



HAL
open science

Modelagem e Simulação da Dinâmica do Zika Vírus

Michel Tosin, Eber Dantas, Americo Cunha Jr

► **To cite this version:**

Michel Tosin, Eber Dantas, Americo Cunha Jr. Modelagem e Simulação da Dinâmica do Zika Vírus. [Research Report] Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2018. hal-01885507

HAL Id: hal-01885507

<https://hal.science/hal-01885507>

Submitted on 2 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA



NUMERICO

Núcleo de Modelagem e Experimentação Computacional

Relatório Final de Projeto de Iniciação Científica

Modelagem e Simulação da Dinâmica do Zika Vírus

Michel Antonio Tosin Caldas

(Bolsista FAPERJ)

Eber Dantas de Sá Paiva

(Bolsista PIBIC UERJ)

Americo Barbosa da Cunha Junior

(orientador)

Rio de Janeiro, 31 de março de 2018

Resumo

Modelos epidemiológicos são constantemente usados como uma importante ferramenta de apoio à decisão das organizações sanitárias, pois podem ajudar a desenvolver e testar estratégias efetivas de controle contra doenças, principalmente durante surtos epidêmicos. Atualmente, uma das doenças que causa maior preocupação aos órgãos internacionais de saúde é a Febre Zika, provocada pelo vírus Zika. Diversos casos de epidemia do vírus foram relatados em todo o mundo nas últimas duas décadas, além de estar associado ao desenvolvimento de doenças subseqüentes. O Brasil foi um dos países mais afetados, com mais de 200.000 novos casos prováveis ocorridos em 2016. Nesse contexto, o presente trabalho desenvolve um modelo epidemiológico compartimental para descrever o comportamento da Febre Zika no cenário brasileiro. Discussões teóricas são feitas para trazer consistência ao modelo, garantindo-se uma solução estável no intervalo de tempo observado. Intervalos razoáveis para os parâmetros são identificados da literatura. Estudos paramétricos são conduzidos para identificar a sensibilidade da resposta do modelo aos seus diferentes parâmetros. O modelo é calibrado segundo um conjunto de dados do surto ocorrido no Brasil em 2016, através da resolução de um problema inverso. Ao final, com o objetivo de avaliar possíveis cenários epidêmicos, estudos numéricos suplementares, obtidos com o auxílio do modelo calibrado, são apresentados.

Especialidades: Dinâmica Não-linear, Matemática Aplicada, Problemas Inversos

Palavras chave: dinâmica não linear, biologia matemática, problemas inversos

Abstract

Epidemiological models are consistently used as an important decision support tool for health organizations, as they can help develop and test effective disease control strategies, especially during outbreaks. Currently, one of the diseases that causes major concern to international health agencies is Zika fever, caused by the Zika virus. Multiple cases of epidemic of the virus have been reported worldwide over the past two decades, in addition to being associated with the development of subsequent diseases. Brazil was one of the most affected countries, with more than 200,000 new probable cases occurred in 2016. In this context, the present work develops a compartmental epidemiological model to describe the behavior of the Zika Fever in the Brazilian scenario. Theoretical discussions are made to bring consistency to the model, guaranteeing you a stable solution within the observed time interval. Flexible intervals parameters are identified in the literature. Parametric studies are conducted to identify the sensitivity of the model response to its different parameters. The model is calibrated according to a dataset of the outbreak occurred in Brazil in 2016, by solving an inverse problem. At the end, with the objective of evaluating possible epidemic scenarios, additional numerical studies, conducted with the aid of the calibrated model, are presented.

Specialities: Nonlinear Dynamics, Applied Mathematics, Inverse Problems

Key-words: nonlinear dynamics, mathematical biology, inverse problems

Equipe de trabalho:

Orientador:

Americo Barbosa da Cunha Junior D.Sc. PUC-Rio (2015) Docteur de l'Université Paris-Est (2015)	Professor Adjunto / UERJ
---	--------------------------

Alunos Associados:

Michel Antonio Tosin Caldas	Aluno de Iniciação Científica / UERJ
Eber Dantas de Sá Paiva	Aluno de Iniciação Científica / UERJ

Áreas do conhecimento:

Grande área: 1.00.00.00-3 – Ciências Exatas e da Terra
Área: 1.01.00.00-8 – Matemática
Sub-área: 1.01.04.00-3 – Matemática Aplicada

Grande área: 3.00.00.00-9 – Engenharias
Área: 3.05.00.00-1 – Engenharia Mecânica
Sub-área: 3.05.03.00-0 – Mecânica dos Sólidos

1 Introdução

O vírus Zika é um vírus de RNA de cadeia simples da família *Flaviviridae*, que inclui vários outros vírus transmitidos por mosquito que são de importância clínica como DENV¹, VNO² e o VFA³ [1]. Ele foi isolado pela primeira vez de um macaco febril em 1947 nas florestas de Uganda, na África [2]. Em 1968, os primeiros três casos de infecção humana foram relatados na Nigéria [3].

O primeiro grande surto ocorreu em 2007, quando os Estados Federados da Micronésia tiveram aproximadamente 73% da população infectada e a doença sintomática desenvolveu-se em aproximadamente 18% das pessoas infectadas [4]. Desde então, a infecção pelo vírus Zika se espalhou rapidamente. Ocorreram surtos na Polinésia Francesa [5], nas Ilhas Cook, na Ilha de Páscoa, na Nova Caledônia [6] e, mais recentemente, nas Américas [7].

Como todo flavivírus, o Zika é transmitido por mosquitos, sendo os do gênero *Aedes* os principais.

Outras formas não vetoriais possíveis de transmissão do Zika vírus incluem transfusão de sangue, sexual e maternal [8, 9].

Com tantos surtos na história da humanidade, tem ocorrido um grande movimento em direção a estudar os mecanismos de transmissão de doenças e desenvolver modelos preditivos capazes de prever seu espalhamento. Questões como que meios de prevenção são mais relevantes, caso nem todos possam ser empregados, que taxas estão presentes na transmissão da doença e como elas se relacionam, e que parcela da população é capaz de transmitir a doença, são desafios que surgem no processo de modelagem. Esta se torna exponencialmente mais complicada se houver mais de uma população hospedeira, pois talvez não se conheça muito sobre o comportamento dinâmico dessa(s) outra(s) população(ões) em relação à doença estudada.

Todo modelo epidêmico também depende de validação antes de poder ser usado em políticas de controle. Essa validação é feita comparando a resposta do modelo com os dados de surtos passados. Isto é, a cada novo surto, se faz um processo de calibração com os dados conjuntos do novo surto e dos anteriores. Consequentemente, a velocidade com que esses dados são processados e a facilidade de acesso a eles influenciam diretamente nesse processo.

O tema do trabalho iniciação científica, aqui relatado, foi a modelagem matemática da epidemia de Zika vírus, ocorrida no Brasil em 2016, por meio de um sistema não linear de equações diferenciais ordinárias, bem como a calibração desse modelo de forma a reproduzir qualitativamente e quantitativamente os dados da epidemia.

Este relatório está organizado em sete seções e quatro apêndices. Esta introdução é a primeira seção. A seção 2 traz uma motivação para o tema estudado durante o projeto. Na seção 3 estão reunidos os objetivos do trabalho. A seção 4 desenvolve um modelo determinístico para emular o comportamento dinâmico do Zika vírus, assim como a fundamentação teórica necessária. A seção 5 descreve dois problemas associados ao sistema dinâmico, um direto e outro inverso. Na seção 6 são trazidos os resultados das simulações numéricas. A seção 7 retoma a temática discutida nesse relatório, os principais resultados obtidos e sugestões para trabalhos futuros. O apêndice 1 contém os dados de novas infecções referentes ao surto de Zika brasileiro de 2016 e algumas fichas usadas pelo SINAN⁴ para registro de novos casos de Febre Zika. No apêndice 2 o leitor pode encontrar as rotinas computacionais usadas para resolver os problemas descritos na seção 5. No apên-

¹Vírus Dengue

²Vírus do Nilo Ocidental

³Vírus da Febre Amarela

⁴Sistema de Informação de Agravos de Notificação

dice 3, estão disponíveis alguns resultados suplementares. E finalmente, no apêndice 4, é exibida a produção científica associada ao projeto de pesquisa relatado.

2 Justificativa do tema

A falta de dados no diagnóstico e tratamento adequados torna infecções emergentes um problema em todo o mundo [10]. Todos os anos, mais de um bilhão de pessoas são infectadas por doenças transmitidas por vetores, incluindo Malária, Dengue, Chikungunya, Leishmaniose, doença de Chagas, Zika e muitos outros. Essas doenças impõem uma carga econômica substancial sobre famílias e governos. Assim, entender a disseminação de doenças transmitidas por vetores tem sido uma grande prioridade para muitos países [11]. Entretanto, existe, no geral, uma preocupação maior com as epidemias que são surtos repentinos ou endêmicos de uma doença. Os efeitos de uma doença, como o enfraquecimento da população, na economia dos países atingidos são consideráveis [12], principalmente se a doença está vinculada com a aparição de outras doenças.

No Brasil têm ocorrido uma preocupação na comunidade médica global, autoridades de saúde e população devido a associação do Zika vírus com o desenvolvimento de outras doenças, tais como a microcefalia em recém nascidos [13, 14] e a síndrome de Guillain-Barré [15], cuja correlação com o vírus Zika foi considerada pela Organização Mundial da Saúde um consenso científico [6]. Além disso, a Febre Zika se alastrou de forma agressiva durante as últimas décadas, gerando diversos surtos ao redor do mundo [4, 7, 16, 17]. Só no Brasil o Ministério da Saúde estima que ocorreram 263.099 casos prováveis até a 52^a semana epidemiológica de 2016 (Apêndice 1). Apesar dessa quantidade corresponder a aproximadamente 0,1% da sua população total naquele ano [18], é maior do que a população total de algumas cidades européias, ou mesmo pequenos países.

A elaboração de medidas de controle contra o alastre de epidemias é primordial, sendo de interesse a proteção das populações contra o surto de uma doença, assim como as medidas de intervenção durante um surto agudo. O rápido progresso tecnológico tem melhorado o arsenal na luta contra epidemias. A rede de vigilância global está crescendo sob um intenso esforço mundial. Um reflexo desse processo no Brasil é o *Sistema InfoDengue*⁵ que visa gerar um sistema de alerta em tempo quase-real para os casos de transmissão de dengue nos municípios brasileiros, buscando trazer acesso rápido à informação.

Uma pesquisa ampla e intensa está evoluindo para o projeto de melhores drogas e vacinas. É conhecida em detalhes a estrutura molecular de uma variedade de vírus permitindo a produção de vacinas eficazes e medicamentos antivirais. Por outro lado, estudos apontam que uma nova pandemia mais cedo ou mais tarde estará a caminho, ou seja, o importante não é se irá surgir, mas quando irá surgir, de que maneira vai se espalhar, quão mortal será, quem deveria receber a vacina caso nem todos possam, quão prováveis são múltiplas ondas de ressurgimento e que tipo de intervenção pode ser aplicada para obstruir a propagação [19]. Modelos matemáticos, estatísticos e computacionais estão desempenhando um papel muito valioso para esclarecer o problema e auxiliar na tomada de decisão.

Um modelo matemático para a propagação de uma doença infecciosa, numa população de hospedeiros, descreve a transmissão do patógeno entre os hospedeiros, dependendo dos padrões de contato entre indivíduos infecciosos e suscetíveis, o período de latência entre ser infectado e tornar-se infeccioso, a duração da infecciosidade, a extensão da imunidade adquirida após a infecção etc. Uma vez que todos esses fatores são incorporados num modelo, é possível fazer previsões sobre o número de indivíduos que devem ser infectados

⁵<https://info.dengue.mat.br>

durante uma epidemia, a duração da epidemia, a incidência máxima e, de fato, pode-se prever toda a curva epidêmica, obtendo-se o número esperado de casos em cada período de tempo [19].

3 Objetivos da pesquisa

Em vista das questões apresentadas na seção 2, mais especificamente sobre a necessidade de modelos matemáticos capazes de fazer previsões robustas durante uma epidemia e do impacto da Febre Zika no Brasil e no mundo, este trabalho se propôs a desenvolver um estudo referente ao surto de Zika vírus ocorrido no Brasil em 2016, com a meta de se aplicar os resultados aqui descobertos no estudo futuro de outros surtos de Febre Zika, assim como de outras doenças de transmissão semelhante, como a Febre Dengue e a Febre Amarela. Sob essa proposta, o objetivo geral deste trabalho foi a construção de um modelo epidemiológico capaz de gerar previsões realistas sobre o surto brasileiro de Zika vírus em 2016. Os objetivos específicos eram analisar a literatura existente; construir um modelo dinâmico, baseado em equações diferenciais, e obter resultados teóricos que fundamentem o mesmo; calibrar esse modelo via solução de um problema inverso; analisar a sensibilidade da resposta do modelo e possíveis cenários epidêmicos.

4 Dinâmica Não Linear do Zika Vírus

Como foi dito anteriormente, modelos matemáticos têm sido regularmente empregados para realizar previsões quantitativas sobre doenças transmitidas por vetores. A formulação de um modelo matemático baseia-se em hipóteses, variáveis e parâmetros dependentes. Os modelos matemáticos fornecem informações vitais, por exemplo, números de reprodução, valores limiares dos parâmetros de infecção, taxas de contato, etc.

Esses modelos são frequentemente descritos como modelos compartimentais [11], onde os membros das populações em estudo são categorizados em grupos (ou subpopulações) de acordo com o estado de saúde em relação à doença em cada instante de tempo. Conforme o tempo passa, os indivíduos tendem a migrar entre os grupos. Esta seção apresenta o desenvolvimento de um modelo epidemiológico determinístico compartimental para descrever essa dinâmica do Zika vírus, tendo como base as hipóteses mais exploradas na literatura no que diz respeito à disseminação da Febre Zika no Brasil. As questões de existência, unicidade e estabilidade associadas ao modelo também são discutidas.

4.1 Modelo epidemiológico

4.1.1 Hipóteses do modelo

Este trabalho adotou uma variação do modelo compartimental de Ross-MacDonald [20] para previsões epidêmicas, separando as duas populações envolvidas, humana e de vetores, segundo uma estrutura SEIR-SEI (suscetível, exposto, infeccioso, recuperado). Cada categoria representa a condição de saúde dos indivíduos dentro desse grupo no instante de tempo t , em relação à infecção estudada. O grupo suscetível, designado por $S(t)$, representa aqueles que não são contaminados e podem se infectar ao entrar em contato com um indivíduo infeccioso da população oposta. A porção exposta da população, $E(t)$, compreende qualquer indivíduo que esteja carregando o patógeno, mas ainda é incapaz de transmitir a doença. Enquanto aos infecciosos, $I(t)$, podem espalhar o patógeno e exibir os sintomas associados à doença. Finalmente, o grupo recuperado, $R(t)$, contém aqueles que não estão mais infectados, adquirindo imunidade. As duas populações

são segmentadas nessas classes, com a excessão do grupo de vetores recuperados que é desprezada devido ao período de vida do mosquito não ser grande o suficiente para este grupo ser relevante para a dinâmica geral. Além disso, devido a falta de informação no que diz respeito à população total de mosquitos, enquanto a população humana será medida em número de indivíduos, a população de vetores será tratada na forma de proporção, isto é, $0 \leq S_v, E_v, I_v \leq 1$. Uma representação esquemática desse modelo é dada na Figura 1, fazendo uso dos índices correspondentes. Os grupos S_h, E_h, I_h e R_h acumulam o número de pessoas em cada etapa da doença, e S_v, E_v e I_v indicam as proporções de mosquitos. Apenas a transmissão cruzada é considerada.

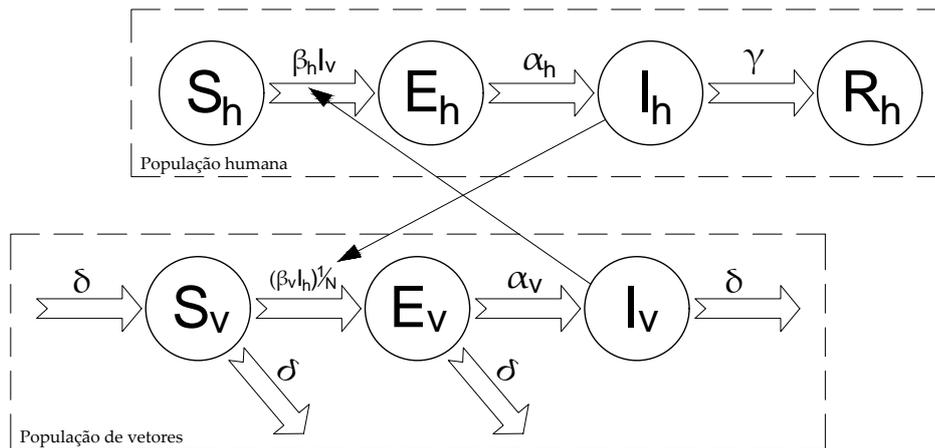


Figura 1: Representação esquemática do modelo SEIR-SEI adotado no presente trabalho para descrever o surto brasileiro de Zika vírus em 2016.

Mudanças demográficas na população de humanos não são consideradas, enquanto que a população de mosquitos é considerada constante durante a análise, embora variações da proporção de vetores nos compartimentos particulares sejam introduzidas por taxas de nascimento e morte, ambas definidas como o inverso do período de vida do vetor. O vetor em questão é considerado um mosquito hipotético, apto a ser infectado ou infeccioso ao longo de toda a sua vida — o que significa o modelo leva em conta apenas para a fase adulta do seu ciclo de vida — e também incapaz de se recuperar.

O tempo decorrido enquanto um indivíduo está no grupo exposto acima mencionado é conhecido como o período latente de um organismo e, uma vez que os dados são extremamente escassos para este em humanos, é adotado como equivalente ao chamado período de incubação (o tempo decorrido entre a infecção e a manifestação dos sintomas) [21] (ou seja, o período de incubação intrínseca). Ambos os termos são usados de forma intercambiável a seguir, e os conceitos não diferem no caso dos mosquitos (o período de incubação extrínseca) [22]. Além disso, todos os membros do grupo susceptível são tratados como igualmente capazes de serem infectados e os recuperados como completamente imunizados. Transmissão entre humanos de qualquer natureza são desprezadas pelos casos serem ínfimos em relação à amplitude do surto. Por conseguinte, considera-se que a dinâmica da doença evolui quando um humano suscetível é picado por um mosquito infeccioso que lhe transmite o vírus. Esse então se torna exposto durante o período de incubação da doença, enquanto que o vetor morre não muito tempo depois. Após o término desse período, o humano entra no período infeccioso, onde é capaz de infectar um mosquito suscetível que venha a lhe picar. Este então passa por um ciclo semelhante ao do humano – salvas as variações na duração de cada período – enquanto que o humano se recupera da doença após o período infeccioso e adquire imunidade ao vírus. O mosquito costuma morrer durante alguma etapa do ciclo da doença.

