), larva (L), pupa (P) e adulto (W), sendo que a população adulta é dividida em mosquitos suscetíveis, W_1 , infectados porém não infectantes, W_2 , e infectantes, W_3 , de modo que a dinâmica desta população é dada por (ver figura (19)):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt}E = \phi W \left[1 - \frac{E}{(1-f)C} \right] - \rho_e E, \\ \frac{d}{dt}L = \sigma_e E - \rho_l L, \\ \frac{d}{dt}P = \sigma_l L - \rho_p P, \\ \frac{d}{dt}W_1 = \sigma_p P - (\eta_w(I) + \rho_w) W_1, \\ \frac{d}{dt}W_2 = \eta_w(I) W_1 - \rho_2 W_2 \\ \frac{d}{dt}W_3 = \gamma_w W_2 - \rho_w W_3, \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} \rho_e = \sigma_e + \mu_e + m_e \\ \rho_l = \sigma_l + \mu_l + \mu'_l + m_l \\ \rho_p = \sigma_p + \mu_p + \mu'_p + m_p \\ \rho_w = \mu_w + \mu'_w \\ \rho_2 = \gamma_w + \rho_w \end{array} \quad (14)$$

Os parâmetros σ_e, σ_l e σ_p são as taxas de transição entre os compartimentos (inverso do tempo de desenvolvimento em cada fase); μ_l, μ_p e μ_w são as taxas de mortalidades natural de cada estágio; $\mu'_l, \mu'_p, \mu'_w, m_e, m_l$ e m_p são as taxas de mortalidade adicionais devido ao controle; C é a

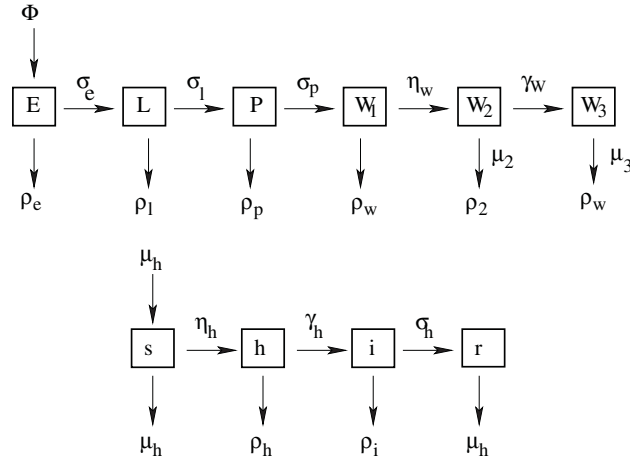


Figura 19: Modelo compartimental para a transmissão da dengue.

capacidade do meio de manter a população de mosquitos e f é a fração de criadouros retirados durante o controle mecânico. O número total de mosquitos é $W = W_1 + W_2 + W_3$ e ϕ é a taxa de oviposição *per capita*. Com relação à transmissão da doença, pode-se identificar γ_w como o período de incubação extrínseca do vírus da dengue no mosquito e $\eta_w(I)$ como força de infecção.

A população humana total é subdividida, baseada na história natural da infecção, em quatro compartimentos não interceptantes, os quais caracterizam indivíduos suscetíveis (s), expostos (h), infectados (i) e recuperados (r). Considera-se, população humana constante (taxa de mortalidade igual a taxa de natalidade), de modo que $s + h + i + r = 1$ e a dinâmica desta população descrita em termos de frações de indivíduos é dada por:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}s = \mu_h - (\eta_h(W_3) + \mu_h) s \\ \frac{d}{dt}h = \eta_h(W_3)s - \rho_h h \\ \frac{d}{dt}i = \gamma_h h - \rho_i i \\ \frac{d}{dt}r = \sigma_h i - \mu_h r. \end{cases} \quad \begin{aligned} \rho_h &= \gamma_h + \mu_h \\ \rho_i &= \sigma_h + \mu_h \end{aligned} \quad (15)$$

Os parâmetros μ_h , γ_h^{-1} , σ_h^{-1} e $\eta_h(W_3)$ são, respectivamente, as taxas de mortalidade (e natalidade), o período de incubação do vírus no homem, o período de infecção do homem e a força de infecção.

Supõe-se que o encontro entre os infectantes e suscetíveis acontece de maneira aleatória, de modo que as relações entre as forças de infecção e taxas de contato são dadas pela lei da ação das massa:

$$\eta_w(I) = \beta_w \frac{I}{N}, \quad \eta_h(W_3) = \beta_h \frac{W_3}{W},$$

que leva em consideração as taxas de contato *per capita* entre indivíduos infectantes e suscetíveis, designadas por β_w e β_h .

3.1.1 Soluções de equilíbrio e análise de estabilidade

As soluções de equilíbrio são obtidas igualando cada uma das equações de (14) e (15) a zero, e resolvendo o sistema algébrico resultante, assim:

- (a) se $\phi \leq \phi_{th} = \frac{\sigma_e \sigma_i \sigma_p}{\rho_e \rho_i \rho_p} \frac{1}{\rho_w}$ tem-se a população humana livre de mosquitos (solução trivial) dada por $S_0 = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0)$;
- (b) se $\phi > \phi_{th}$ e $R'_0 = \frac{\gamma_w \gamma_h \epsilon^2 \beta_w \beta_h}{\rho_2 \rho_3 \rho_h \rho_i} < 1$ tem-se população humana infestada por mosquitos sem a transmissão da dengue;
- (c) se $R'_0 > 1$ tem-se população humana infestada por mosquitos com a transmissão da dengue (equilíbrio endêmico).