4.1.2 Equações do modelo

A lei de evolução do modelo descrito na seção 4.1.1 é dada pelo seguinte sistema não linear autônomo de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h}{dt} &= -\beta_h S_h I_v, & \frac{dS_v}{dt} &= \delta - \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - \delta S_v, \\
 \frac{dE_h}{dt} &= \beta_h S_h I_v - \alpha_h E_h, & \frac{dE_v}{dt} &= \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - (\alpha_v + \delta) E_v, \\
 \frac{dI_h}{dt} &= \alpha_h E_h - \gamma I_h, & \frac{dI_v}{dt} &= \alpha_v E_v - \delta I_v, \\
 \frac{dR_h}{dt} &= \gamma I_h, & \frac{dC}{dt} &= \alpha_h E_h,
 \end{aligned} \tag{1}$$

onde N representa a população humana total, $1/\alpha$ é o período de incubação da doença (cada um com o subíndice correspondente de h para humanos e v para vetores), $1/\delta$ significa a vida útil do vetor, $1/\gamma$ é o período de infecção humana — que é definido neste trabalho como o intervalo de tempo que um ser humano é infeccioso — e β identifica a taxa de transmissão, especificamente β_h é a taxa de mosquito para humanos e β_v a taxa de humano para mosquito. O primeiro δ no lado direito da equação dS_v/dt sustenta a hipótese de que a população vetorial total não está alterada durante a análise e a equação dC/dt permite a avaliação do número acumulado $C(t)$ de pessoas infecciosos até o tempo t , ou seja, a quantidade de humanos até agora que contraíram a doença e passaram no grupo infeccioso ou estão ou nele estão até aquele determinado momento.

Além disso, o sistema de equações em (1) é alimentado por um conjunto de oito condições iniciais, uma por grupo, calculadas no instante inicial t_0 de análise e definidas por

$$\begin{aligned}
 S_h(t_0) &= S_{h0}, & E_h(t_0) &= E_{h0}, & I_h(t_0) &= I_{h0}, & R_h(t_0) &= R_{h0}, \\
 S_v(t_0) &= S_{v0}, & E_v(t_0) &= E_{v0}, & I_v(t_0) &= I_{v0}, & C(t_0) &= C_0.
 \end{aligned} \tag{2}$$

O tempo é medido em dias em função da maioria dos parâmetros estarem associados a períodos que são, em geral, medidos em dias. Em contrapartida, dados de infecção geralmente se apresentam na forma de novos infectados por período. Este período varia conforme o grau de urgência decretado pelos órgãos de saúde. No caso da Zika, os dados são medidos semanalmente. Sendo assim, obter o número de novas infecções em humanos em cada semana permite avaliar a capacidade de predição do mesmo. As novas infecções são registradas conforme os sintomas da doença se manifestam. Dessa maneira, o modelo proposto nessa seção aloca as novas infecções humanas no grupo de humanos infecciosos. Assim, o conjunto de 52 pontos usado para representar o número de novos casos de humanos infectados de febre Zika em cada semana epidemiológica (SE) é definido da seguinte forma

$$\begin{aligned}
 \mathcal{N}_w &= C_w - C_{w-1}, \\
 \mathcal{N}_1 &= C_0,
 \end{aligned} \tag{3}$$

onde $C_w = C(7w)$ é o número acumulado de seres humanos infecciosos até a w -ésima SE. A relação entre as escalas de medição diária e semanal é dada por $t = 7w$. Dessa maneira, cada semana é associada discretamente ao dia em que se encerra. Dito isso, as SEs são contabilizadas nos dias 7, 14, \dots , 364.

4.1.3 Parâmetros nominais

Os valores nominais para o conjunto de parâmetros em (1) provém da literatura relacionada ao mosquito *Aedes aegypti* (vetor principal para Zika, Dengue e febre amarela no Brasil), à infecção por Zika e aos modelos epidemiológicos de transmissão vetorial, além de publicações fornecidas por organizações de saúde e agências governamentais. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) informa que o Brasil tinha aproximadamente $N = 206 \times 10^6$ pessoas em julho de 2016 [18]. O período de incubação extrínseca adotado é de $1/\alpha_v = 9,1$ dias [23]. Esse valor concorda com outros intervalos de confiança estatística (IC) que são apresentados para o parâmetro em outras obras (95% IC: 7,3 - 9,3 dias [24]) e está perto dos números sugeridos em estudos experimentais para o tempo necessário para que o vírus atinja a saliva do mosquito, após uma refeição de sangue infeccioso (5 [25, 26] e 7 dias [27]). Uma revisão sistemática e análise conjunta da literatura e estudos de caso disponíveis em [28] estimam que o período médio de incubação intrínseca é de 5,9 dias (95% IC: 4,4 - 7,6 dias). Esse valor é selecionado para $1/\alpha_h$, sendo compatível com o intervalo de 3 - 12 dias recomendado por várias fontes [14, 29, 30], também usado em estudos anteriores [31]. A análise da literatura mencionada em [28] também conclui que 9,9 dias (95% IC: 6,9 - 21,4 dias) é o tempo médio até que um infectado não tenha vírus detectável no sangue. Considerando o pressuposto de que a infecciosidade na infecção por Zika termina 1,5 - 2 dias antes de o vírus se tornar indetectável [23, 24], o valor escolhido para o período infeccioso humano é de $1/\gamma = 9,9 - 2 = 7,9$ dias. Quanto ao tempo de vida do vetor $1/\delta$, o estágio adulto do mosquito é considerado que dura uma média de onze dias no ambiente urbano, de acordo com [32]. Este é o valor assumido para o parâmetro neste trabalho, que também é consistente com a expectativa de vida usual para o mosquito no Rio de Janeiro, Brasil [33], e perto da média de 2 - 3 semanas consideradas em estudos biológicos sobre a espécie [34] e pelos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças [35]. Por fim, o tempo entre um mosquito se tornar infeccioso e infectar um humano, $1/\beta_h$, e o tempo entre uma infecção humana e um mosquito tomar uma refeição de sangue infecciosa, $1/\beta_v$, é estimado em [24] como uma média de 11,3 dias (95% CI: 8,0 - 16,3 dias) e 8,6 dias (95% IC: 6,2 - 11,6 dias), respectivamente.

4.2 Forma abstrata do modelo

Do ponto de vista teórico a resposta do sistema de equações (1) é dada pela curva parametrizada $t \in \mathcal{I} \subset \mathbb{R} \mapsto x(t)$, onde o intervalo \mathcal{I} corresponde ao domínio de definição dessa função e, para cada $t \in \mathcal{I}$, o vetor de estados do sistema $x(t)$ é da forma

$$x(t) = (S_h(t), E_h(t), I_h(t), R_h(t), S_v(t), E_v(t), I_v(t), C(t)) \in \mathbb{R}^8. \quad (4)$$

Sem perda de generalidade, a resposta do sistema (1) pode ser pensada como um vetor em \mathbb{R}^8 dependente do tempo.

Da mesma forma, o conjunto composto pelas oito condições iniciais referentes ao instante de observação inicial t_0 é dado por

$$x_0 = (S_{h0}, E_{h0}, I_{h0}, R_{h0}, S_{v0}, E_{v0}, I_{v0}, C_0). \quad (5)$$

Nessa notação, o conjunto de parâmetros pode ser representado como um elemento do espaço vetorial \mathbb{R}^7 da forma

$$p = (N, \beta_h, \alpha_h, \gamma, \beta_v, \alpha_v, \delta). \quad (6)$$

Defina agora U como sendo o subconjunto de pontos $(x, p) \in \mathbb{R}^8 \times \mathbb{R}^7$ tal que $S_v > 0$, $E_v > 0$, $I_v > 0$, $S_h > 0$, $E_h > 0$, $I_h > 0$, $R_h > 0$, $C > 0$, $N > 0$, $\beta_h > 0$, $\alpha_h > 0$, $\gamma > 0$, $\beta_v > 0$, $\alpha_v > 0$, $\delta > 0$, e considere o mapa $f : U \subset \mathbb{R}^8 \times \mathbb{R}^7 \rightarrow \mathbb{R}^8$ tal que

$$f(x(t), p) = \begin{bmatrix} -\beta_h S_h I_v \\ \beta_h S_h I_v - \alpha_h E_h \\ \alpha_h E_h - \gamma I_h \\ \gamma I_h \\ \delta - \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - \delta S_v \\ \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - (\alpha_v + \delta) E_v \\ \alpha_v E_v - \delta I_v \\ \alpha_h E_h \end{bmatrix}. \quad (7)$$

Após essa atualização de notação, o modelo epidemiológico descrito na seção 4.1.1 pode ser escrito, abstratamente, como um sistema dinâmico não linear a tempo contínuo [36, 37, 38] da forma

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(x(t), p), \\ x(t_0) &= x_0. \end{aligned} \quad (8)$$

4.3 Implementação computacional

Em geral a resposta de um sistema dinâmico não pode ser expressa em termos de uma fórmula fechada. Nesse sentido, para analisar o comportamento dinâmico do sistema de interesse se faz necessário o uso de técnicas de integração numérica [39, 40].

Dependendo do modelo analisado, a escolha do integrador numérico é de suma importância. Cada método pode ser melhor ou pior nos sentidos de precisão, estabilidade ou custo computacional. O método de Runge-Kutta corresponde a um bom compromisso entre estas três, sendo o integrador numérico multipropósito mais utilizado nos pacotes computacionais para análise de sistemas dinâmicos. O integrador padrão do software MATLAB, implementado na rotina `ode45`, utiliza uma variante (RK45) deste método, com passo de tempo variável, avaliação de quarta ordem e estimação de erro de quinta ordem [41, 42].

A modelagem computacional inclui o processo de discretização das equações do sistema não linear que descreve a dinâmica do modelo, incorporação dos parâmetros e condições iniciais dentro da formulação e a integração numérica do sistema através de uma equação de recorrência.

Sendo mais detalhista, o processo de solução numérica do problema de valor inicial (PVI) que descreve a dinâmica não linear do Zika vírus começa com a discretização do domínio, isto é, com a conversão do intervalo de tempo contínuo de análise $[a, b]$ para um conjunto discreto de pontos $\{t_1, t_2, \dots, t_n\}$, com $t_1 = a$ e $t_n = b$, conhecido como malha temporal. Apesar do método numérico adotar passo de integração variável em sua estimação, é de interesse do autor estudar a dependência da solução à escolha do passo para a malha temporal. Para isso, será utilizado um passo de tempo constante, gerando uma malha uniforme.

Em seguida, são inseridos os parâmetros e condições iniciais tornando o PVI totalmente determinado e permitindo a integração numérica dele nos pontos da malha discreta.

O modelo computacional descrito nas seções 4.1 até esta foi implementado em um código MATLAB. A implementação é bem eficiente nos sentidos de tempo de processamento e memória utilizada. Os códigos usados podem ser encontradas no Apêndice 2 e um fluxograma representando o programa é apresentado na Figura 2.

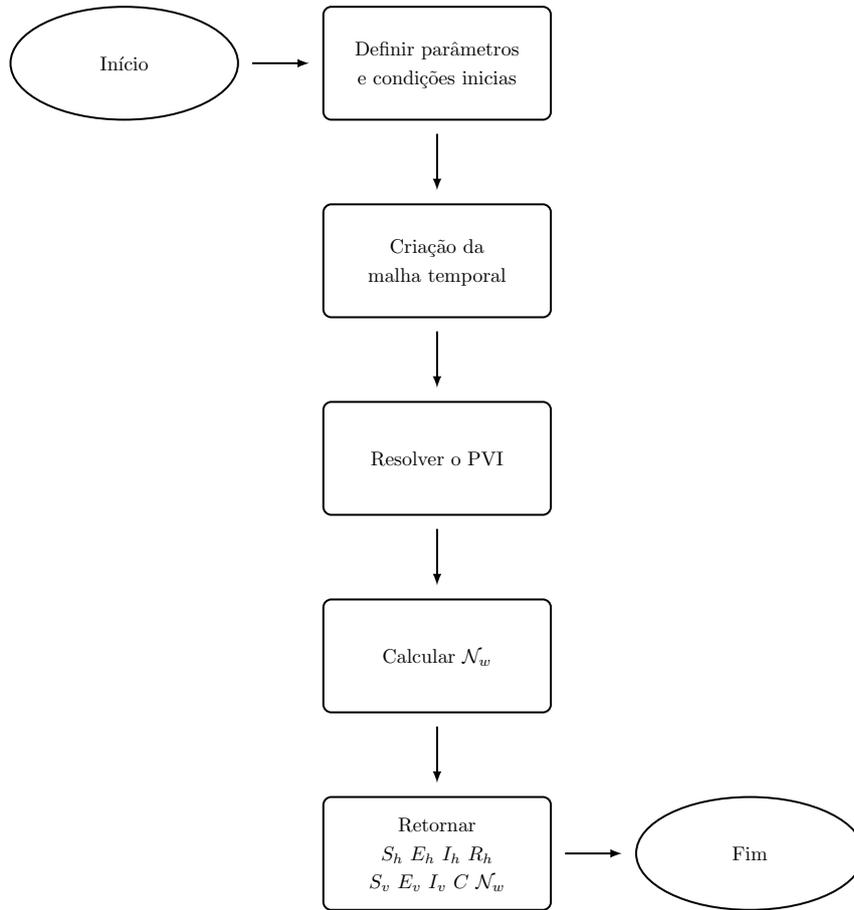


Figura 2: Fluxograma do programa que implementa o modelo computacional desenvolvido.

4.4 Fundamentação teórica do modelo

Todos os resultados apresentados neste trabalho serão obtidos via integração numérica. Para garantir a consistência desses resultados, se faz necessário demonstrar que o sistema dinâmico (8) satisfaz as condições de existência, unicidade e estabilidade da solução nos intervalos de tempo analisados. Para isso, serão utilizados alguns teoremas clássicos da literatura de equações diferenciais. Nenhum destes teoremas será demonstrado, pois isto está fora do escopo do trabalho. Maiores detalhes podem ser encontrados em [43, 44, 45, 46].

Teorema 1 (*Teorema de Existência e Unicidade*) *Considere um problema de valor inicial da forma (8). Suponha que $f \in C^1(U, \mathbb{R}^n)$. Se $(p, x_0) \in U$, o PVI admite uma solução passando por (p, x_0) e ela é única.*

Já que U é um conjunto definido apenas por desigualdades estritas, ele é aberto. Note que f é de natureza polinomial em x e p . Sendo assim, desde que $N \neq 0$, a função é de classe C^1 .

Como $f \in C^1(U, \mathbb{R}^8)$, o Teorema 1 garante que o PVI (8), admite uma única solução passando por $(p, x_0) \in U$. Suplementarmente, a solução é estável no sentido de depender continuamente dos parâmetros e condições iniciais. Assuma que $x(t)$ é a solução em questão. A estabilidade segue dos Teoremas 2 e 3.

Teorema 2 (*Dependência contínua das condições iniciais*) *Seja φ o fluxo do sistema $\dot{x}(t) = f(p, x(t))$, com f de classe C^1 . Então φ é uma função contínua de x .*

Teorema 3 (*Dependência contínua dos parâmetros*) Seja $\dot{x}(t) = f(p, x(t))$, o sistema de equações diferenciais para o qual f é continuamente diferenciável em x e p . Então o fluxo do sistema depende continuamente de p .

Por fim, resta analisar em que intervalo I de tempo a solução está definida. Como o sistema dinâmico é autônomo, assuma que $x(t)$ existe no intervalo maximal $\mathcal{I} = [0, \tau)$. É desejado que $\mathcal{I} = [0, +\infty)$, pois assim a solução pode ser estudada em qualquer intervalo positivo.

Teorema 4 Seja U um aberto de \mathbb{R}^n contendo x_0 . Suponha que $f \in C^1(U, \mathbb{R}^n)$ e $[0, \beta)$ é o intervalo maximal da solução $x(t)$ de um PVI nos moldes do PVI (8). Assuma que existe um conjunto compacto $K \subset U$ tal que

$$\{y \in \mathbb{R}^n \mid y = x(t) \text{ para algum } t \in [0, \beta)\} \subset K. \quad (9)$$

Então, o problema de valor inicial tem sua solução $x(t)$ definida no intervalo maximal $[0, +\infty)$.

Considere o compacto $K \subset U$ dado por

$$K = \{x \in \mathbb{R}^8 \mid S_h + E_h + I_h + R_h = N \text{ e } S_v + E_v + I_v = 1\} \quad (10)$$

e as funções

$$\begin{aligned} H(t) &= \frac{dS_h}{dt}(t) + \frac{dE_h}{dt}(t) + \frac{dI_h}{dt}(t) + \frac{dR_h}{dt}(t) = 0, \\ V(t) &= \frac{dS_v}{dt}(t) + \frac{dE_v}{dt}(t) + \frac{dI_v}{dt}(t) = \delta(1 - (S_v(t) + E_v(t) + I_v(t))). \end{aligned} \quad (11)$$

Por construção, já que cada uma das coordenadas de $x(t)$ é diferenciável, H e V são diferenciáveis, com

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt}(t) &= 0, \\ \frac{dV}{dt}(t) &= -\delta(1 - (S_v(t) + E_v(t) + I_v(t))). \end{aligned} \quad (12)$$

Portanto, uma vez que $x_0 \in K$, as equações acima se anulam em todo t . Isto implica que as funções H e V são contantes no tempo. Mas como $x_0 \in K$, $H(t) \equiv N$ e $V \equiv 1$. Sendo assim, se $x_0 \in K$,

$$\{x(t) \in \mathbb{R}^8 \mid t \in [0, \beta)\} \subset K. \quad (13)$$

Assim sendo, o Teorema 4 designa que $x(t)$ está definida no intervalo maximal $I = [0, \infty)$.

5 Calibração do Modelo: Um Problema Inverso

Com as análises teóricas apresentadas na seção 4, tem-se o suporte teórico desejado para se observar as séries temporais relativas à variável de estado do sistema, dentre outros resultados numéricos. Como o método numérico (RK45) é bem robusto, considera-se que ele é bem comportado para o sistema dinâmico apresentado na seção 4. Já a validação do modelo computacional se faz necessária. Esta seção se propõe então a descrever os problemas direto e inverso associados ao PVI descrito anteriormente para, em seguida, descrever o método numérico usado para realizar a calibração do modelo.