O parâmetro ϕ_{th} é a taxa de oviposição limiar e, se nenhum mecanismo de controle é aplicado sobre a população de mosquito, R'_0 representa a razão de reprodutibilidade da dengue. A análise de estabilidade para o equilíbrio trivial e o equilíbrio livre da doença é feita a partir da matriz jacobiana calculada em cada ponto de equilíbrio. Para o equilíbrio endêmico a análise de estabilidade feita numericamente.

3.1.2 Atuação dos mecanismos de controle sobre a transmissão da doença

Inicialmente, analisa-se a evolução da dinâmica da população de mosquito e humana, sem considerar os mecanismos de controle, como eliminação dos criadouros e aplicação de larvicidas e adulticidas, i.e., $f = m_e = m_l = m_p = 0$ e $\mu'_l = \mu'_p = \mu'_w = 0$. Considera-se a situação em que uma comunidade livre da doença, isto é, $W_2^{(0)} = W_3^{(0)} = h^{(0)} = r^{(0)} = 0$, entra em contato com a mesma, via a introdução de indivíduos infectados na comunidade em $t = 0$. As variações abióticas são introduzidas no modelo como descrito na seção 2.2.

A evolução temporal das diferentes populações é apresentada na figura 20 para o conjunto de parâmetros descrito na seção 2.2 e $\mu_h^{-1} = 24000$, $\gamma_w^{-1} = 8$, $\gamma_h^{-1} = 10$ todos em dias, $\beta_w = 0,013$ e $\beta_h = 0,01$ em dias⁻¹. Os picos maiores observados na população de mosquitos deve-se a temperatura de 27°C. Apesar da população de mosquitos apresentar um comportamento oscilatório anual, o mesmo não é observado para a densidade de infectados humanos, visto que a infecção exaure a população de humanos suscetíveis.

Os mecanismos de controle são introduzidos como taxas de mortalidade adicionais em cada uma das fases em que atuam. Para medir a eficiência de cada um deles, compara-se a área das curvas obtidas para W_1, W_2, W_3 e i , quando a simulação é feita na ausência (A_0) e na presença (A_1) de algum mecanismo de controle [2]. Os resultados mostrados indicam a porcentagem de mosquitos mortos, $J_w = 1 - A_1^w/A_0^w$, ou humanos protegidos, $J_H = 1 - A_1^i/A_0^i$, devido a aplicação periódica do controle durante o intervalo de tempo Δt em anos. Vale lembrar que o estudo da ação dos diferentes mecanismos de controle é feito individualmente, por exemplo, o efeito de adulticida é medido pelo parâmetro μ'_w fazendo-se os demais parâmetros, f, m_e, m_l, m_p, μ'_e e μ'_l iguais a zero. Na figura 21 pode-se ver a eficiência obtida devido à aplicação de adulticida (durante 10 dias), larvicida (durante 50 dias) e o controle mecânico.

Para uma mesma taxa de mortalidade adicional (inseticida ou larvicida) e remoção mecânica, a eficácia é diferente em W_1, W_2 e W_3 , sendo maior para W_2 e W_3 . Este comportamento deve-se a quantidade das populações pois W_1 é muito maior que W_2 e W_3 , e, portanto, menos sensível. A mesma explicação se aplica parcialmente à eficácia J_H , pois i é muito pequeno.

Ainda com relação a população de mosquitos, pode-se observar que a eficácia J_w para W_3 e W_2 oscila e diminui com o tempo de aplicação de inseticida e larvicida enquanto que para W_1

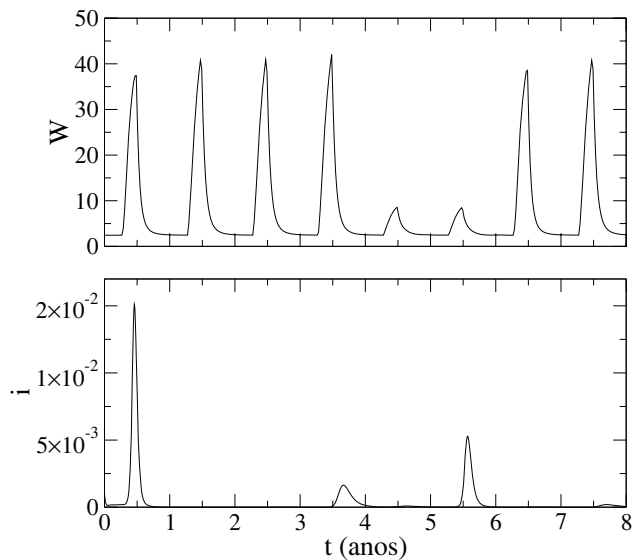


Figura 20: Evolução temporal da população de mosquitos e densidade de indivíduos infectados.

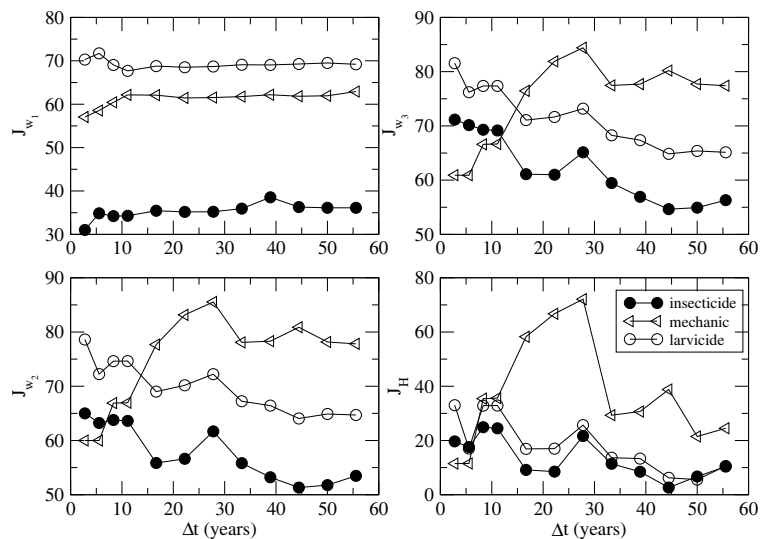


Figura 21: Comparação entre a aplicação de adulticida (\bullet), $\mu'_w = 1 \text{ dias}^{-1}$, larvicida (\circ), $\mu'_l = 5 \text{ dias}^{-1}$ e $\mu'_p = 2 \text{ dias}^{-1}$, e controle mecânico (\triangleleft), $m_e = m_l = m_p = 0,1$ em dias^{-1} e $f = 0,4$ para $t_i = 110$ dias, $\beta_w = 0,013$ e $\beta_h = 0,005$ em dias^{-1} .

mantém -se praticamente constante. No caso do controle mecânico, a eficácia J_w para W_1, W_2 e W_3 sempre aumenta, devido a suposição de que não há reposição de criadouros.

A eficácia J_H para indivíduos infectantes oscila e diminui com o tempo, sendo que, para forças de infecção elevadas é praticamente nula. Uma possível explicação para este comportamento é que a introdução de mecanismos de controle protege a população humana (suscetíveis), de maneira que os picos de infecção ocorrem mais tarde, mais espaçados e, às vezes, com mais intensidade. Este deslocamento dos picos de infecção da simulação com controle em relação a simulação sem controle gera a dependência observada com o tempo de aplicação do controle, e tem como consequência a diminuição da proteção (número de mosquitos mortos e indivíduos protegidos) para tempos grandes, pois a intensidade da aplicação é sempre a mesma. Em média a porcentagem de humanos protegidos devido a aplicação de algum mecanismo de controle é menor que a porcentagem de mosquitos eliminados.

3.1.3 Considerações finais

Em regime estacionário, no caso do sistema autônomo, pode-se determinar o valor de R'_0 a partir dos parâmetros que definem o modelo, e a introdução de mecanismos de controle visa diminuir este parâmetro para valores menores que a unidade, de modo que a erradicação da doença seja possível [47]. Fundamentados em modelos homogêneos, mecanismos de controle têm sido propostos, seja para dengue, seja para outras infecções. Entretanto, os controles têm sido fugazes para obter seus objetivos. Este trabalho mostrou que, quando se considera a dependência temporal devido às variações abióticas, os resultados do controle dependem do tempo de aplicação. Além desta sazonalidade, pode-se ter a manutenção da doença devido ao fato de se ter, durante o período favorável, $R'_0 > 1$, mesmo que em outros períodos se tenha $R'_0 < 1$. Por isso, quando se leva em consideração fatores não homogêneos (como variações sazonais), mostra-se que o controle periódico deve ser feito acompanhado de um estudo da dinâmica da doença de modo que se possa identificar períodos de baixa endemicidade e se possa fazer um controle mais intenso a fim de evitar epidemias devido ao acúmulo de suscetíveis.

3.2 Dados de epidemias de Salvador (Bahia)

Neste trabalho [8] analisou-se dados de duas epidemias de dengue na cidade de Salvador (Bahia) e procurou-se calcular o valor de reprodutibilidade da doença para cada um dos sorotipos circulantes. Em 1995 o sorotipo circulante foi o DEN-2 e não havia controle do vetor, já em 2002 o sorotipo circulantes era o DEN-3 e o controle do vetor foi iniciado na nona semana epidemiológica. Considerou-se a dinâmica da transmissão da dengue com um único sorotipo, a qual pode ser descrita pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt}A = r\phi\left(1 - \frac{A}{C}\right)W - (\sigma_a + \mu_a + c_a)A \\ \frac{d}{dt}W_1 = \sigma_a A - \frac{b\beta_m W_1 I}{H} - (\mu_w + c_w)W_1 \\ \frac{d}{dt}W_2 = \frac{b\beta_m W_1 I}{H} - (\gamma_w + \mu_w + c_w)W_2 \\ \frac{d}{dt}W_3 = \gamma_w W_2 - (\mu_w + c_w)W_3 \\ \frac{d}{dt}S = \mu_h(N_T - S) - \frac{b\beta_h S W_3}{H} \\ \frac{d}{dt}H = \frac{b\beta_h S W_3}{H} - (\gamma_h + \mu_h)H_e \\ \frac{d}{dt}I = \gamma_h E - (\alpha_h + \mu_h)I. \end{array} \right. \quad (16)$$

Tabela 2: Parâmetros usados no modelo, descrição biológica e intervalo de valores [17, 18].