5.1 Problema direto

A avaliação da resposta do sistema é o problema direto associado ao modelo apresentado na seção 4.1. A Eq. (3) fornece um observável escalar de interesse, usado para avaliar a qualidade das previsões numéricas quando comparadas com os dados reais do surto de 2016, disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil (Apêndice 1). Os referidos dados consistem no número de casos prováveis de pessoas infectadas por SE, registrados por postos sanitários e instituições de saúde em todo o país quando os sintomas comuns da febre de Zika foram exibidos por um indivíduo. Esse registro é feito por meio das fichas apresentadas no Apêndice 1. De acordo com a hipótese de que um indivíduo só exibe sintomas quando dentro do compartimento $I_h(t)$, a variável $C(t)$ modela esses dados acumulados discretos em um sentido contínuo e \mathcal{N}_w fornece um conjunto correspondente de novos casos por SE. As séries temporais $C(t)$ também são observadas como um critério de boa montagem, pois é um indicador do impacto geral da epidemia e porque um resultado \mathcal{N}_w razoável não implica necessariamente um número cumulativo aceitável de indivíduos infecciosos para todos os instantes de tempo em comparação com os dados. Em outras palavras, como os valores de \mathcal{N}_w provém de abstrações discretas, estes podem ser compatíveis aos dados semanais mesmo que os valores para $C(t)$ em cada semana não sejam. Contudo, como para cada conjunto de parâmetros e condições iniciais a solução é única, o problema direto é bem posto no sentido de Hadamard [47, 48, 49].

5.2 Problema inverso

O problema direto descrito na seção anterior consiste em fornecer condições iniciais e um conjunto de parâmetros, representados pelo par $\rho = (x_0, p)$, e calcular por meio da integração numérica a resposta $x(t)$ do modelo a partir da qual um observável escalar $\phi(\rho, t)$ é obtido [47, 49, 50].

O problema de calibração do modelo procura encontrar um conjunto de parâmetros que torna a resposta do modelo tão próxima quanto possível das observações empíricas (dados de referência), já que, devido aos erros na concepção do modelo e aquisição de dados de referência, é (praticamente) impossível que o mapa dianteiro reproduza as observações do surto.

O ajuste matemático para este caso considera o vetor de parâmetros ρ definido no espaço de parâmetros $E = \mathbb{R}^{12}$, uma vez que aqui ρ compreende todos os parâmetros e CI do sistema do PVI (8), exceto N, R_{hi} e C_i , que são mantidos fixos em seus valores nominais. Para fins de comparação entre observações e previsões, um conjunto discreto com M instantes de tempo é considerado, de modo que as observações e predições escalares sejam, respectivamente, agrupadas em $y = (y_1, y_2, \dots, y_M)$ e $\phi(\rho) = (\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_M)$, ambos definidos no espaço de dados $F = \mathbb{R}^M$. Note que o mapa direto $\phi : E \rightarrow F$ associa a cada vetor de parâmetro ρ um vetor observável $\phi(\rho)$, onde o componente representa o número de novos casos em cada semana do ano, ou seja, $\phi_w = N_w$. Na prática, o vetor dos parâmetros é restrito a estar no conjunto convexo de valores admissíveis $C = \{\rho \in E \mid lb \leq \rho \leq ub\}$, com lb e ub sendo os vetores de limitação inferior e superior, respectivamente.

Em termos formais, dado um vetor de observações $y \in F$ e um vetor de predição $\phi(\rho) \in F$ m M observações escalares $y_i, i = 1, \dots, M$, a calibração visa encontrar o vetor ρ^* de tal modo que

$$\rho^* = \arg \min_{\rho \in C} J(\rho), \quad (14)$$

para a função de desajuste

$$J(\rho) = \|y - \phi(\rho)\|^2 = \left\{ \sum_{m=1}^M |y_m - \phi_m(\rho)|^2 \right\}. \quad (15)$$

Este é o problema inverso associado ao modelo epidemiológico. Em geral, esse tipo de problema é extremamente não-linear, com nenhuma ou baixa regularidade, soluções múltiplas (ou mesmo nenhuma), sendo muito mais complicado de atacar em comparação com o problema direto [51, 52]. Uma representação esquemática dos problemas direto e inverso associado ao modelo epidemiológico é mostrada na Figura 3.

Esse problema inverso tenta estimar um número finito de parâmetros em um espaço de dimensão finita, sendo definido em termos de uma função de desajuste não-linear típica. Portanto, o Teorema 4.5.1 de [53] pode ser invocado para garantir que problema inverso é bem posto (existência, unicidade, unimodalidade e estabilidade).

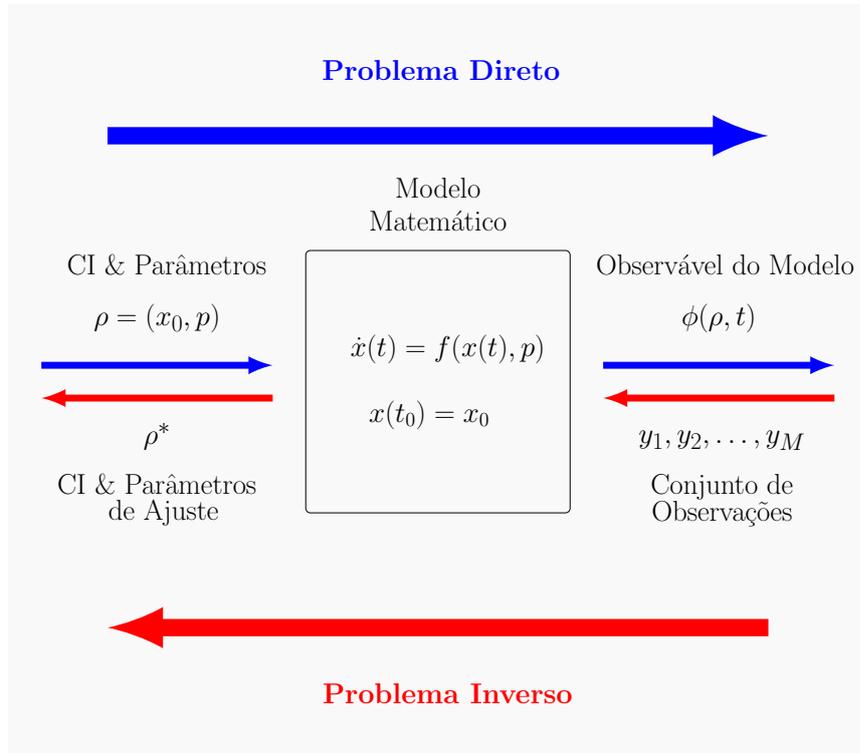


Figura 3: Representação esquemática dos problemas direto e inverso associado ao modelo epidemiológico.

O método *Trust-Region-Reflective* (TTR) empregado aqui aproxima uma solução para o problema inverso. Conduzindo ρ por um limite inferior e superior, ou seja, $lb \leq \rho \leq ub$, a ideia principal do método é minimizar uma função mais simples ψ que reflete o comportamento de $J(\rho)$ em uma vizinhança (região de confiança) em torno de ρ . A função mais simples é definida como dependente do passo de teste s , caracterizando o subproblema *Trust-Region* [54] e sua computação é otimizada restringindo o subproblema a um subespaço bidimensional. O subespaço é linear expandido por um múltiplo do gradiente g e (no caso delimitado) um vetor obtido em um passo de Newton modificado em escala, usado para a condição de convergência $D(\rho) - 2g(\rho) = 0$, onde D é uma matriz diagonal que depende de ρ , g , lb e ub [55]. Finalmente, o passo de teste é encontrado através do subproblema

$$s = \arg \min_s \left\{ \frac{1}{2} g^T s + s^T B s \mid \|D s\| \leq \Delta \right\}, \quad (16)$$

onde Δ é um escalar associado ao tamanho da região de confiança; B é uma matriz envolvendo D , uma matriz jacobiana (também dependente de ρ , g , lb e ub) e uma aproximação da matriz Hessiana [55]. A forma quadrática na Eq. (16) tem solução bem posta [54] e se $J(\rho + s) < J(\rho)$, então ρ é atualizado para $\rho + s$ e o processo itera, caso contrário Δ é reduzido. Além disso, um passo de reflexão também ocorre se um determinado passo cruza um limite: o passo refletido é equivalente ao passo original, exceto na dimensão de intersecção, onde assume o valor oposto após a reflexão. O ρ adotado compreende todos os parâmetros do sistema da Eq. (1) e CI, exceto N , R_{h0} e C_0 , que foram mantidos fixos em seus valores nominais, pois num certo sentido eles já estão fitados; $\phi(\rho, t)$ é a resposta \mathcal{N}_w do sistema e as M observações escalares representam os dados. O algoritmo TRR também requer um chute inicial para cada parâmetro, identificado na seção 6.4 como “entrada do TRR”. Os critérios de parada são a norma do passo e a mudança no valor da função objetivo, com uma tolerância de 10^{-7} .

6 Experimentação Computacional

Essa seção reúne e discute os principais resultados obtidos durante o projeto de iniciação científica aqui relatado.

6.1 Malha temporal e tolerâncias

A acurácia da resposta do modelo é determinada pelo refinamento da malha temporal e das tolerâncias para o RK45. Antes de gerar mais resultados, é necessário descobrir quais os valores mais adequados para tais “parâmetros de controle”, além de como e o quanto eles afetam a resposta. A busca é sempre por manter um equilíbrio entre precisão e velocidade de processamento. Os testes mostraram que esse modelo é bem simples, pois em todos os testes discutidos nesta seção o tempo decorrido entre o início e o fim do código foi de poucos segundos.

Em geral, a experiência mostra que quanto mais refinada é a malha, mais precisa é a resposta e mais lenta é a conclusão da execução do código. O presente caso não é um ponto fora dessa estatística. A queda de precisão começa a ser relevante quando o passo de tempo é considerado maior que um, havendo uma perda na suavidade da resposta. Na Figura 4 é feita uma comparação entre duas curvas de humanos infecciosos mostrando o reflexo dessa perda. Note que ocorrem perdas justo na região de maior importância, o pico. Em contrapartida, o aumento do tempo necessário não foi tão expressiva. Detalhes podem ser encontrados na Tabela 1.

Tabela 1: Influência do refinamento da malha temporal no tempo do código.

passo de tempo (dia)	tempo do código (seg)
0,01	5,44
0,1	5,14
1	4,73
7	4,71

A Tabela 2 traz um comparativo no tempo de processamento em comparação com as tolerâncias adotadas, usando o passo de tempo de um dia. Altas variações nas tolerâncias não geraram grande efeito no sentido temporal e a perda na qualidade dos resultados é desprezível dentro dos objetivos desse texto. Com o intuito de evitar um possível viés

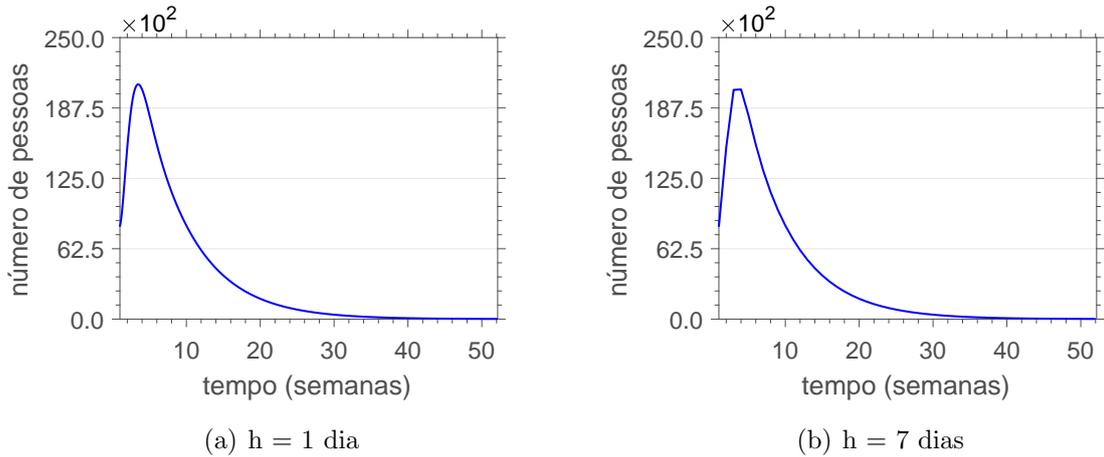


Figura 4: Comparação entre curvas de humanos infecciosos geradas com diferentes passos de tempo.

da escolha do passo, esse experimento foi repetido variando esse parâmetro. Apesar das modificações geradas pelo refinamento, o efeito observado foi o mesmo.

Baseado nos estudos dessa seção, optou-se por usar um passo de integração de um dia e os valores de 10^{-6} e 10^{-9} , respectivamente, para os erros relativo e absoluto do RK45 na geração dos próximos resultados.

Tabela 2: Influência das tolerâncias dos erros no tempo do código.

RelTol	AbsTol	tempo do código (seg)
10^{-6}	10^{-9}	4,73
10^{-9}	10^{-12}	4,83
10^{-21}	10^{-24}	5,38

6.2 Integração direta e uma tentativa de validação

A integração numérica requer uma definição adequada do sistema dinâmico subjacente ao modelo de epidemia SEIR-SEI por meio da indicação dos valores de suas variáveis no momento inicial da análise, estabelecido como a primeira SE de 2016. Os indivíduos remanescentes em ambas as populações são considerados susceptíveis em primeiro lugar, o que significa que $S_{h0} = N - E_{h0} - I_{h0} - R_{h0}$ e $S_{v0} = 1 - E_{v0} - I_{v0}$. Os valores iniciais para os grupos expostos e infecciosos são assumidos como iguais, $E_{h0} = I_{h0}$ e $E_{v0} = I_{v0}$. Da mesma forma, o número de seres humanos infecciosos no tempo inicial deve ser $I_{h0} = C_0$, dada a sua definição. O valor de C_0 é tomado como o número de casos prováveis de Zika no Brasil na primeira SE de 2016 (Anexo 1), 8.201 indivíduos, e o grupo recuperado é assumido igual ao número suspeito de infectados em 2015, de acordo com os dados disponíveis [16], $R_{h0} = 29.639$ indivíduos. Quanto à proporção de vetores infecciosos na primeira semana, para evitar a falta de dados para esta condição inicial (CI), as estimativas foram testadas até que as séries temporais resultantes de \mathcal{N}_w apresentaram valores razoáveis em relação aos dados reais. Ficou claro que a resposta do sistema é muito sensível a I_{v0} , pois são necessárias pequenas variações em seu valor para obter resultados viáveis. No processo de escolha de seu valor, a correspondência do pico de \mathcal{N}_w para a amplitude da infecção também é uma prioridade, pois esta é a principal

região de interesse para avaliação do surto. O valor nominal de I_{v0} que exibiu curvas viáveis de \mathcal{N}_w foi por volta de $2,2 \times 10^{-4}$. A Figura 5 apresenta a resposta do modelo SEIR-SEI para o conjunto nominal de parâmetros fornecido na seção 4.1.3, em conjunto com as CI acima, em um domínio temporal da semana epidemiológica consistindo de uma a cinquenta e duas semanas (7 a 365 dias), em comparação com os dados do surto (pontos vermelhos).

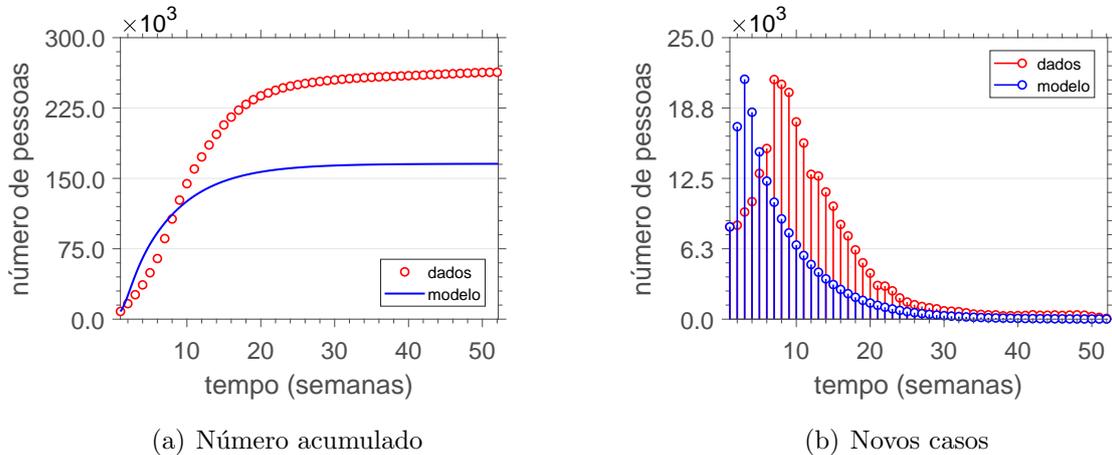


Figura 5: Dados do surto (vermelho) e resposta do modelo usando os parâmetros nominais (azul).

A forma geral das curvas na Figura 5 fornece informações qualitativas sobre a evolução da infecção, mesmo que as previsões retratadas não sejam quantitativamente realistas. Este padrão comum, com incompatibilidade numérica, sugere que a resposta do modelo pode diferir dos dados reais devido ao uso de valores inadequados para os parâmetros ou hipóteses de CI incorretas. A busca de parâmetros e valores de condição inicial que tornam as simulações adequadas aos dados observados define o problema de calibração do modelo (ou identificação do sistema).

6.3 Análise de sensibilidade

O sistema dinâmico explorado tem sete parâmetros. Compreender a influência de cada um deles para a resposta do modelo e, principalmente, para o número de novas infecções tem grande utilidade na elaboração de políticas de controle durante um surto. Sendo assim, foi realizado um conjunto de testes de sensibilidade onde em cada caso se variou percentualmente o valor de um dos parâmetros do modelo para observar a influência do mesmo para a resposta. Os outros parâmetros, são mantidos em seus valores nominais assim como as CI. Esse estudo não foi realizado com a constante N , pois os resultados seriam irrealistas já que as CI são mantidas constantes. Os diferentes valores utilizados no estudo foram obtidos calculando os percentuais 85, 90, 95, 105 e 110% em cima do parâmetro do estudo.