ϕ	taxa de oviposição do mosquito fêmea	0-11.2 dias ⁻¹ *
μ_w	taxa de mortalidade natural da fase adulta do mosquito	0.02-0.09 dias ⁻¹ *
μ_a	taxa de mortalidade natural da fase aquática do mosquito	0.01-0.47 dias ⁻¹ **
σ_a	inverso do tempo de desenvolvimento da fase aquática	0-0.19 dias ⁻¹ **
γ_w	inverso do tempo de incubação extrínseca do vírus no mosquito	0.02-0.2 dias ⁻¹ ***
β_m, β_h	taxas de contato	0.5- 0.75
μ_h	taxa de mortalidade natural da população humana	0.0143-0.0167 anos ⁻¹
α_h	inverso do período de viremia do homem	0.083-0.25 dias ⁻¹
r	razão sexual e viabilidade dos ovos	0-1
γ_h	inverso do tempo de incubação intrínseca	0.083-0.125 dias ⁻¹
C	capacidade do meio dada pela quantidade de criadouros disponíveis	0-4 mosquitos por pessoa
b	número médio de picadas por dia	0-2

* para a temperatura no intervalo $T \in [10.54, 33.41]^\circ C$, ** para $T \in [10, 40.6]^\circ C$ e *** para $T \in [11, 36]^\circ C$.

sendo A, W_1, W_2, W_3 as populações de mosquito, respectivamente, fase aquática, fase adulta suscetível, exposto, infectado; e S, H, I as populações humanas, respectivamente, suscetível, exposto e infectado (considera-se população humana constante, $N_T = S + H + I + R$). A descrição e intervalos de valores dos parâmetros do modelo estão descritos na tabela 2.

Usando o operador de próxima geração [48, 49] pode-se calcular o número reprodutivo básico associando com o equilíbrio livre da doença, R_0 , dado por

$$R_0 = \sqrt{\frac{\gamma_h \gamma_w b^2 \beta_h \beta_m}{(\gamma_h + \mu_h)(\gamma_w + \mu_w + c_w)(\alpha_h + \mu_h)(\mu_w + c_w)} \frac{S}{N_T}} \quad (17)$$

sendo

$$\bar{A} = C \left(1 - \frac{1}{Q_0}\right), \quad \bar{S} = \frac{\sigma_a \bar{A}}{\mu_w + c_w} \quad \text{e} \quad Q_0 = \frac{r \phi \sigma_a}{(\mu_w + c_w)(\sigma_a + \mu_a + c_a)}.$$

Note que Q_0 mede número médio de descendentes fêmeas viáveis que um mosquito adulto fêmea produz durante todo o seu período fértil, e que a condição dada por $Q_0 > 1$ é necessária para que possamos ter população positiva de mosquitos. Mecanismos de controle atuando sobre a fase aquática ou terrestre do vetor (representados por c_w e c_a) reduzem Q_0 e conseqüente o tamanho da população de mosquitos.

Observe que R_0 depende dos parâmetros entomológicos do mosquito, da fração entre mosquitos suscetíveis e humanos, do produto entre os coeficientes de transmissão e da taxa de picada ao

quadrado, o que mostra que um novo caso de dengue é produzido quando um mosquito suscetível pica um homem infectado tornando-se um mosquito infectado o qual está apto a transmitir o vírus após o repasto sanguíneo a um novo indivíduo suscetível. Na literatura, discuti-se o uso ou não da raiz que aparece em (17). A bifurcação acontece em $R_0 = 1$ (quando $R_0 < 1$ não há doença) de modo que não depende desta escolha, mas a determinação de R_0 a partir de dados observacionais sim.

3.2.1 Estimando a força de infecção a partir dos dados de incidência de dengue

Assume-se que no início da epidemia, o número de casos acumulados, $K(t)$ varia exponencialmente, $K(t) \propto \exp(\lambda t)$, sendo λ a força de infecção. Neste caso, o número de mosquitos e humanos, infectados e expostos, variam da mesma maneira,

$$\begin{cases} W_2 = W_{20} \exp(\lambda t), & W_3 = W_{30} \exp(\lambda t), \\ H = H_0 \exp(\lambda t) & \text{e } I = I_0 \exp(\lambda t), \end{cases} \quad (18)$$

sendo W_{20}, W_{30}, H_0 e I_0 constantes. Substituído (18) em (16), calculando-se as derivadas, obtém-se após algumas manipulações algébricas

$$R_0^2 = \left(\frac{\lambda}{\gamma_w + \mu_w + c_w} + 1 \right) \left(\frac{\lambda}{\gamma_h + \mu_h} + 1 \right) \left(\frac{\lambda}{\mu_w + c_w} + 1 \right) \left(\frac{\lambda}{\alpha_h + \mu_h} + 1 \right), \quad (19)$$

onde assumiu-se que no início da epidemia o número de vetores e humanos infectados e expostos é negligenciável e que R_0 é dado por (17).

Como o número de novos casos, $H_i(t)$ é igual a derivada de $I(t)$ com relação ao tempo, tem-se que $H_i(t) = \lambda I_0 K(t)$. Dado que $I_0 = 1$, no gráfico do número de novos casos versus o número acumulados de casos, tem-se que a fase exponencial do crescimento da doença é evidenciada pelo crescimento linear desta curva, sendo o coeficiente angular (calculado através do método dos mínimos quadrados) uma estimativa da força de infecção [24].

Figura 22 mostra o resultado obtido para as duas epidemias. Em 1995 o valor estimado é $\lambda = 0,43 \pm 0,02$ semanas⁻¹. A temperatura média de Salvador para este período (INMET) foi $T = 25,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$. Utilizando as estimativas para os parâmetros entomológicos do mosquito *Ae. aegypti* obtidos em [18], tem-se que $\mu_w = 0,0302$ e $\gamma_w = 0,0957$ em dias⁻¹. Supondo $\mu_h = 4 \times 10^{-5}$, $\gamma_h = 0,17$ em dias⁻¹ e $c_w = 0$ obtém-se a partir de (19) $R_0 = 2,85$. Já para a epidemia de 2002, tem-se $\lambda = 0,38 \pm 0,02$ semanas⁻¹, $T = 25,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$ (de maneira que os valores dos parâmetros entomológicos do mosquito são os mesmos) e $R_0 = 2,65$ (como o controle do vetor foi iniciado na nona semana epidemiológica, considerou-se $c_w = 0$). Por outro lado, observa-se (ver figura 22) que o número de indivíduos infectados na segunda epidemia foi 3,4 vezes maior do que o observado na primeira epidemia, e conseqüentemente a redução da população de indivíduos suscetíveis foi maior, o que explica, em parte, o fato de observar-se uma nova onda epidêmica em 1996 e a não existência de onda epidêmica em 2003.