Começando pela constante α_h , os testes indicam que ele afeta pouco a resposta do modelo. A importância dele para estar mais atrelada à magnitude das curvas de humanos expostos e infecciosos. Portanto, pode ser usado para obter-se o valor máximo de novos casos apresentado nos dados sem afetar muito significativamente o restante das curvas de resposta. Por esse motivo, esse parâmetro é muito importante. Além disso, a forma como α_h afeta as curvas de E_h e I_h é oposta. Conforme é maior, reduz a amplitude da curva

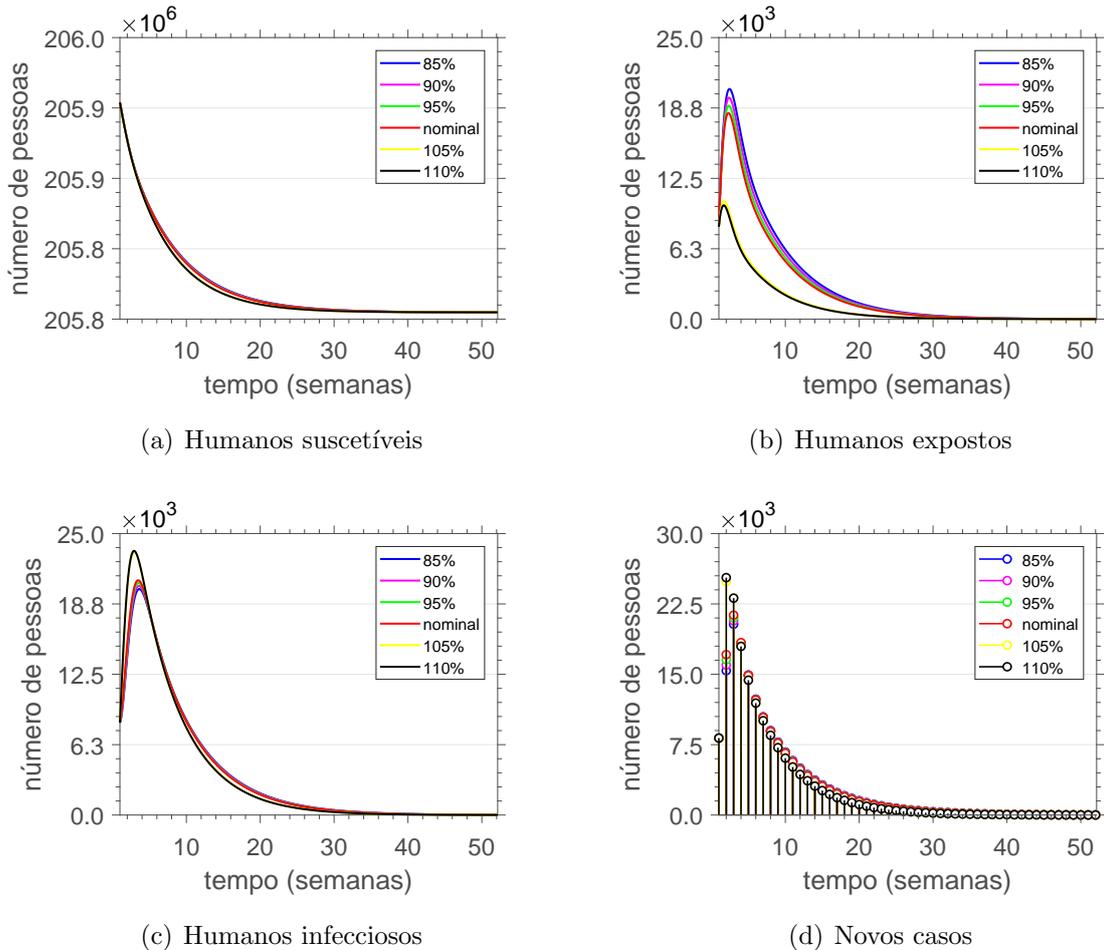


Figura 6: Múltiplas respostas de $S_h(t)$ (a), $E_h(t)$ (b), $I_h(t)$ (c) e \mathcal{N}_w (d) por SE usando os parâmetros e CI nominais, enquanto se varia o valor de α_h . Os valores da legenda correspondem a que percentual do parâmetro foi empregado.

de expostos, enquanto aumenta a de infecciosos e vice versa. Isso tem bastante sentido em vista de como o parâmetro se apresenta nas equações do sistema. Para demonstrar os efeitos descritos neste parágrafo, a Figura 6 traz as curvas de resposta de S_h , E_h , I_h e \mathcal{N}_w , onde pode-se observar que as curvas de humanos suscetíveis são praticamente sobrepostas, com pequenas diferenças entre as semanas 8 e 20. Nas curvas de novos casos percebe-se uma ligeira mudança quantitativa, com as maiores ocorrendo nos primeiros dois meses. Nas curvas dos outros dois grupos citados, observa-se uma variação nos valores próximos do máximo, além do fenômeno inverso já descrito. Adicionalmente, é importante dizer que os fenômenos descritos neste parágrafo neste parágrafo ocorre de forma mais acentuada quando se muda do valor nominal de α_h para os valores maiores.

Os períodos de incubação, intrínseca e extrínseca, tem interpretação parecida no sistema físico. Dessa forma, se imagina que α_v demonstre um comportamento parecido as curvas de vetores expostos e infecciosos, assim como nas demais. Por mais que não pareça, isso de fato ocorre. Entretanto, as consequências no valor desse parâmetro é mais evidente. Dessa maneira, enquanto os valores de α_v permanecerem na região de 85-100% do valor nominal, a resposta varia pouco. A maior preocupação então seria com os valores entre o nominal e 105% dele. Além disso, a Figura 7 mostra exemplos desse processo. Também se percebe o efeito de proporção direta e inversa que foi observado com α_h . Além disso, E_v e I_v apresentam pequenas mudanças qualitativas para os valores acima do nominal.

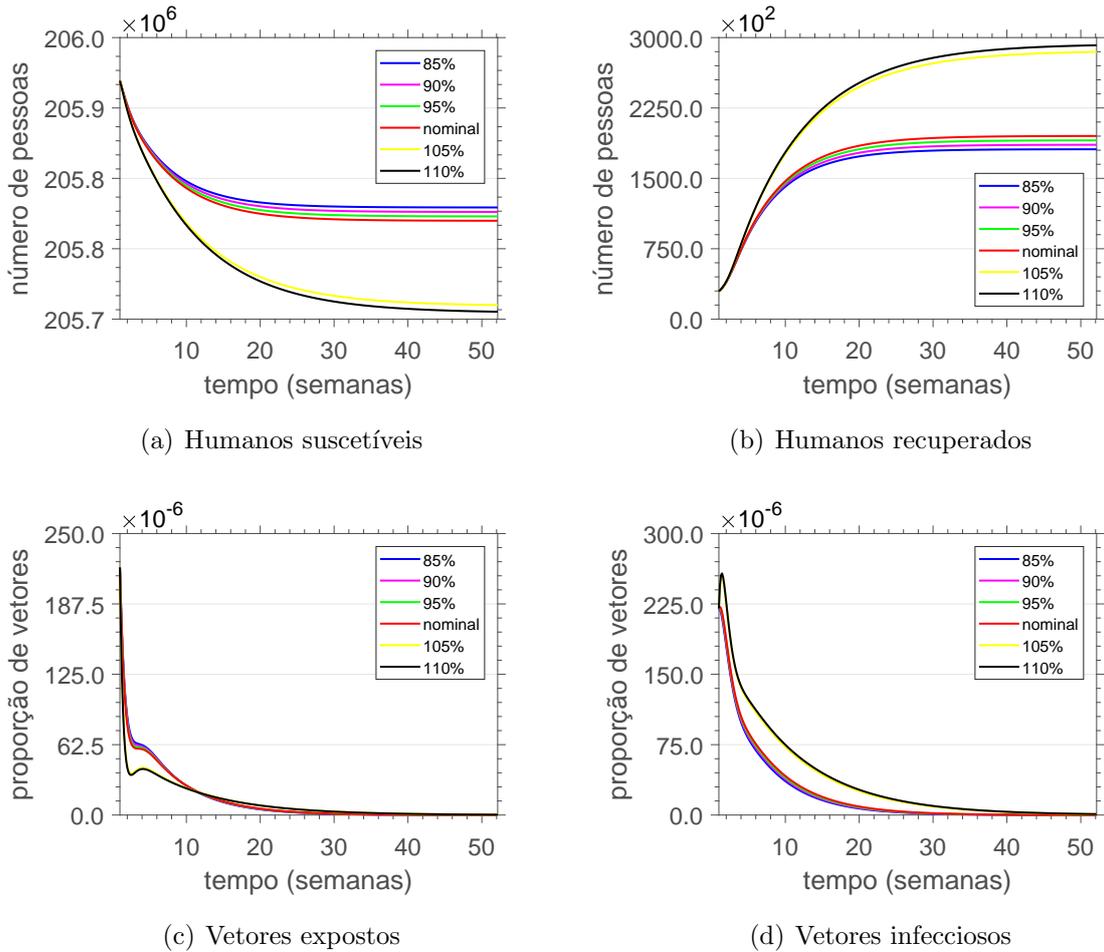
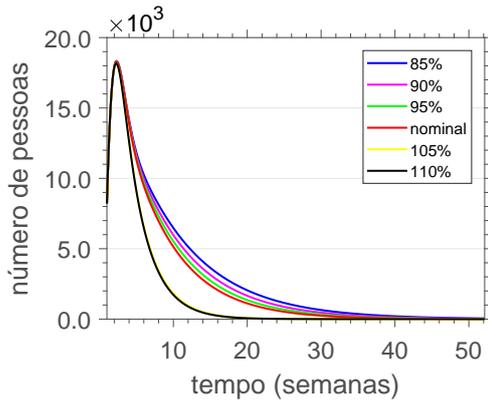


Figura 7: Múltiplas respostas de $S_h(t)$ (a), $R_h(t)$ (b), $E_v(t)$ (c) e $I_v(t)$ (d) por SE usando os parâmetros e CI nominais, enquanto se varia o valor de α_v . Os valores da legenda correspondem a que percentual do parâmetro foi empregado.

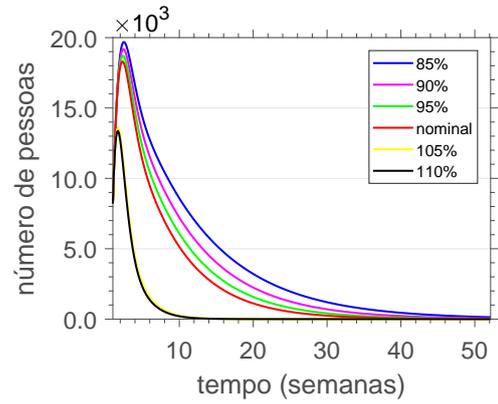
Isso pode indicar que existe uma região de bifurcação entre o valor nominal de α_v e os valores acima dele. Isso provavelmente também ocorre com α_h . Então, com valores acima ou abaixo dos críticos, haveria uma diferença no comportamento da resposta.

Os parâmetros γ e δ parecem gerar os mesmos efeitos já detalhados nos parágrafos anteriores, porém em maior intensidade. Outra distinção está na curva de E_h . Esta, em particular, parece conservar o seu máximo em relação às mudanças na proporção de infecção enquanto que para variações da taxa de mortalidade do mosquito o valor máximo da curva varia de maneira inversamente proporcional. Esse fenômeno pode ser interessante de ser observado, sendo trazido na Figura 8.

Por fim, restam as duas taxas de transmissão. Estas duas acarretam enorme sensibilidade ao modelo. Dentro das variações estudadas, se observou mudanças qualitativas no comportamento de todos os grupos, inclusive no número de novos casos. Isto é particularmente preocupante porque, mesmo que os outros parâmetros fossem adequados para ajustar quantitativamente a resposta aos dados, uma variação na direção errada das taxas de transmissão tornaria o modelo incapaz de ser representativo. Nesse sentido, essas taxas são as mais importantes dentro da discussão de incertezas, pois uma ligeira variação, dependendo do caso, gera um comportamento totalmente diferente do real. Além disso, essas mudanças de comportamento ocorridas em todas as curvas de resposta ao se modificar um dos β s são parecidas com as geradas pelo outro. Com o intuito de tornar esses



(a) Humanos expostos com γ variando



(b) Humanos expostos com δ variando

Figura 8: Múltiplas respostas de $E_h(t)$ por SE usando os parâmetros e CI nominais, enquanto se varia o valor de γ (esquerda) e δ (direita). Os valores da legenda correspondem a que percentual do parâmetro foi empregado.

comentários mais claros são dados abaixo dois conjuntos de figuras. Na Figura 9 estão as respostas de S_h , R_h , I_v e C . A curva de S_h também está presente na Figura 10 que inclui as curvas de E_v , S_v e N_w .

6.4 Ajuste não-linear e calibração do modelo

A Figura 11 apresenta o melhor resultado para o problema de ajuste da resposta \mathcal{N}_w do sistema usando os parâmetros nominais e CI das seções 4.1.3 e 6.2 como suposições iniciais para o algoritmo TRR. Os limites superior e inferior utilizados para os parâmetros foram compatíveis com os intervalos sugeridos na literatura e são apresentados na Tabela 3, juntamente com os parâmetros e os valores de CI resultantes da calibração (“saída do TRR”). O limite superior para δ foi assumido maior do que o limite inferior para α_v para manter a consistência com a interpretação do modelo.

Tabela 3: Configuração do TRR para a Figura 11 da resposta calibrada. Os valores referentes aos parâmetros estão em dias⁻¹, CI humanas são expressas em indivíduos, e quantidades de vetores em proporção.

ρ	entrada do TRR	lb	ub	saída do TRR	referências
β_h	1/11, 3	1/16, 3	1/8	1/16, 3	[24]
α_h	1/5, 9	1/12	1/3	1/12	[29, 24, 30, 28, 14, 31]
γ	1/7, 9	1/8, 8	1/3	1/8, 8	[24, 23, 31]
β_v	1/8, 6	1/11, 6	1/6, 2	1/11, 6	[24]
α_v	1/9, 1	1/10	1/5	1/10	[27, 24, 26]
δ	1/11	1/21	1/11	1/16, 86	[33, 35, 34, 31]
S_h^i	205.953.959	$0,9 \times N$	N	205.700.000	_____
E_h^i	8.201	0	N	15.089	_____
I_h^i	8.201	0	N	253.360	_____
S_v^i	0,99956	0,99	0,999	0,99	_____
E_v^i	$2,2 \times 10^{-4}$	0	1	0	_____
I_v^i	$2,2 \times 10^{-4}$	0	1	0	_____

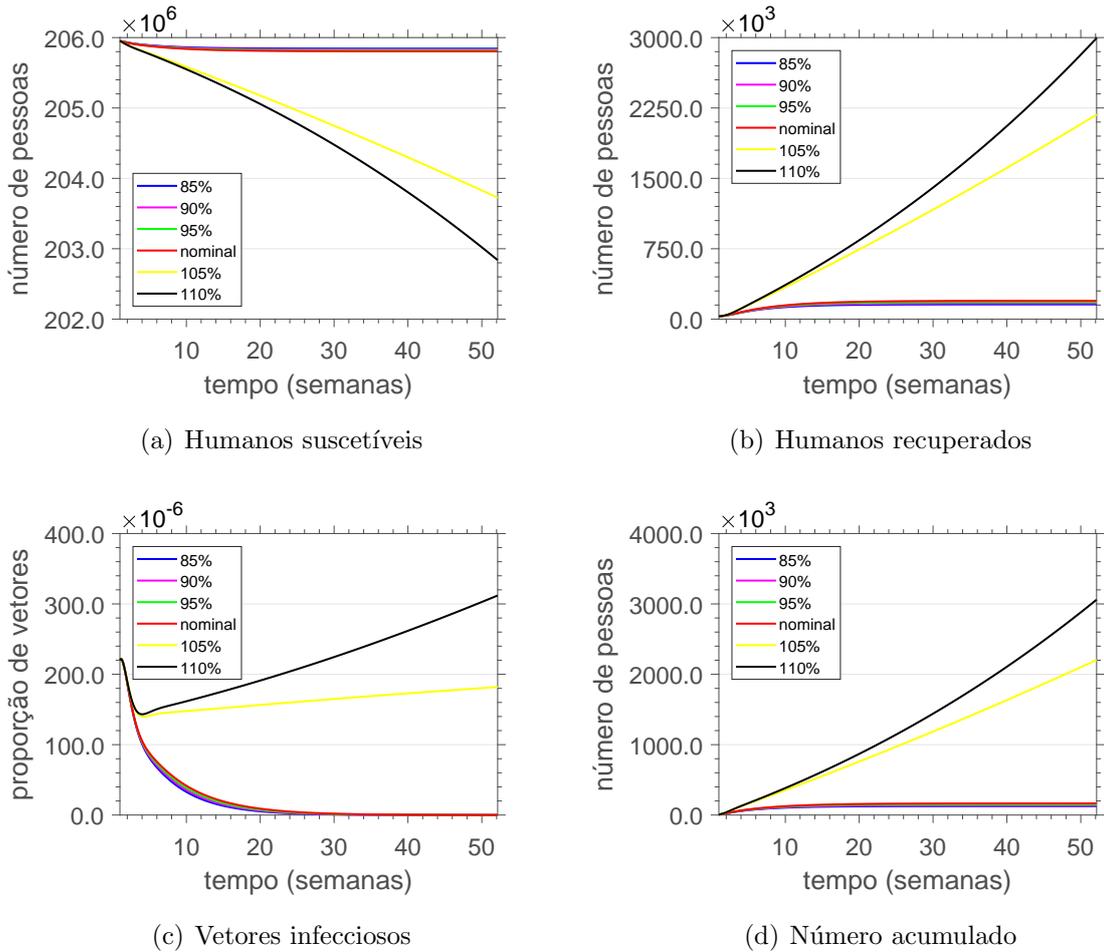


Figura 9: Múltiplas respostas de S_h (a), R_h (b), I_v (c) e C (d) por SE usando os parâmetros e CI nominais, enquanto se varia o valor de β_h . Os valores da legenda correspondem a que percentual do parâmetro foi empregado.