3.2.2 Cálculo do número reprodutivo efetivo para os dados de dengue

Quando uma epidemia se inicia em uma população parcialmente suscetível ou quando medidas de controle desta epidemia estão sendo aplicadas, é mais conveniente falar-se em número reprodutivo efetivo, o qual é definido como sendo o número de casos secundários produzido por um caso

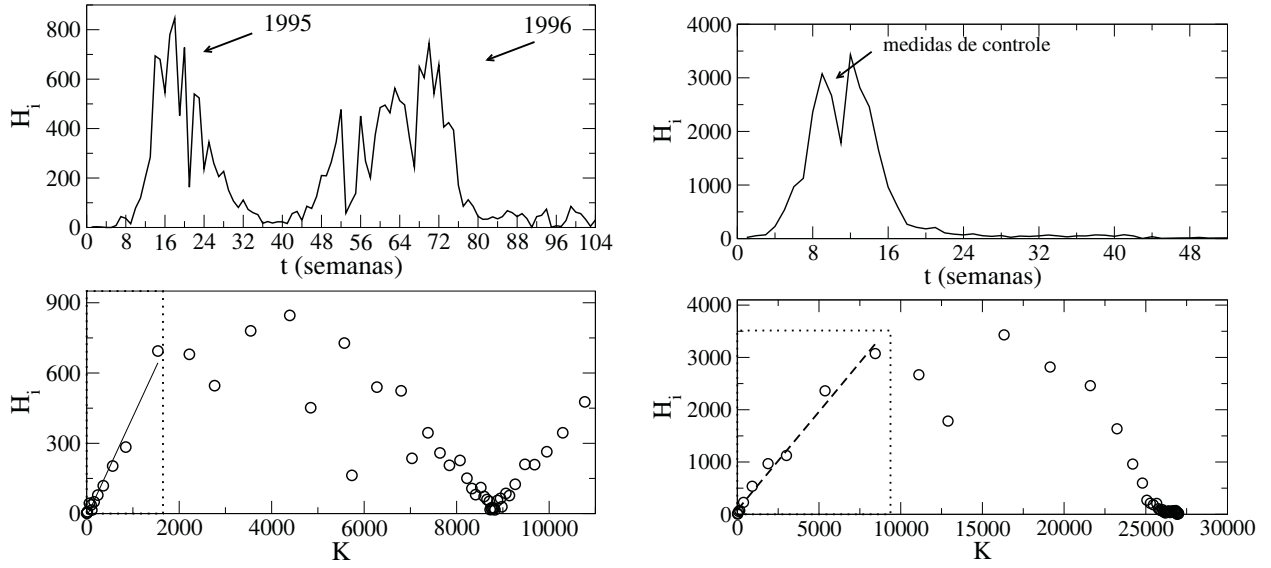


Figura 22: Série temporal de novos casos de dengue por semana epidemiológica e número de novos casos versus o número acumulado de casos, K . A fase linear destacada corresponde ao crescimento exponencial da epidemia. Através do método de mínimos quadrados aplicados a este conjunto de dados (fase linear) obtem-se para a força de infecção $\lambda = 0,38 \pm 0,02$ para as duas epidemias.

primário com sintomas observados na semana t . Assim como R_0 , o número reprodutivo efetivo R_f é uma indicação do quão severa é a epidemia e permite estimar o esforço de controle necessário para parar a transmissão da doença [50]. Pode-se estimar R_f a partir dos dados do número de infectados versus t , utilizando a seguinte expressão

$$F(t) = \frac{b(t)}{\int_{a=0}^{\infty} b(t-a)g(a)da}, \quad (20)$$

sendo $b(t)$ o número de novos casos observados no tempo t e $g(t)$ a distribuição de probabilidade para o intervalo de tempo observado para a transmissão da infecção entre indivíduos [7].

No modelo (16) supoe-se que existem indivíduos humanos e vetores expostos e infectantes, de maneira que $g(t)$ é dada por

$$g(t) = \sum_{i=1}^4 \frac{s_1 s_2 s_3 s_4 e^{-s_i t}}{\prod_{j=1, j \neq i}^4 (s_j - s_i)}, \quad (21)$$

sendo $s_1 = \gamma_w + \mu_w + c_w$, $s_2 = \mu_w + c_w$, $s_3 = \gamma_h + \mu_h$ e $s_4 = \alpha_h + \mu_h$ [51].