Os mínimos para S_{h0} e S_{v0} foram ajustados para 90% da população total de humanos e 0,99, respectivamente, para estabelecer um grande número de indivíduos suscetíveis como é esperado para o início de um surto. Além disso, o lb e up (0,999) para S_{v0} foram motivados ao perceber como as variações em S_{v0} e E_{v0} abaixo de 10^{-3} já trazem mudanças significativas na resposta do sistema. A falta de dados disponíveis para os grupos expostos e infecciosos no início da epidemia foi contornada ao nomear seus valores mínimos e máximos possíveis como lb e up, ou seja, E_{v0} e I_{v0} , estavam restritos entre zero e um, enquanto E_{h0} e I_{h0} , estavam limitados por zero e N . Para garantir as hipóteses sobre populações constantes, duas condições adicionais foram definidas para os valores admissíveis como solução do problema de minimização dado na Eq. (14): $\sum_h = S_{h0} + E_{h0} + I_{h0}$ e $\sum_v = S_{v0} + E_{v0} + I_{v0}$, configurados para totalizar $N - R_{h0}$ e 1, respectivamente.

Claramente, a Figura 11 é uma previsão razoável do surto: a forma geral da evolução da infecção é alcançada, todos os parâmetros estão dentro de possibilidades realistas, a curva $C(t)$ ultrapassa os dados em apenas 6.00%, o valor máximo de N_w difere, a partir dos dados empíricos máximos, em 7.87% e ocorre a apenas uma semana de diferença. Além disso, $\sum_h + R_{h0}$ são próximas das cotas exigidas pelas hipóteses do modelo. No entanto, levando em consideração a ordem de magnitude do primeiro ponto de dados ($C_0 = 8.201$) e a escala da infecção (263.099 casos prováveis até a 52ª SE), a saída do TRR para I_{h0} (253.360) é provavelmente muito alta. Por outro lado, não existe na literatura um

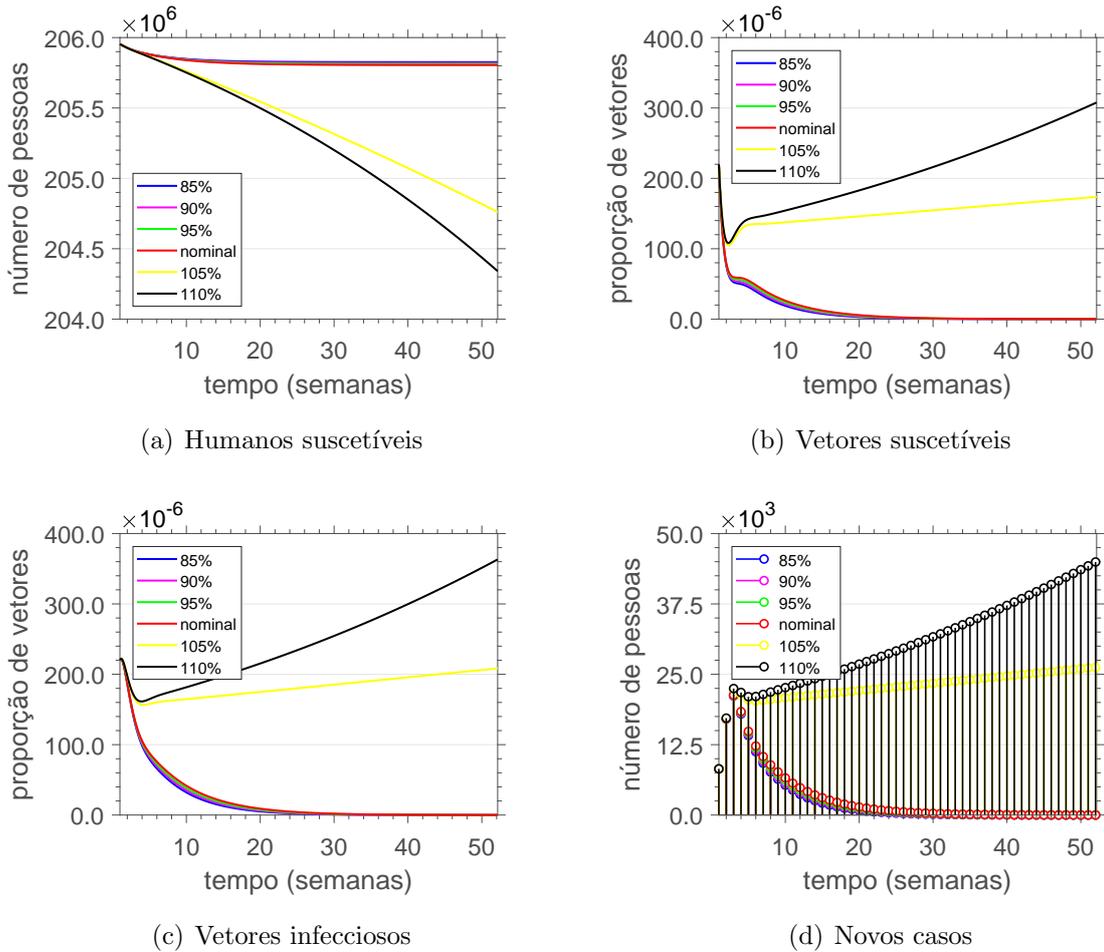


Figura 10: Múltiplas respostas de S_h (a), E_v (b), S_v (c) e N_w (d) por SE usando os parâmetros e CI nominais, enquanto se varia o valor de β_v . Os valores da legenda correspondem a que percentual do parâmetro foi empregado.

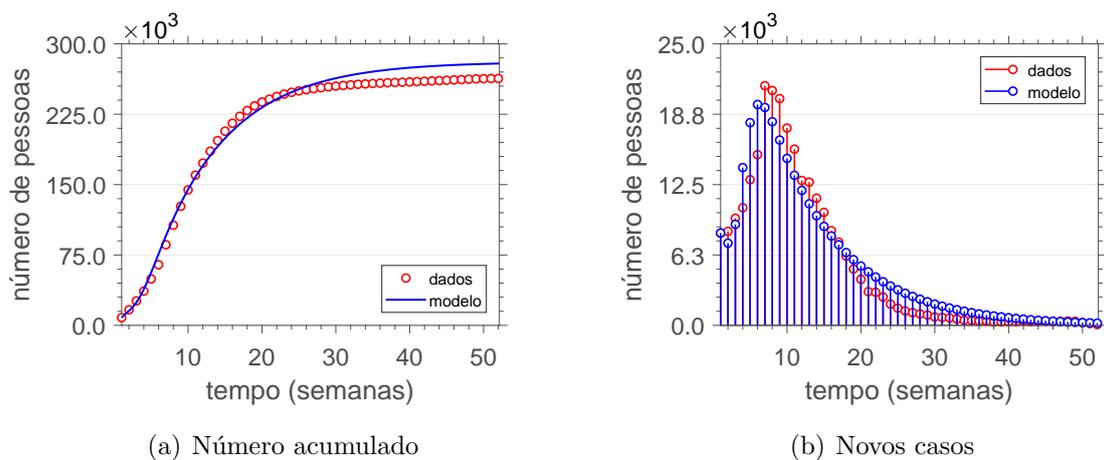


Figura 11: Dados do surto (vermelho) e resposta do modelo calibrado (azul) da Tabela 3.

valor de referência esta condição inicial no começo de 2016, tornando difícil de se precisar o que é um valor viável para I_{h0} .

A Figura 12 permite examinar o comportamento do sistema quando o valor I_{h0} é da

mesma ordem de C_0 , pela representação de outro resultado ao problema inverso obtido ao se modificar limite superior do número inicial de indivíduos infecciosos para 10.000. A mesma restrição foi feita sobre E_{h0} apenas para simplificar a análise. A Tabela 4 exhibe os parâmetros e CI resultantes.

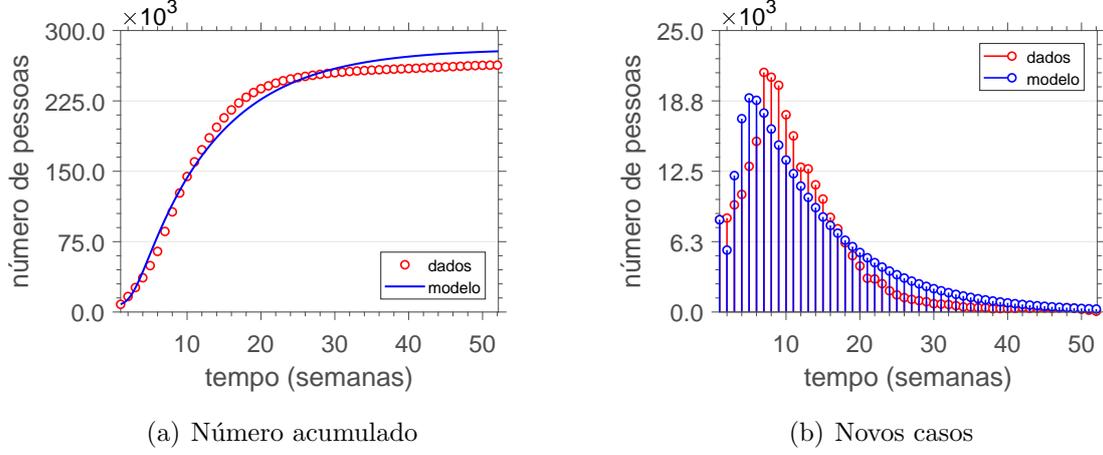


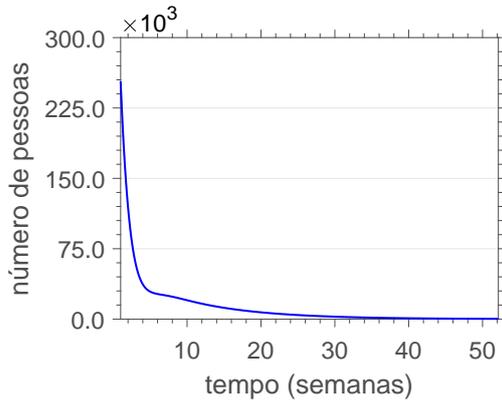
Figura 12: Dados do surto (vermelho) e resposta do modelo calibrado (azul) da Tabela 4.

A resposta do modelo para uma restrição de 10.000 para I_{h0} também apresenta previsões aceitáveis em relação às quantidades do surto, mesmo que seja menos preciso do que a Figura 11, em um critério de ajuste para \mathcal{N}_w . Para comparação, o pico de \mathcal{N}_w e a diferença máxima de dados aumentaram para 10,57%, com duas semanas de distância entre eles, enquanto o excesso na série temporal $C(t)$ realmente reduziu para 5,74%. Além disso, \sum_v atingiu 0,999, adequando-se melhor à hipótese.

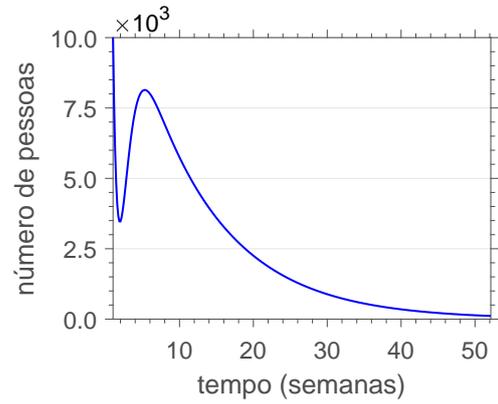
Tabela 4: Configuração do TRR para a Figura 12 da resposta calibrada. Os valores referentes aos parâmetros estão em dias⁻¹, CI humanas são expressas em indivíduos e as quantidades de vetores em proporção.

ρ	entrada do TRR	lb	ub	saída do TRR	referências
β_h	1/11, 3	1/16, 3	1/8	1/10, 40	[24]
α_h	1/5, 9	1/12	1/3	1/12	[29, 24, 30, 28, 14, 31]
γ	1/7, 9	1/8, 8	1/3	1/3	[24, 23, 31]
β_v	1/8, 6	1/11, 6	1/6, 2	1/7, 77	[24]
α_v	1/9, 1	1/10	1/5	1/10	[27, 24, 26]
δ	1/11	1/21	1/11	1/21	[33, 35, 34, 31]
S_h^i	205.953.959	$0.9 \times N$	N	205.953.534	————
E_h^i	8.201	0	10.000	6.827	————
I_h^i	8.201	0	10.000	10.000	————
S_v^i	0,9996	0.99	0,999	0,999	————
E_v^i	$2, 2 \times 10^{-4}$	0	1	$4, 14 \times 10^{-4}$	————
I_v^i	$2, 2 \times 10^{-4}$	0	1	0	————

A figura 13 retrata as respostas de I_h obtidas em cada processo de calibração. O sistema da Tabela 3 possui uma curva de I_h quase que monotonicamente decrescente, com exceção de um leve máximo local em torno da 6ª SE, enquanto o sistema da Tabela 4 apresenta um aumento significativo no número de indivíduos infecciosos ao mesmo tempo, o que corresponde às semanas antes do pico de infecção. Conforme afirmado, a falta



(a) Resposta de $I_h(t)$ da Tabela 3



(b) Resposta de $I_h(t)$ da Tabela 4

Figura 13: Comparação entre as respostas I_h geradas pelas Tabelas 3 (esquerda) e 4 (direita).

de dados empíricos para o número atual de infecciosos em cada SE torna impossível determinar qual é uma previsão quantitativamente razoável para os valores de I_h . Apesar da curva de dados não ser uma curva epidêmica, mas o resultado do agregamento de vários dados locais, ela tem o formato de uma curva epidêmica tradicional. Então, este trabalho pressupõe que um cenário mais plausível envolve uma série temporal de I_h mais parecida com uma curva epidêmica tradicional, cujo pico estaria localizado ao redor das semanas de infecção máxima. A Figura 13(a) indica um maior número de infecções antes de 2016, o que não parece sugerido pelos dados do surto brasileiro de casos prováveis de infecção por SE (Apêndice 1), quando comparados aos números disponíveis para 2015 [16]. Assim, com este critério qualitativo em mente, o sistema oriundo dos valores da Tabela 4 é selecionado para uma análise mais aprofundada sobre sua dependência de comportamento para a primeira condição I_{h0} . Com o intuito de conservar a consistência do modelo, os resíduos que diferem as somas humanas e de mosquitos dos seus valores teóricos respectivos serão acrescentados nas condições iniciais S_{h0} e S_{v0} , respectivamente. Estudos realizados pelo autor mostraram que variações dessa escala não afetam significativamente a resposta.

6.5 Investigação com o modelo calibrado

A Figura 14 exhibe as respostas $C(t)$, N_w e $I_h(t)$ por SE para vários I_h no sistema com parâmetros da Tabela 4. Para simplificar a análise, E_h é considerado igual a I_h em cada caso. As CI restantes são as mesmas da Tabela 4, com o ajuste dos resíduos nas condições de suscetíveis. O padrão geométrico de translação sugere, nesse caso, o aumento dessas duas CI no sistema aumenta continuamente as curvas $C(t)$ e N_w , eventualmente superando fortemente os dados, e reduzir as variações da curva $I_h(t)$ em torno de seu local máximo, conforme ela tende a ser monotônica decrescente. A Figura 14 permite uma melhor visão com relação ao dados do surto, analisando os vários cenários possíveis de evolução epidêmica em relação a diferentes valores para a CI da condição inicial de humanos infecciosos já que faltam informações empíricas. Claramente, a resposta do sistema em todos os casos é qualitativamente boa, conforme a simulação do surto (forma de $C(t)$ e N_w) e pode aproximar quantitativamente os valores de dados reais para alguns valores de I_h . As outras curvas desse conjunto de resultados são reunidas na Figura 15. Apesar de não permitirem tanta interpretação no sentido de validação, pode-se observar que elas manifestam o mesmo fenômeno observado nas anteriores, com o efeito sendo

inversamente proporcional nos casos de S_h e S_v .

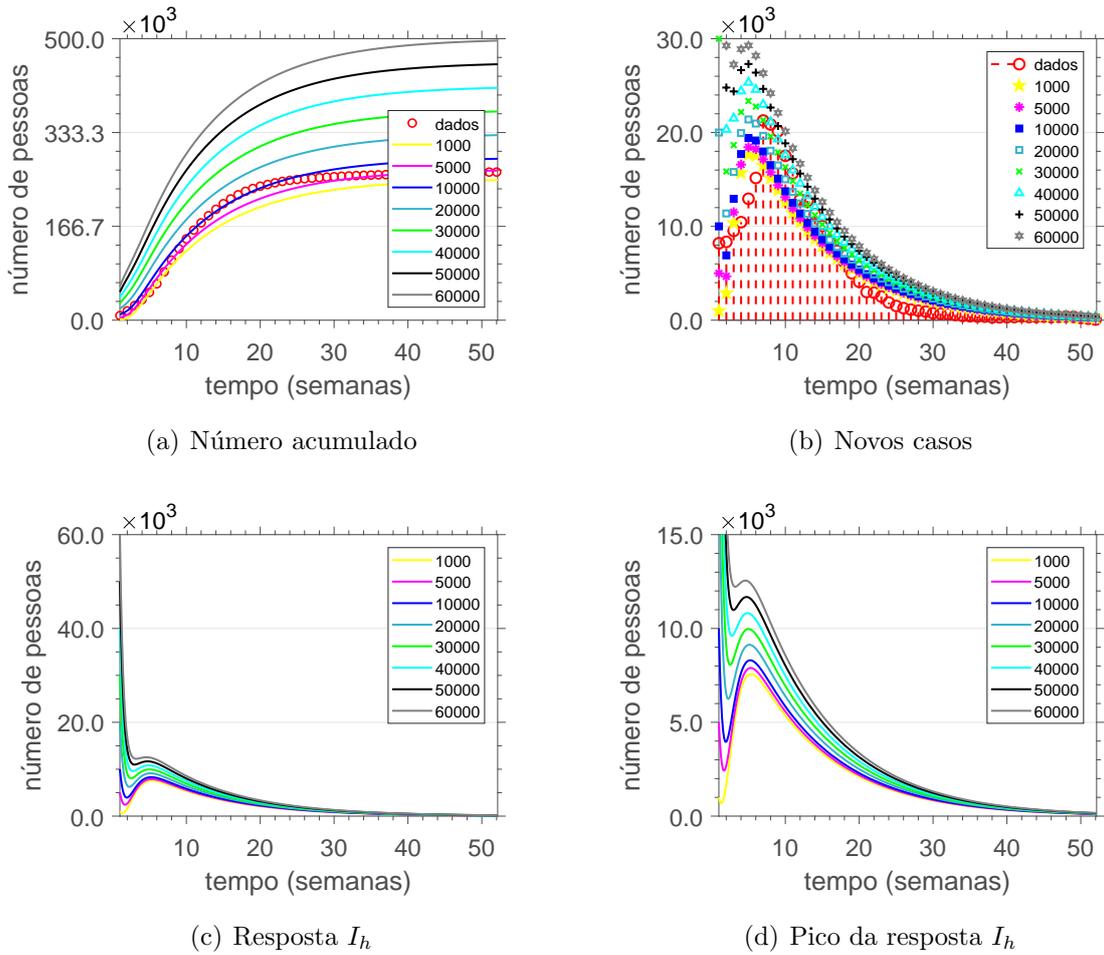


Figura 14: Múltiplas respostas de $C(t)$ (a), \mathcal{N} (b) e $I_h(t)$ (c) por SE usando os parâmetros da Tabela 4. Os valores da legenda correspondem aos respectivos E_{h0} e I_{h0} usados para gerar as curvas. As outras CI são também da Tabela 4. O figura (d) é a comparação da magnitude da resposta I_h ao redor do pico global. Os círculos vermelhos são os dados reais usados anteriormente.

7 Considerações Finais

Nesta seção são feitas as conclusões gerais obtidas com o desenvolvimento deste projeto. Além disso, também são apresentados caminhos futuros de trabalho dentro do tema.

7.1 Contribuições do presente trabalho

Neste trabalho, foi desenvolvido e calibrado um modelo epidemiológico SEIR-SEI para descrever a dinâmica do surto do vírus Zika em 2016 no Brasil. As quantidades nominais para os parâmetros foram selecionadas a partir da literatura relacionada ao mosquito do gênero *Aedes aegypti*, à infecção por Zika e aos modelos epidemiológicos de transmissão vetorial, além de publicações fornecidas por organizações de saúde e agências governamentais. O processo de calibração foi feito através da solução de um problema inverso com a ajuda de um método *Trust-Region-Reflective*, usado para escolher os melhores valores

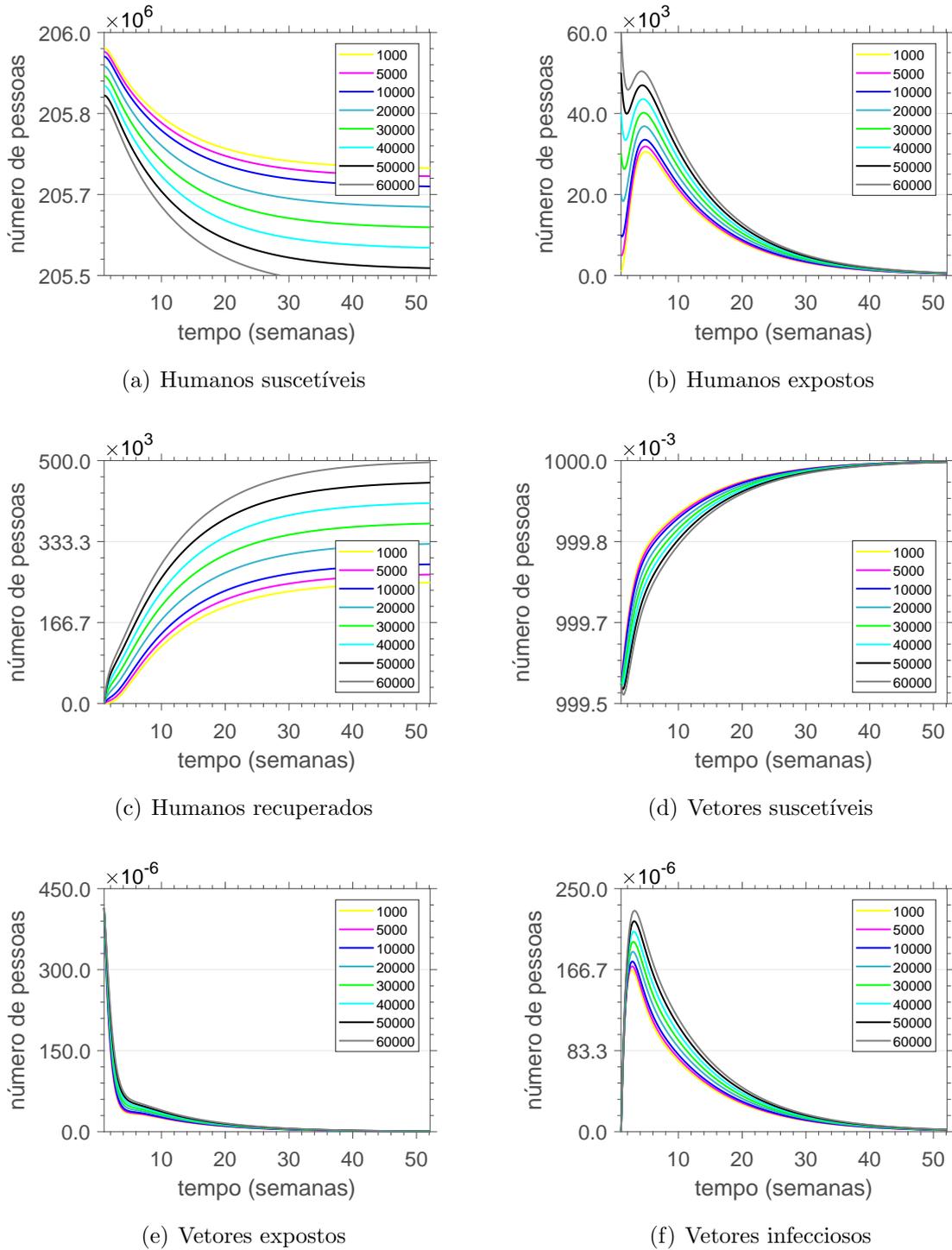


Figura 15: Múltiplas respostas de $S_h(t)$ (a), $E_h(t)$ (b), $R_h(t)$ (c), $S_v(t)$ (d), $E_v(t)$ (e) e $I_v(t)$ (f) por SE usando os parâmetros da Tabela 4. Os valores da legenda correspondem aos respectivos E_{h0} e I_{h0} usados para gerar as curvas. As outras CI são também da Tabela 4. Os círculos vermelhos são os dados reais usados anteriormente.

dos parâmetros que se encaixariam na previsão do modelo para o número de novos casos de infecciosos por semana trazido nos dados empíricos.

Os trabalhos de calibração, em geral, são pouco detalhistas quanto às questões teóricas que existem por trás dos resultados. Sob essa preocupação, o autor discute com certo detalhe as questões de existência, unicidade e estabilidade pertinentes.

Apesar da escolha pelo surto de Zika, a modelagem poderia ser adotada para estudar surtos de outras doenças transmitidas por mosquitos como a Dengue, a Chikungunya e a Febre Amarela, causadoras de surtos recentes no Brasil. Além disso, é anexado um conjunto de programas em Matlab utilizados para gerar os resultados, podendo ser usado como base para modelagens semelhantes.

7.2 Conclusões

Nesse trabalho, foram obtidos resultados dentro de valores realistas para os parâmetros, indicando previsões razoáveis com a forma da curva semelhante à evolução do foco e proximidade entre o valor estimado do pico e dados para o número máximo de infectados durante 2016. Uma análise posterior dos resultados sobre a falta de dados para uma condição inicial de humanos infecciosos é realizada, exibindo uma gama de valores sobre os quais a resposta do sistema mantém, até certo ponto, sua confiabilidade quantitativa. Durante os processos de calibração, percebeu-se que o TRR determinou como valor ideal para alguns parâmetros e CI os valores mínimos ou máximos admissíveis. Isso parece ocorrer porque os valores ideais para eles estão fora do retângulo considerado admissível. Permitindo-se valores quaisquer, pode-se obter uma calibração “perfeita”, mas tais valores seriam totalmente irreais com a realidade. Dessa forma, como mudanças ligeiras nos extremos do “retângulo admissível” não trazem grandes melhoras na calibração, preferiu-se respeitar a literatura.

Foram realizadas simulações numéricas que mostraram o efeito individual acarretado pela mudança nos parâmetros, atentando para a gravidade da incerteza associada ao desconhecimento de seus valores durante o surto. Observou-se que α_h foi o menos expressivo permitindo que uma certa incerteza associada a ele seja tolerável. Assim, este pode ser levemente ajustado conforme for conveniente. Já as constantes α_v , γ e δ afetam numericamente a resposta, em maior ou menor escala, em todos os grupos, mas não geram grandes mudanças qualitativas. As taxas de transmissão foram as mais relevantes nesses testes, pois foram capazes de mudar significativamente o comportamento qualitativo da resposta. Infelizmente esses são os dois parâmetros que mais dependem num certo sentido da população que foi afetada pelo surto e, dessa maneira, que carregam maior grau de incerteza. Por outro lado, esse grau de incerteza pode ser usado para justificar escolhas para as taxas de transmissão mais convenientes para o processo de validação. Além disso, percebeu-se que, em todos os estudos de sensibilidade, havia alguma mudança de comportamento entre as curvas obtidas com 85-100% do valor nominal do parâmetro estudado naquele determinado caso. Isso pode indicar que, entre o conjunto nominal de parâmetros e o conjunto formado por 105% desses valores, existe uma região de bifurcação do sistema proposto, apesar de ainda não ser muito claro que região seria essa.

7.3 Trabalhos futuros

Este trabalho faz parte de um longo projeto de modelagem e previsão de epidemias relacionadas ao vírus Zika no contexto brasileiro [56, 57, 58] desenvolvido num contexto de iniciação científica desde 2016. Nos próximos estudos, pretende-se levar em consideração as incertezas subjacentes aos parâmetros do modelo utilizando inversão bayesiana na solução do problema inverso de calibração [50, 59] e empregar o método de redução de dimensão *Active Subspaces* para explorar cenários relevantes em estudos paramétricos [60, 61, 62]. Além disso, uma série de simplificações foi realizada no processo de modelagem. Dentre elas, desconsiderou-se a transmissão sexual. Modificar o modelo, adicionando essa condição, é um objetivo para um próximo trabalho. Também é de interesse do autor obter

diagramas de bifurcação para estimar as bifurcações do sistema, assim como estudar mais profundamente os aspectos de estabilidade do modelo, relacionando-as com o número básico de reprodução associado a ele [63, 12]. Como o estimador \mathcal{R}_0 costuma representar bem as características qualitativas de um modelo epidemiológico, pretende-se usá-lo para discriminar as bifurcações.

7.4 Publicações, Participações em Eventos e Prêmio

Ao longo do projeto de iniciação científica que culminou nessa monografia, alguns trabalhos científicos foram desenvolvidos e apresentados em conferências. O estudo do modelo e sua calibração restritos ao estado do Rio de Janeiro levaram à elaboração de um artigo apresentado na CCIS 2016 (4th Conference of Computational Interdisciplinary Sciences), realizada na cidade de São José dos Campos (SP) em novembro de 2016 [58], e de um pôster para a Semana do IME UERJ 2016, realizada na unidade Maracanã da UERJ em outubro (Apêndice 4). Além disso a análise determinística do modelo, aplicado à infecção de Zika vírus no Brasil em 2016, permitiu a construção de um artigo apresentado no CNMAC 2017 (XXXVII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional) [57]. Uma versão mais estendida desse trabalho, com resultados adicionais foi submetida para um periódico científico [56]. Finalmente, um pôster foi apresentado na SEMIC UERJ 2017 (26^a Semana de Iniciação Científica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro) (Apêndice 4). Esse projeto de iniciação científica foi laureado com o primeiro lugar na categoria de ciências exatas, tecnológicas e multidisciplinar na 26^a Semana de Iniciação Científica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro recebendo o Prêmio de Iniciação Científica Monica Heilbron. Finalmente, todos os resultados obtidos durante o projeto culminaram numa Monografia intitulada *Estudo teórico e computacional de um modelo epidemiológico aplicado a um surto de Zika vírus no Brasil*, escrita pelo autor desse relatório e defendida no dia 9 de março de 2018.

Referências

- [1] P. Brasil, et al., Zika virus outbreak in Rio de Janeiro, Brasil: clinical characterization, epidemiological and virological aspects, PLOS Neglected Tropical Diseases 10 (4) (2016) 1–13. doi:10.1371/journal.pntd.0004636.
- [2] G. W. A. Dick, S. F. Kitchen, A. J. Haddow, Zika virus (I). Isolations and serological specificity, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 46 (5) (1952) 509–520. doi:10.1016/0035-9203(52)90042-4.
- [3] D. L. Moore, et al., Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970, Annals of Tropical Medicine and Parasitology 69 (1) (1975) 49–64. doi:10.1080/00034983.1975.11686983.
- [4] M. R. Duffy, et al., Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia, The New England Journal of Medicine 360 (24) (2009) 2536–2543. doi:10.1056/NEJMoa0805715.
- [5] A. J. Kucharski, et al., Transmission dynamics of Zika virus in island populations: a modelling analysis of the 2013–14 French Polynesia outbreak, PLOS Neglected Tropical Diseases 10 (5) (2016) 1–13. doi:10.1371/journal.pntd.0004726.

- [6] World Health Organization, Zika virus, Microcephaly and Guillain- Barré Syndrome - Situation Report, <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/7-april-2016/en/>, Acessado: 28/02/2018 (2016).
- [7] M. Hennessey, M. Fischer, J. E. Staples, Zika virus spreads to new areas — Region of the Americas, May 2015–January 2016, *Morbidity and Mortality Weekly Report* 65 (3) (2016) 55–58. doi:10.15585/mmwr.mm6503e1.
- [8] F. C. Coelho, et al., Higher incidence of Zika in adult women than adult men in Rio de Janeiro suggests a significant contribution of sexual transmission from men to women, *International Journal of Infectious Diseases* 51 (2016) 128–132. doi:10.1016/j.ijid.2016.08.023.
- [9] A. Sharma, S. K. Lal, Zika virus: Transmission, detection, control, and prevention, *Frontiers in microbiology* 8 (110) (2017) 1–14. doi:10.3389/fmicb.2017.00110.
- [10] V. Wiwanitkit, Applied Medical Mathematical Modelling Technique for Epidemiology Approach for New Emerging Infection, *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology* 3 (4) (2017) 1–2. doi:10.23937/2474-3658/1510043e.
- [11] P. Padmanabhan, P. Seshaiyer, Computational and Mathematical Methods to Estimate the Basic Reproduction Number and Final Size for Single-Stage and Multistage Progression Disease Models for Zika with Preventative Measures, *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2017 (2017) 1–17. doi:10.1155/2017/4290825.
- [12] F. Brauer, P. van den Driessche, J. Wu (Eds.), *Mathematical Epidemiology*, Springer, 2008. doi:10.1007/978-3-540-78911-6.
- [13] E. E. Petersen, et al., Update: Interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure – United States, September 2016., *Morbidity and Mortality Weekly Report* 65 (39) (2016) 1077–1081. doi:10.15585/mmwr.mm6539e1.
- [14] G. Valentine, L. Marquez, M. Pammi, Zika virus-associated microcephaly and eye lesions in the newborn, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 5 (3) (2016) 323–328. doi:10.1093/jpids/piw037.
- [15] T. dos Santos, et al., Zika virus and the Guillain–Barré syndrome — Case series from seven countries, *The New England Journal of Medicine* 375 (16) (2016) 1598–1601. doi:10.1056/NEJMc1609015.
- [16] N. R. Faria, et al., Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings, *Science* 352 (6283) (2016) 345–349. doi:10.1126/science.aaf5036.
- [17] J. Tognarelli, et al., A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014, *Archives of Virology* 161 (3) (2016) 665–668. doi:10.1007/s00705-015-2695-5.
- [18] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, *Diário oficial da união*, N. 167 - Seção 1. Imprensa Nacional, pp. 47–65. (2016).
- [19] A. Huppert, G. Katriel, Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology, *Clinical Microbiology and Infection* 19 (11) (2013) 999–1005. doi:10.1111/1469-0691.12308.

- [20] D. L. Smith, et al., Ross, MacDonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito - Transmitted pathogens, *PLOS Pathogens* 8 (4) (2012) 1–13. doi:10.1371/journal.ppat.1002588.
- [21] M. Chan, M. A. Johansson, The incubation periods of Dengue viruses, *PLOS ONE* 7 (11) (2012) 1–7. doi:10.1371/journal.pone.0050972.
- [22] J. Lessler, L. H. Chaisson, et al., Assessing the global threat from Zika virus, *Science* 353 (6300) (2016) 1–7. doi:10.1126/science.aaf8160.
- [23] S. Funk, et al., Comparative analysis of Dengue and Zika outbreaks reveals differences by setting and virus, *PLOS Neglected Tropical Diseases* 10 (12) (2016) 1–16. doi:10.1371/journal.pntd.0005173.
- [24] N. M. Ferguson, et al., Countering the Zika epidemic in Latin America, *Science* 353 (6297) (2016) 353–354. doi:10.1126/science.aag0219.
- [25] M. I. Li, et al., Oral susceptibility of Singapore *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus) to Zika virus, *PLOS Neglected Tropical Diseases* 6 (8). doi:10.1371/journal.pntd.0001792.
- [26] P.-S. J. Wong, et al., *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse): A potential vector of Zika virus in Singapore, *PLOS Neglected Tropical Diseases* 7 (8) (2013) 1–5. doi:10.1371/journal.pntd.0002348.
- [27] T. Chouin-Carneiro, A. Vega-Rua, et al., Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus, *PLOS Neglected Tropical Diseases* 10 (3) (2016) 1–11. doi:10.1371/journal.pntd.0004543.
- [28] C. T. Ott, J. T. Lessler, et al., Times to key events in Zika virus infection and implications for blood donation: a systematic review, *Bulletin of the World Health Organization* 94 (11) (2016) 841–849. doi:10.2471/BLT.16.174540.
- [29] European Centre for Disease Prevention, Control, Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic, <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/zika-delimiter%026E30Fmicrocephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>, Acessado: 18/08/2017 (2015).
- [30] S. Ioos, et al., Current Zika virus epidemiology and recent epidemics, *Medecine Et Maladies Infectieuses* 44 (7) (2014) 302–307. doi:10.1016/j.medmal.2014.04.008.
- [31] D. A. M. Villela, et al., Zika in Rio de Janeiro: Assessment of basic reproduction number and comparison with dengue outbreaks, *Epidemiology and Infection* 145 (8) (2017) 1649–1657. doi:10.1017/S0950268817000358.
- [32] M. Otero, H. G. Solari, N. Schweigmann, A stochastic population dynamics model for *Aedes Aegypti*: formulation and application to a city with temperate climate, *Bulletin of Mathematical Biology* 68 (8) (2006) 1945–1974. doi:10.1007/s11538-006-9067-y.
- [33] R. M. de Freitas, C. T. Codeço, R. L. de Oliveira, Daily survival rates and dispersal of *Aedes aegypti* females in Rio de Janeiro, Brazil, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 76 (4) (2007) 659–665.