Figura 23 mostra a evolução temporal do número reprodutivo efetivo para as duas epidemias. Observa-se que para a epidemia de 1995, o número reprodutivo efetivo assume valores maiores que 1 ao final da epidemia, sugerindo um novo brote epidêmico em 1996. Por outro lado, para a epidemia de 2002, o número reprodutivo efetivo mantém-se sempre menor que 1 após a décima sexta semana epidêmica de maneira que não é observado um novo brote epidêmico em 2003. Nota-se também que a epidemia de 2002, apesar de mais severa, durou menos que a epidemia de 1995 (a primeira teve duração média de 16 semanas e a segunda de 8 semanas). Muitos fatores podem

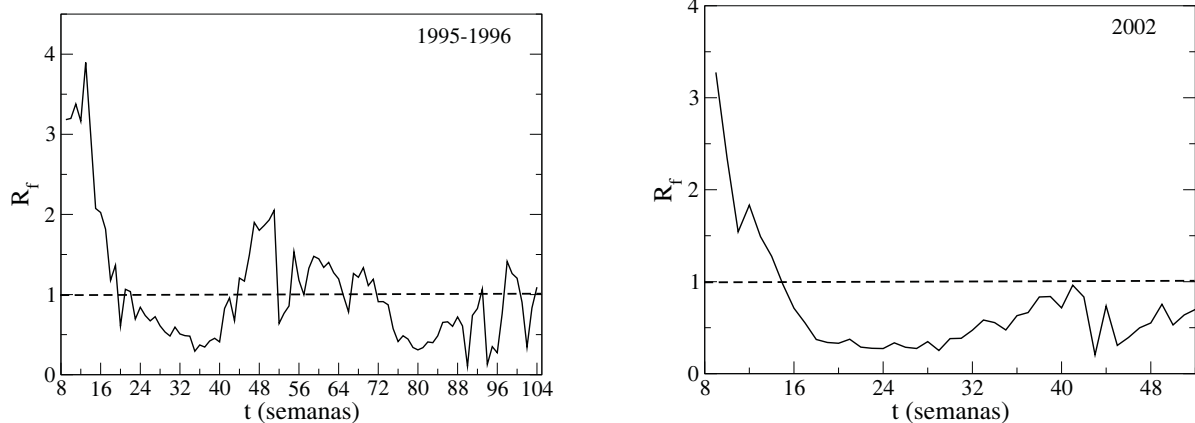


Figura 23: Evolução temporal do número reprodutivo efetivo das epidemias de 1995-1996 e 2002 em Salvador (Bahia).

contribuir para estes diferentes cenários, dentre eles o controle do vetor (iniciado para a segunda epidemia na nona semana), a virulência dos diferentes sorotipos e a imunidade dos indivíduos humanos. Neste trabalho não foi possível discernir a contribuição destes fatores para o padrão temporal observado nos dados de incidência de dengue.

Na figura 24 observa-se que a aplicação de mecanismos de controle sobre a população de mosquito adulta, diminui o número de infectados máximo mas promove o aparecimento de novos picos epidêmicos devido ao acúmulo de suscetíveis na população. Mesmo quando o mecanismo de controle adotado não é suficiente para reduzir o número de infectados total medido durante a duração da epidemia, a redução no número de infectados máximo nos picos epidêmicos é de suma importância pois evita o colapso do serviço de saúde.

3.2.3 Considerações finais

Este trabalho [8] analisou-se o padrão temporal de duas epidemias ocorridas em Salvador (Bahia) cada uma com predominância de um sorotipo. Na segunda epidemia houve controle da forma adulta do vetor em áreas onde um grande número de casos clássicos de dengue ou dengue hemorrágica foram confirmados. Utilizando os dados de incidência de dengue, pode-se estimar os valores do número de reprodutibilidade da doença e estudar a evolução temporal do número reprodutivo efetivo. Os dois dependem do modelo matemático adotado de maneira que o conhecimento sobre a dinâmica da doença é muito importante. Infelizmente, ainda se conhece muito pouco sobre a epidemiologia da dengue e o tipo e quantidade de dados sobre a doença não permitiu afirmar se a ausência de uma onda epidêmica em 2003 deve-se ao controle do vetor ou a exaustão da população de humanos suscetíveis devido ao tipo de sorotipo circulante na epidemia de 2002.

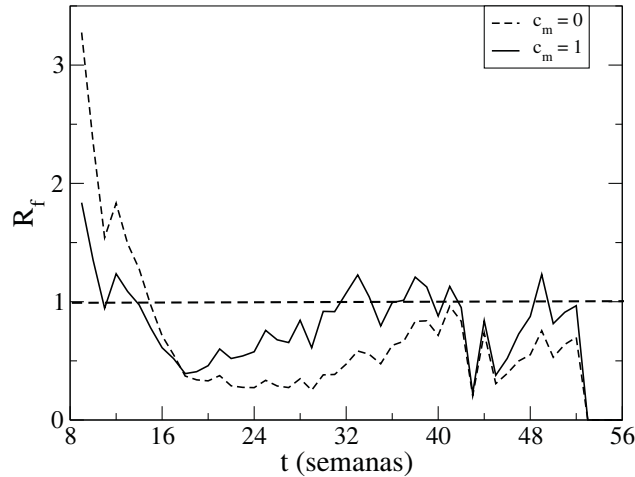


Figura 24: Evolução temporal do número reprodutivo da epidemia 2002 em Salvador (Bahia) sem (linha contínua) e com controle do vetor (linha pontilhada).

4 Perspectivas

Analisar dados temporais de epidemias de dengue em diferentes países com o objetivo de calcular e comparar a periodicidade destas. Determinar a existência ou não de fenômeno de ressonância paramétrica, o qual explicaria epidemias explosivas [52]. Modificar o modelo descrito em (16) para estudar a cocirculação de diferentes sorotipos, visto que os diferentes padrões espaço-temporais resultam da interação entre as populações de vetor, humanos e vírus, sendo que o adensamento, a temperatura, a humidade e características de imunidade são fatores importantes nesta dinâmica. Modelar dados espaciais de epidemias de dengue com o objetivo de mediar a contribuição da dispersão e da advecção no espalhamento da transmissão da dengue. Verificar se há coexistência espacial na cocirculação de diferentes sorotipos.

O desenvolvimento de resistência a produtos químicos por parte do vetor da dengue vem sendo observado e monitorado desde 1996 por pesquisadores da SUCEN, e pretendemos modelar esta pressão seletiva com o objetivo de auxiliar na tomada de decisão por parte destes órgãos quanto ao uso de produtos químicos no controle da transmissão da dengue. Neste caso, dados experimentais serão comparados com os resultados de um modelo de autômatos, o qual simulará a troca genética que ocorre durante o acasalamento do *Ae. aegypti*. Dados experimentais mostram o surgimento e crescimento de populações resistentes as quais podem ser convertidas novamente em suscetíveis quando a pressão seletiva produzida pelo uso de um determinado agente químico cessa. Temos como objetivo utilizar um modelo de autômatos para identificar os limiares que dividem este espaço de soluções, a saber: populações homogêneas compostas por resistentes ou suscetíveis e populações heterogêneas compostas por suscetíveis e resistentes.

Referências

- [1] Yang, H.M.; Ferreira, C.P.; Ternes, S. Dinâmica populacional do vetor transmissor da dengue, *TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional* **4**(2): 287-296, 2003.
- [2] Ferreira, C.P.; Yang, H.M. Estudo dinâmico da população de mosquitos *Aedes aegypti*, *TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional* **4**(2): 187-196, 2003.
- [3] Ferreira, C.P.; Yang, H.M. Estudo da transmissão da dengue entre indivíduos em interação com a população de mosquitos *Aedes*, *TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional* **43**(3): 323-332, 2003.
- [4] Yang, H.M.; Ferreira, C.P. Assessing the effects of vector control on dengue transmission, *Applied Mathematics and Computation* **198**(1): 401-413, 2008.
- [5] Ferreira, C.P.; Pulino, P.; Yang, H.M.; Takahashi, L.T. Controlling dispersal dynamics of *Aedes aegypti*, *Mathematical Population Studies* **13**: 215-236, 2006.
- [6] Ferreira, C.P.; Yang, H.M.; Esteva, L. Assessing the suitability of sterile insect technique applied to *Aedes aegypti*, *Journal of Biological Systems* **16**(4): 565-577, 2008.
- [7] Wallinga, J.; Lipsitch, M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers, *Proceedings of the Royal Society B* **274**(1609): 599-604, 2007.
- [8] Pinho, S.; Ferreira, C.P.; Esteva, L.; Barreto, F.R.; Morato, V.C.; Teixeira, M. Modelling the dynamics of dengue real epidemics, *Philosophical Transactions A* **368**(1933): 5679-5693, 2010.
- [9] 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 epidemic, *The American Journal of Tropical Medicine Hygiene* **47**(6): 709-720, 1992.
- [10] Thome R.C.A.; Yang, H.M.; Esteva L. Optimal control of *Aedes aegypti* mosquitoes by the sterile insect technique and insecticide, *Mathematical Biosciences* **223**(1): 12-23, 2010.
- [11] Yakob L.; Alphey L.; Bonsall M. B. *Aedes aegypti* control: the concomitant role of competition, space and transgenic technologies, *Journal of Applied Ecology* **45**(4): 1258-1265, 2008.
- [12] Esteva L.; Yang H.M. Mathematical model to assess the control of *Aedes aegypti* mosquitoes by the sterile insect technique, *Mathematical Biosciences* **198**(2): 132-147, 2005.
- [13] Patz, J.A.; Reisen, W.K. Immunology, climate change and vector-borne diseases, *Trends in Immunology* **22**(4): 171-172, 2001.
- [14] Recker M.; Blyuss K.B.; Simmons C.P.; et al. Immunological serotype interactions and their effect on the epidemiological pattern of dengue, *Proceedings of the Royal Society B* **276**(1667): 2541-2548, 2009.

- [15] Adams B.; Holmes E.C.; Zhang C.; et al. Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in Bangkok, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **103**(38): 14234-14239, 2006.
- [16] Kawaguchi I.; Sasaki A.; Boots M. Why are dengue virus serotypes so distantly related? Enhancement and limiting serotype similarity between dengue virus strains, *Proceedings of the Royal Society of London Series B* **270**(1530): 2241-2247, 2003.
- [17] Focks, D.; Haili, D.G.; Daniels, E.; Mount, G.A. Dynamic life table model of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): analysis of the literature and model development *Journal of Medical Entomology* **30**(6): 1003-1017, 1993.
- [18] Yang, H.M.; Macoris, M.L.G.; Galvani, K.C.; Andrighetti, M.T.M.; Wanderley, D.M.V. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue, *Epidemiology Infection* **137**(8): 1188-1202, 2009.
- [19] Yang H.M.; Macoris M.L.G; Galvani, K.C.; et al. Follow up estimation of *Aedes aegypti* entomological parameters and mathematical modellings, *Biosystems* **103**(3): 360-371, 2011.
- [20] Yang H.M.; Macoris M.L.G.; Galvani K.C.; et al. Assessing the effects of temperature on dengue transmission, *Epidemiology and Infection* **137**(8): 1179-1187, 2009.
- [21] Takahashi L.T.; Maidana N.A.; Ferreira W.C.; et al. Mathematical models for the *Aedes aegypti* dispersal dynamics: travelling waves by wing and wind, *Bulletin of Mathematical Biology* **67**(3): 509-528, 2005.
- [22] Maidana, N.A.; Yang, H.M. Describing the geographic spread of dengue disease by traveling waves, *Mathematical Biosciences* **215**(1): 64-77, 2008.
- [23] Massad, E.; Coutinho, F.A.; Burattini, M.N.; Amaku M. Estimation of R_0 from the initial phase of an outbreak of a vector-borne infection, *Tropical Medicine and International Health* **15**(1): 120-126, 2010.
- [24] Favier, C.; Degallier, N.; Rosa-Freitas, M.G.; Boulanger, J.R.; et al. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil, *Tropical Medicine and International Health* **11**(3): 332-340, 2006.
- [25] Walker T.; Johnson P.H.; Moreira L.A.; et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations, *Nature* **476**(7361): 450-U101, 2011.
- [26] Hoffmann A.A.; Montgomery B.L.; Popovici J.; et al. Successful establishment of Wolbachia in *Aedes* populations to suppress dengue transmission, *Nature* **476**(7361): 454-U107, 2011.
- [27] Whitehead, S.S., Blaney, J.E., Durbin, A.P.; Murphy, B.R. Prospects for a dengue virus vaccine, *Nature Reviews Microbiology* **5**: 518-528, 2007.
- [28] Bollati M.; Alvarez K.; Assenberg R.; et al. Structure and functionality in flavivirus NS-proteins: Perspectives for drug design, *Antiviral Research* **87**(2): 125-148, 2010.