- [34] M. J. Nelson, *Aedes Aegypti: Biology and Ecology*, Pan American Health Organization, Washington, D.C. (1986).
- [35] National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, *Dengue and the Aedes aegypti mosquito*, <https://www.cdc.gov/dengue/resources/30jan2012/aegyptifactsheet.pdf>, Acessado: 18/08/2017 (2012).
- [36] P. G. Drazin, *Nonlinear Systems*, Cambridge University Press, 1992. doi:10.1017/CB09781139172455.
- [37] A. H. Nayfeh, D. T. Mook, *Nonlinear Oscillations*, Wiley, 1995.
- [38] S. H. Strogatz, *Nonlinear Dynamics and Chaos: with applications to physics, biology, chemistry and engineering*, 2nd Edition, Westview Press, 2014.
- [39] G. Dahlquist, A. Bjorck, *Numerical Methods in Scientific Computing Volume I*, SIAM, 2008. doi:10.1137/1.9780898717785.
- [40] G. H. Golub, J. M. Ortega, *Scientific Computing and Differential Equations: An Introduction to Numerical Methods*, 1st Edition, Academic Press, 1992.
- [41] U. Ascher, C. Greif, *A First Course in Numerical Methods*, SIAM, 2011. doi:10.1137/9780898719987.
- [42] J. H. Mathews, K. D. Fink, *Numerical Methods Using MATLAB*, 3rd Edition, Prentice Hall, 1999.
- [43] V. I. Arnold, *Ordinary Differential Equations*, 2nd Edition, Springer, 1992.
- [44] W. E. Boyce, R. C. DiPrima, *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*, LTC, 2015.
- [45] M. W. Hirsch, S. Smale, R. L. Devaney, *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*, 3rd Edition, Academic Press, 2013. doi:10.1016/B978-0-12-382010-5.00001-4.
- [46] L. Perko, *Differential Equations and Dynamical Systems*, 3rd Edition, Springer, 2006.
- [47] M. Kern, *Numerical Methods for Inverse Problems*, ISTE and Wiley, 2016.
- [48] F. D. Moura Neto, A. J. Silva Neto, *An Introduction to Inverse Problems with Applications*, Springer, 2013. doi:10.1007/978-3-642-32557-1.
- [49] J. L. Mueller, S. Siltanen, *Linear and Nonlinear Inverse Problems with Practical Applications*, SIAM, 2012. doi:10.1137/1.9781611972344.
- [50] A. Tarantola, *Inverse Problem Theory and Methods for Model Parameter Estimation*, 1st Edition, SIAM, 2005. doi:10.1137/1.9780898717921.
- [51] R. C. Aster, B. Borchers, C. H. Thurber, *Parameter Estimation and Inverse Problems*, 2nd Edition, Academic Press, 2012.
- [52] F. Yaman, V. G. Yakhno, R. Potthast, *A Survey on Inverse Problems for Applied Sciences*, *Mathematical Problems in Engineering* 2013 (2013) 1–19. doi:10.1155/2013/976837.

- [53] G. Chavent, *Nonlinear Least Squares for Inverse Problems: Theoretical Foundations and Step-by-Step Guide for Applications*, Springer, 2010. doi:10.1007/978-90-481-2785-6.
- [54] A. R. Conn, N. I. M. Gould, P. L. Toint, *Trust Region Methods*, SIAM, 2000. doi:10.1137/1.9780898719857.
- [55] T. F. Coleman, Y. Li., *An Interior, Trust Region Approach for Nonlinear Minimization Subject to Bounds*, *SIAM Journal on Optimization* 6 (2) (1996) 418–445. doi:10.1137/0806023.
- [56] E. Dantas, M. Tosin, A. Cunha Jr, *Calibration of a SEIR-SEI epidemic model to describe Zika virus outbreak in Brazil*, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01456776v3> (2017).
- [57] E. Dantas, M. Tosin, A. Cunha Jr, *Zika virus in Brazil: calibration of an epidemic model for 2016 outbreak*, in: *XXXVII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional (CNMAC 2017)*, Vol. 6 of *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, 2018.
- [58] E. Dantas, M. Tosin, J. Peterson, V. Lopes, A. Cunha Jr, *A mathematical analysis about Zika virus outbreak in Rio de Janeiro*, in: *4th Conference of Computacional Interdisciplinary Science (CCIS 2016)*, São José dos Campos, Brazil, 2016.
- [59] L. Tenorio, *An Introduction to Data Analysis and Uncertainty Quantification for Inverse Problems*, SIAM, 2017. doi:10.1137/1.9781611974928.
- [60] P. G. Constantine, *Active Subspaces: Emerging Ideas for Dimension Reduction in Parameter Studies*, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2015. doi:10.1137/1.9781611973860.
- [61] P. G. Constantine, E. Dow, Q. Wang, *Active Subspace Methods in Theory and Practice: Applications to Kriging Surfaces*, *SIAM Journal on Scientific Computing* 36 (4) (2014) 1500–1524. doi:10.1137/130916138.
- [62] P. Diaz, P. Constantine, K. Kalmbach, E. Jones, S. Pankavich, *A Modified SEIR Model for the Spread of Ebola in Western Africa and Metrics for Resource Allocation*, *Applied Mathematics and Computation* doi:10.1016/j.amc.2017.11.039.
- [63] E. Bonyah, M. A. Khan, K. O. Okosun, S. Islam, *A theoretical model for Zika virus transmission*, *PLOS ONE* 12 (10) (2017) 1–26. doi:10.1371/journal.pone.0185540.

1 Dados da Epidemia de Zika Vírus

1.1 Número de casos prováveis de Febre Zika no Brasil em 2016

A Tabela abaixo traz os novos casos prováveis de infecções humanas pela Febre Zika em cada semana de 2016. Esses valores foram obtidos em resposta a um pedido enviado ao Sistema Eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão (e-SIC) e originalmente eram organizados por cidade. Para tornar poder comparar com a resposta do modelo proposto no texto, optou-se por agregá-los nacionalmente em um único conjunto.

Tabela 5: Número de novos casos prováveis de humanos infectados por semana epidemiológica de 2016 no Brasil.

semana	casos	semana	casos	semana	casos	semana	casos
1	8 201	14	11 298	27	1 126	40	315
2	8 344	15	10 034	28	1 010	41	329
3	9 516	16	8 410	29	917	42	390
4	10 443	17	7 397	30	741	43	338
5	12 940	18	6 154	31	703	44	346
6	15 158	19	5 008	32	665	45	370
7	21 280	20	4 089	33	564	46	331
8	20 854	21	2 997	34	455	47	361
9	20 139	22	2 936	35	422	48	381
10	17 520	23	2 516	36	380	49	353
11	15 644	24	1 888	37	380	50	244
12	12 865	25	2 521	38	296	51	159
13	12 715	26	1 282	39	305	52	69

1.2 Fichas SINAN

A Ficha Individual de Notificação (FIN) é preenchida pelas unidades assistenciais para cada paciente quando da suspeita da ocorrência de problema de saúde de notificação compulsória ou de interesse nacional, estadual ou municipal. O registro da notificação no SINAN é realizado por meio de dois módulos: Individual/Investigação - agravos compulsórios e agravos de interesse nacional que apresentam a Ficha de Notificação e de Investigação padronizados pela SVS; Individual/Conclusão - agravos de interesse estadual e municipal que apresentam a Ficha de Notificação e o módulo de conclusão.

1.2.1 Ficha de investigação

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
FICHA DE NOTIFICAÇÃO						
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 1 - Negativa 2 - Individual 3 - Surto 4 - Inquérito Tracoma					
	2 Agravado/doença		3 Data da Notificação			
	4 UF	5 Município de Notificação		Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 1 - Horas 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado		13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica					
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe			
	17 Data dos 1 ^{os} Sintomas do 1º Caso Suspeito		19 Local Inicial de Ocorrência do Surto 1 - Residência 2 - Hospital / Unidade de Saúde 3 - Creche / Escola 4 - Asilo 5 - Outras Instituições (alojamento, trabalho) 6- Restaurante/ Padaria 7 - Eventos 8 - Casos Dispersos no Bairro 9- Casos Dispersos Pelo Município 10 - Casos Dispersos em mais de um Município 11 - Outros Especificar			
Dados de Residência	20 UF	21 Município de Residência		Código (IBGE)	22 Distrito	
	23 Bairro		24 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	25 Número		26 Complemento (apto., casa, ...)		27 Geo campo 1	
	28 Geo campo 2		29 Ponto de Referência		30 CEP	
	31 (DDD) Telefone		32 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		33 País (se residente fora do Brasil)	
	Município/Unidade de Saúde					
	Nome		Função		Assinatura	
Notificação		Sinan NET		SVS 17/07/2006		

1.2.2 Ficha de conclusão

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº	
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/CONCLUSÃO					
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2 - Individual			
	2	Agravo/doença	Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	4	UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas
Notificação Individual	8	Nome do Paciente			
	9	Data de Nascimento			
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS			
Dados de Residência	17	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20	Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22	Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		
	24	Geo campo 1			
	25	Geo campo 2		26 Ponto de Referência	27 CEP
	28	29 Zona		30 País (se residente fora do Brasil)	
	Conclusão				
	Conclusão	31	32 Classificação Final	33 Critério de Confirmação/Descarte	
Local Provável da Fonte de Infecção					
34		35 UF			36 País
37		Município	Código (IBGE)	38 Distrito	39 Bairro
40		41 Evolução do Caso		42 Data do Encerramento	
Informações complementares e observações					
Observações adicionais					
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome		Função	Assinatura	
	Notificação/conclusão		Sinan NET	SVS 27/09/2005	

2 Rotinas Computacionais

Neste apêndice estão as rotinas usadas para resolver os problemas direto e inverso descritos na seção 5. No caso do problema direto existem duas rotinas: a “rhs” armazena o sistema de equações, enquanto em “main” são definidos os parâmetros e as condições iniciais para então integrar numericamente e plotar os resultados. Já no caso do problema inverso tem-se três rotinas, pois se usa uma específica para armazenar a resposta do modelo já que esta será comparada com os dados durante o processo de calibração. Nos dois casos, basta botar as condições de interesse na rotina main e dar partida. Estas rotinas carregam o arquivo “dadoszika2016.dat” que contém os valores trazidos na Tabela 5.

2.1 Problema Direto

2.1.1 Sistema de equações

```
1 % -----
2 %   rhs_SEIR_SEI.m
3 % -----
4 function xdot = rhs_SEIR_SEI(t,x,model_param)
5     N = model_param(1); % populacao humana
6     bH = model_param(2); % tx transmissao vetor-humano
7     aH = model_param(3); % prop. incubacao intrinseca
8     yH = model_param(4); % prop. infeccao humana
9     bV = model_param(5); % tx transmissao humano-vetor
10    aV = model_param(6); % prop. incubacao extrinseca
11    dV = model_param(7); % tx natalidade/mortalidade vetor
12
13    % lado direito
14    xdot = zeros(size(x));
15    xdot(1) = - bH*x(1).*x(7);
16    xdot(2) = bH*x(1).*x(7) - aH*x(2);
17    xdot(3) = aH*x(2) - yH*x(3);
18    xdot(4) = yH*x(3);
19    xdot(5) = dV - bV.*x(5).*(x(3)/N) - dV*x(5);
20    xdot(6) = bV*x(5).*(x(3)/N) - aV*x(6) - dV*x(6);
21    xdot(7) = aV*x(6) - dV*x(7);
22    xdot(8) = aH*x(2);
23 end
```

2.1.2 Chamada do integrador

```
1 % -----
2 % main_SEIR_SEI.m
3 % -----
4
5 clc; clear; close all;
6
7 % Cabecalho do programa
8 % -----
9 disp(' Modelo SEIR-SEI ');
10 % -----
11
12
13 % Dados brasileiros
14 % -----
15 % Carregar dados de 2016
16 Dados = load('dadoszika2016.dat');
17
18 % Vetor de tempo dos dados
19 dia = Dados(1,:)*7;
20
21 % Dados de novos casos / Dados de casos acumulados
22 NCDados = Dados(2,:); CDados = cumsum(NCDados);
23 % -----
24
25
26 % Definir dos parametros fisicos
27 % -----
28 N = 206e6; % populacao humana
29 bH = 1/11.3; % tx transmissao vetor-humano
30 aH = 1/5.9; % prop. incubacao intrinseca
31 yH = 1/7.9; % prop. infeccao humana
32 bV = 1/8.6 ; % tx transmissao humano-vetor
33 aV = 1/9.1; % prop. incubacao extrinseca
34 dV = 1/11; % tx natalidade/mortalidade vetor
35 C0 = NCDados(1); % num. acum. inicial de humanos infectados
36 IH0 = C0; % numero inicial de IH
37 EH0 = IH0; % numero inicial de EH
38 RH0 = 29639; % numero inicial de RH
39 SH0 = N-EH0-IH0-RH0; % numero inicial de SH
40 IV0 = 2.2e-4; % proporcao inicial de IV
41 EV0 = IV0; % proporcao inicial de EV
42 SV0 = 1-EV0-IV0; % proporcao inicial de SV
43 % -----
44
45
46 % Integrar o problema de valor inicial
47 % -----
48 % intervalo de analise
49 t0 = 7; t1 = 365; dt = 1; tspan = t0:dt:t1;
50
51 % parametros do modelo / condicoes iniciais
52 model_param = [N bH aH yH bV aV dV];
53 IC = [SH0 EH0 IH0 RH0 SV0 EV0 IV0 C0];
54
55 % EDO solver Runge-Kutta45
56 opt = odeset('RelTol',1.0e-6,'AbsTol',1.0e-9);
57 [tempo, x] = ode45(@(t,x)rhs_SEIR_SEI(t,x,model_param),tspan,IC,opt);
58 % -----
59
```

```

60
61 % series temporais dos grupos
62 % -----
63 SH = x(:,1); % serie temporal de humanos suscetiveis
64 EH = x(:,2); % serie temporal de humanos expostos
65 IH = x(:,3); % serie temporal de humanos infecciosos
66 RH = x(:,4); % serie temporal de humanos recuperados
67 SV = x(:,5); % serie temporal da prop. de vetores suscetiveis
68 EV = x(:,6); % serie temporal da prop. de vetores expostos
69 IV = x(:,7); % serie temporal da prop. de vetores infecciosos
70 C = x(:,8); % serie temporal do num. acum. de humanos infectados
71
72 % numero discreto de novos casos
73 NC = C(1);
74 for i = 2:52
75     NC(i) = C( (7*i-7)/dt + 1 ) - C( (7*(i-1)-7)/dt + 1 );
76 % -----
77
78
79 % Gerar graficos das series temporais
80 % -----
81 post_SEIR_SEI

```

2.1.3 Chamada dos gráficos

```
1 % -----
2 %   post_SEIR_SEI.m
3 % -----
4
5 % Humanos suscetiveis
6 figure(1)
7 plot(tempo/7,SH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
8
9 % Humanos expostos
10 figure(2)
11 plot(tempo/7,EH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
12
13 % Humanos infecciosos
14 figure(3)
15 plot(tempo/7,IH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
16
17 % Humanos recuperados
18 figure(4)
19 plot(tempo/7,RH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
20
21 % Vetores suscetiveis
22 figure(5)
23 plot(tempo/7,SV,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('proporcao de vetores')
24
25 % Vetores expostos
26 figure(6)
27 plot(tempo/7,EV,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('proporcao de vetores')
28
29 % Vetores infecciosos
30 figure(7)
31 plot(tempo/7,IV,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('proporcao de vetores')
32
33 % Numero acumulado de humanos infecciosos
34 figure(8)
35 plot(tempo/7,C,'-b',dia(1:end-2)/7,CDados(1:end-2),'or');
36 xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas'); legend('modelo','dados')
37
38 % Numero de novos casos de humanos infecciosos
39 figure(9)
40 hold on; stem(dia/7,NC,'b');
41 stem(dia(1:end-2)/7,NCDados(1:end-2),'r'); hold off
42 xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas'); legend('modelo','dados')
```

2.2 Problema Inverso

2.2.1 Sistema de equações

```
1 % -----
2 %   rhs_TRR_SEIR_SEI.m
3 % -----
4 function xdot = TRR_rhs_SEIR_SEI(t,x,var_TRRparam,fixed_TRRparam)
5     N = fixed_TRRparam(1); % populacao humana
6     bH = var_TRRparam(1); % tx transmissao vetor-humano
7     aH = var_TRRparam(2); % prop. incubacao intrinseca
8     yH = var_TRRparam(3); % prop. infeccao humana
9     bV = var_TRRparam(4); % tx transmissao humano-vetor
10    aV = var_TRRparam(5); % prop. incubacao extrinseca
11    dV = var_TRRparam(6); % tx natalidade/mortalidade vetor
12
13    % lado direito
14    xdot = zeros(size(x)); % RH e omitido
15
16    xdot(1) = -bH*x(1).*x(6);
17    xdot(2) = bH*x(1).*x(6) - aH*x(2);
18    xdot(3) = aH*x(2) - yH*x(3);
19    xdot(4) = dV - bV.*x(4).*(x(3)/N) - dV*x(4);
20    xdot(5) = bV*x(4).*(x(3)/N) - aV*x(5) - dV*x(5);
21    xdot(6) = aV*x(5) - dV*x(6);
22    xdot(7) = aH*x(2);
23 end
```

2.2.2 Função de saída do modelo

```
1 % -----
2 % Funcao de saida para o algoritmo TRR
3 % -----
4 function F = TRR_FunctionOutput_SEIR_SEI(dia,var_TRRparam, ...
5         fixed_TRRparam,tspan,dt,CI)
6
7 CI = [var_TRRparam(7:12) CI(7)];
8
9 % EDO solver Runge-Kutta45
10 [tempo, x] = ode45(@(t,x)TRR_rhs_SEIR_SEI(t,x,var_TRRparam, ...
11     fixed_TRRparam),tspan,CI);
12
13 % serie temporal de numero acumulado de humanos infectados
14 C = x(:,7);
15
16 % SumH = SH0+EH0+IH0 (= N - R0)
17 SumH = x(1,1) + x(1,2) + x(1,3);
18
19 % SumV = SV0+EVO+IVO (= 1)
20 SumV = x(1,4) + x(1,5) + x(1,6);
21
22 % numero discreto de novos casos
23 NC = C(1);
24 for i = 2:52
25     NC(i) = C( (7*i-7)/dt +1 ) - C( (7*(i-1)-7)/dt +1 );
26 end
27
28 % Comparando NC
29 Tposition = dia(1:end-2)/7;
30
31 % F(p,xdata). Valor de saida
32
33 % Comparando NC e Somas
34 F = [NC(Tposition) SumH SumV];
35
36 end
```