- [29] Gubler, D.J. The global emergence/resurgence of arboviral disease as a public health problems, *Archives of medical research* **33**(4): 330-342, 2002.
- [30] Bartley L.M.; Donnelly C.A.; Garnett G.P. The seasonal pattern of dengue in endemic areas: mathematical models of mechanisms, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **96**(4): 387-397, 2002.
- [31] Coutinho F.A.B.; Burattini M.N.; Lopez L.F.; et al. An approximate threshold condition for non-autonomous system: An application to a vector-borne infection, *Mathematics and Computers in Simulation* **70**(3): 149-158, 2005.
- [32] Macoris, M.L.G. Mecanismos de resistência de *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) a inseticidas. Tese de doutorado, Instituto de Biociências de Botucatu, Unesp, 2011.
- [33] Mouchet J. Resistance to insecticides in *Aedes aegypti* and related species, *Bulletin of the World Health Organization* **36**(4): 569-577, 1967.
- [34] Prapanthadara, La-aied; Promtet, N.; Koottathep, S.; Somboon, P.; Suwonkerd, W.; McCarroll, L.; Hemingway, J. Mechanisms of DDT and Permethrin Resistance in *Aedes aegypti* from Chiang Mai, Thailand, *Dengue Bulletin* **26**: 185-189, 2002.
- [35] San Martín, J.L.; Brathwaite, O.; Zambrano, B.; Solórzano, J.O.; Bouckenooghe, A.; Dayan, G.H.; Guzmán, M.G. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: A worrisome reality, *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* **82**(1): 128-135, 2010.
- [36] Rosen L.; Shroyer D.A.; Tesh R.B.; Freier J.E.; Lien J.C. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*, *The American Journal of Tropical Medicine Hygiene* **32**(5):1108-19, 1983.
- [37] Kalra, N.L.; Kaul, S.M.; Rastogi, R.M. Prevalence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*-vectors of dengue and dengue haemorrhagic fever in North, North-East and Central India, *Dengue Bulletin* **21**, 1997.
- [38] Beserra, E.B.; De Castro JR., F.P; Dos Santos, J.W.; Santos, T.S.; Fernandes, C.R.M. Biologia e exigências térmicas de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) provenientes de quatro regiões bioclimáticas da Paraíba, *Neotropical Entomology* **35**(6): 853-860, 2006.
- [39] Glasser, C.M.; Gomes, A.C. Clima e sobreposição da distribuição de *edes aegypti* e *Ades albopictus* na infestação do Estado de São Paulo, *Revista de Saúde Pública* **36**(2): 166-72, 2002.
- [40] Veronesi, R. Doenças infecciosas e parasitárias, Oitava Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991.
- [41] Leite, M.B.F; Bassanezi, R.C; Yang, H.M. The basic reproduction ratio for a model of directly transmitted infections considering the virus charge and the immunological response, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology* **17**(1): 15-31, 2000.

- [42] Hiebeler, D. Stochastic spatial models from simulations to mean field and local structure approximations, *Journal of Theoretical Biology* **187**: 307-319, 1997.
- [43] Coleman, P.G.; Alphey L. Genetic control of vector population: an imminent prospect, *Tropical Medicine & International Health* **9**(4): 433-437, 2004.
- [44] Toffoli, T.; Margolus N., *Cellular Automata Machines*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England, 1987.
- [45] Joshi V.; Mourya D.T.; Sharma R.C. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes, *The American Journal of Tropical Medicine Hygien* **67**(2):158-61, 2002.
- [46] Shatzmayr, H.G. Dengue situation in Brazil by year 2000, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **95**: 179-181, 2000.
- [47] Yang, H.M. Epidemiologia da transmissão da dengue, *TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional* **4**(3): 387-329, 2003.
- [48] Van den Driessche, P.; Watmough, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical Bioscience* **180**: 29-48, 2002.
- [49] Diekmann, O.; Heesterbeek, J.A.P. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. New York, NY: Wiley, 2000.
- [50] Hethcote; H.W. The mathematics of infectious diseases, *SIAM Review Society for Industrial and Applied Mathematics* **42**(4): 599-653, 2000.
- [51] Akkouchi, M. On the convolution of exponential distributions, *Journal of the Chungcheong Mathematical Society* **21**(4): 501-510, 2008.
- [52] Greenman, J., Kamo, M., Boots, M. External forcing of ecological and epidemiological systems: a resonance approach, *Physica D* **190**: 136-151, 2004.