2.2.3 Chamada do calibrador

```
1 % -----
2 % main_TRR_SEIR_SEI.m
3 % -----
4
5 clc; clear; close all;
6
7 % Cabecalho do programa
8 % -----
9 disp(' Calibracao via metodo TRR para o modelo SEIR-SEI ')
10 % -----
11
12
13 % Dados brasileiros
14 % -----
15 % Carregar dados de 2016
16 Dados = load('dadoszika2016.dat');
17
18 % Vetor de tempo dos dados
19 dia = [Dados(1,:)*7 400 450];
20
21 % Dados de novos casos / Dados de casos acumulados
22 NCDados = [Dados(2,:) 206e6-29639 1]; CDados = cumsum(NCDados);
23
24
25 % Definir dos parametros fisicos
26 % -----
27 N = 206e6; % populacao humana
28 bH = 1/11.3; % tx transmissao vetor-humano
29 aH = 1/5.9; % prop. incubacao intrinseca
30 yH = 1/7.9; % prop. infeccao humana
31 bV = 1/8.6 ; % tx transmissao humano-vetor
32 aV = 1/9.1; % prop. incubacao extrinseca
33 dV = 1/11; % tx natalidade/mortalidade vetor
34 CO = NCDados(1); % num. acum. inicial de humanos infectados
35 IHO = CO; % numero inicial de IH
36 EHO = IHO; % numero inicial de EH
37 RHO = 29639; % numero inicial de RH
38 SHO = N-EHO-IHO-RHO; % numero inicial de SH
39 IVO = 2.2e-4; % proporcao inicial de IV
40 EVO = IVO; % proporcao inicial de EV
41 SVO = 1-EVO-IVO; % proporcao inicial de SV
42 % -----
43
44
45
46 % parametros do modelo / condicoes iniciais
47 model_param = [N bH aH yH bV aV dV];
48 CI = [SHO EHO IHO RHO SVO EVO IVO CO];
49
50 % valores fixados
51 fixed_TRRparam = [N CO]; %RHO foi omitido
52 % valores variaveis
53 chute_TRRparam = [bH aH yH bV aV dV SHO EHO IHO SVO EVO IVO];
54 % -----
55
56 % Procedimento TRR
57 % -----
58 % intervalo de analise
59 t0 = 7; t1 = 365; dt = 1; tspan = t0:dt:t1;
```

```

60
61 % funcao de saida
62 F = @(var_TRRparam,dia)TRR_FunctionOutput_SEIR_SEI(dia,...
63             var_TRRparam,fixed_TRRparam,tspan,dt,CI);
64
65 % Algoritmo TRR
66 % limites inferiores dos parametros variaveis
67 lb = [1/16.3 1/12 1/8.8 1/11.6 1/10 1/21 0.9*N 0 0 0.99 0
68       0];
69 % limites superiores dos parametros variaveis
70 up = [1/8 1/3 1/3 1/6.2 1/5 1/11 N 10000 10000 0.999 1 1];
71
72 options = optimoptions('lsqcurvefit','Display','iter','Algorithm',...
73                       'trust-region-reflective','MaxIterations',...
74                       100000,'MaxFunctionEvaluations',500000,...
75                       'FunctionTolerance',1e-1,'StepTolerance',...
76                       1e-1,'FiniteDifferenceType','central');
77
78 % comparando NC
79 [out_TRRparam, Norm, Res, exitflag, output, FinalLambda, FinalJacobian] = ...
80 lsqcurvefit(F, chute_TRRparam, dia, NCDados, lb, up, options);
81 % -----
82 % Integrar o PVI
83 % -----
84 new_phys_param = [N out_TRRparam(1:6)];
85 new_CI = [out_TRRparam(7:9) RHO out_TRRparam(10) out_TRRparam(11:12) C0
86          ];
87
88 % Integracao com novos parametros
89 opt = odeset('RelTol',1.0e-6,'AbsTol',1.0e-9);
90 [tempo x] = ode45(@(t,x)rhs_SEIR_SEI(t,x,new_phys_param),tspan,new_CI,
91                  opt);
92
93 % series temporais dos grupos
94 % -----
95 SH = x(:,1); % serie temporal de humanos suscetiveis
96 EH = x(:,2); % serie temporal de humanos expostos
97 IH = x(:,3); % serie temporal de humanos infecciosos
98 RH = x(:,4); % serie temporal de humanos recuperados
99 SV = x(:,5); % serie temporal da prop. de vetores suscetiveis
100 EV = x(:,6); % serie temporal da prop. de vetores expostos
101 IV = x(:,7); % serie temporal da prop. de vetores infecciosos
102 C = x(:,8); % serie temporal do num. acum. de humanos infectados
103
104 % numero discreto de novos casos
105 NC = C(1);
106 for i = 2:52
107     NC(i) = C( (7*i-7)/dt + 1 ) - C( (7*(i-1)-7)/dt + 1 );
108 end
109 % -----
110
111 % Gerar graficos das series temporais
112 % -----
113 post_TRR_SEIR_SEI

```

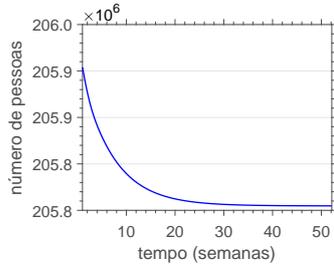
2.2.4 Chamada dos gráficos

```
1 % -----
2 % post_TRR_SEIR_SEI.m
3 % -----
4
5 % Humanos suscetiveis
6 figure(1)
7 plot(tempo/7,SH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
8
9 % Humanos expostos
10 figure(2)
11 plot(tempo/7,EH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
12
13 % Humanos infecciosos
14 figure(3)
15 plot(tempo/7,IH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
16
17 % Humanos recuperados
18 figure(4)
19 plot(tempo/7,RH,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas')
20
21 % Vetores suscetiveis
22 figure(5)
23 plot(tempo/7,SV,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('proporcao de vetores')
24
25 % Vetores expostos
26 figure(6)
27 plot(tempo/7,EV,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('proporcao de vetores')
28
29 % Vetores infecciosos
30 figure(7)
31 plot(tempo/7,IV,'-b'); xlabel('tempo'); ylabel('proporcao de vetores')
32
33 % Numero acumulado de humanos infecciosos
34 figure(8)
35 plot(tempo/7,C,'-b',dia(1:end-2)/7,CDados(1:end-2),'or');
36 xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas'); legend('modelo','dados')
37
38 % Numero de novos casos de humanos infecciosos
39 figure(9)
40 hold on; stem(dia(1:end-2)/7,NC,'b');
41 stem(dia(1:end-2)/7,NCDados(1:end-2),'r'); hold off
42 xlabel('tempo'); ylabel('numero de pessoas'); legend('modelo','dados')
```

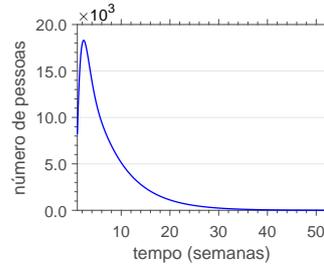
3 Resultados Suplementares

Todas as figuras foram obtidas em blocos de nove, uma para grupo e uma pro número de novos infectados. As que não foram utilizadas durante o texto são reunidas nesse apêndice. Cada seção intitula o contexto das referidas figuras.

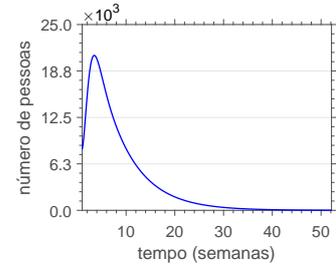
3.1 Curvas da solução do problema direto



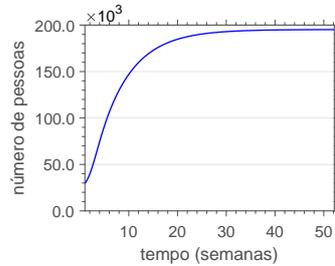
(a) Humanos suscetíveis



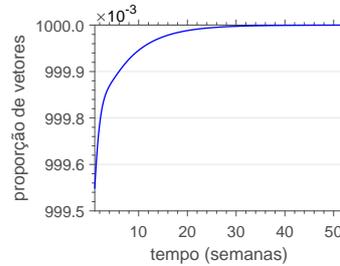
(b) Humanos expostos



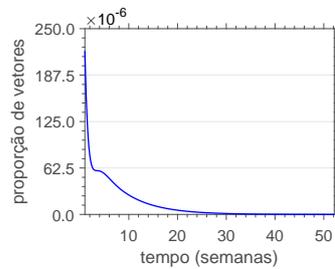
(c) Humanos infecciosos



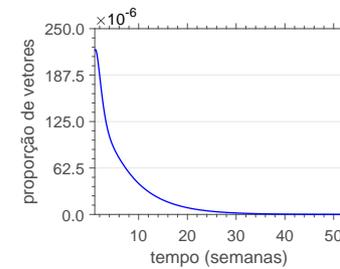
(d) Humanos recuperados



(e) Vetores suscetíveis

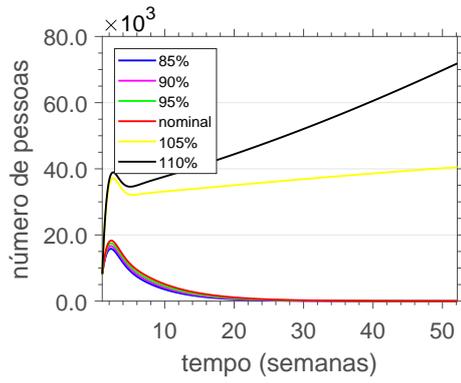


(f) Vetores expostos

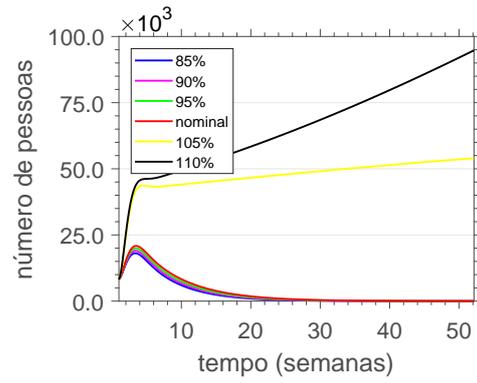


(g) Vetores infecciosos

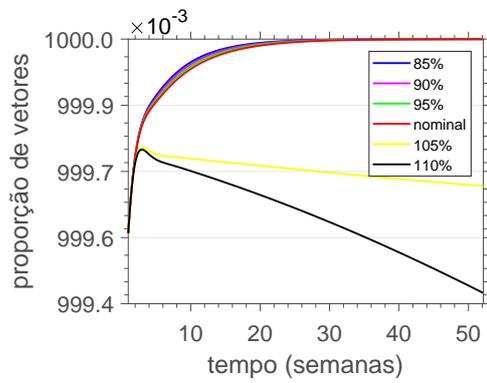
3.2 Curvas de sensibilidade a β_h



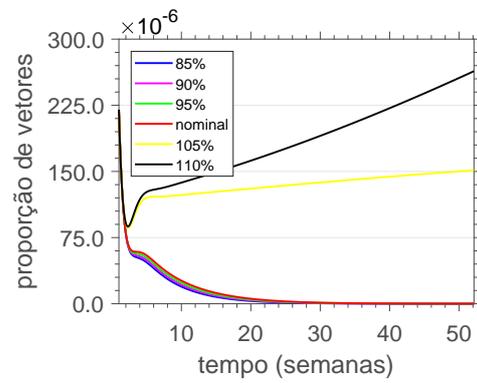
(a) Humanos expostos



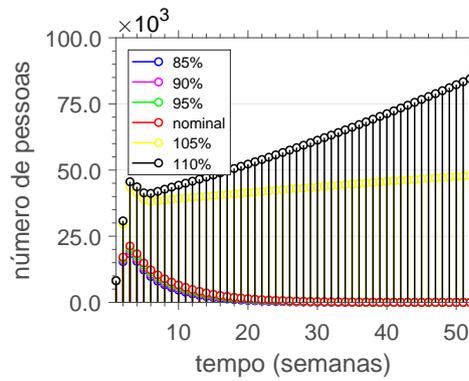
(b) Humanos infecciosos



(c) Vetores suscetíveis

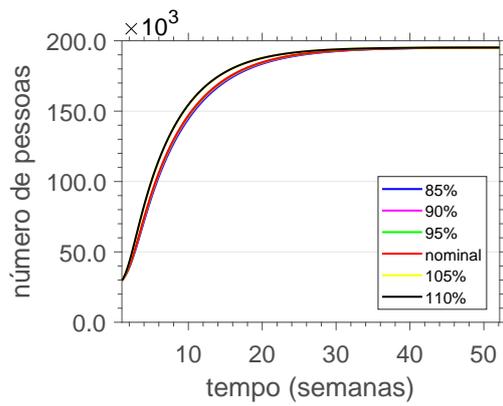


(d) Vetores expostos

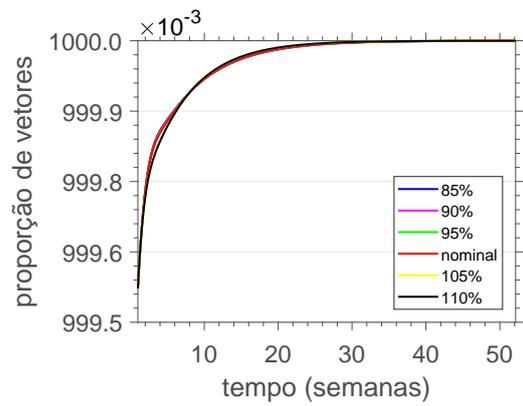


(e) Novos casos

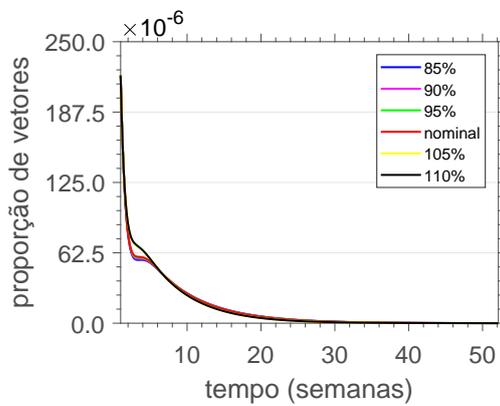
3.3 Curvas de sensibilidade a α_h



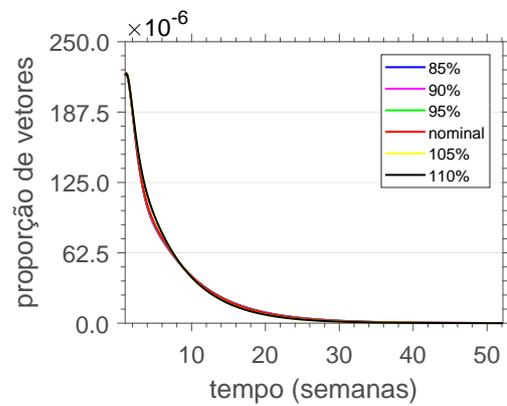
(a) Humanos recuperados



(b) Vetores suscetíveis

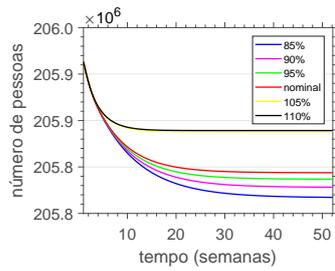


(c) Vetores expostos

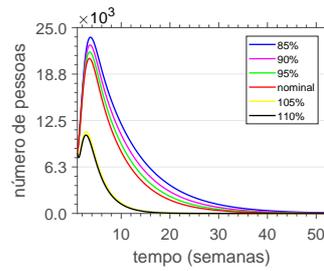


(d) Vetores infecciosos

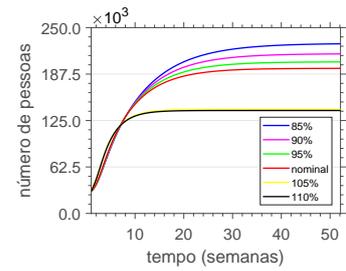
3.4 Curvas de sensibilidade a γ



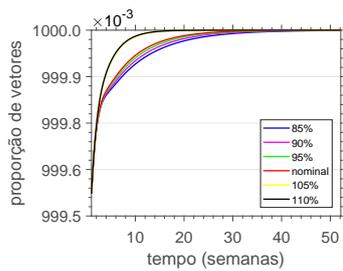
(a) Humanos suscetíveis



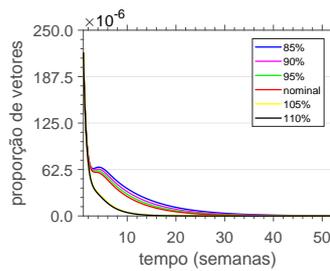
(b) Humanos infecciosos



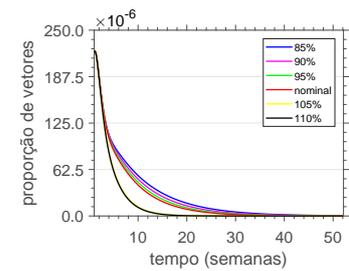
(c) Humanos recuperados



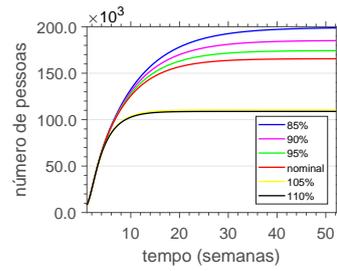
(d) Vetores suscetíveis



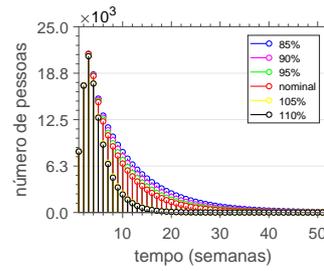
(e) Vetores expostos



(f) Vetores infecciosos

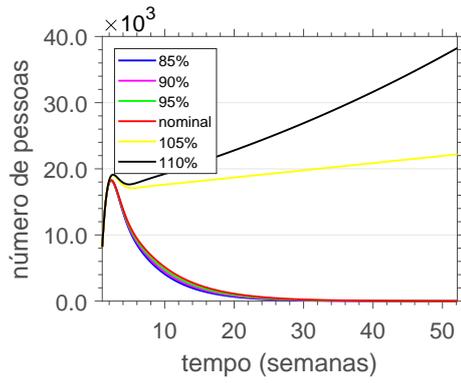


(g) Número acumulado

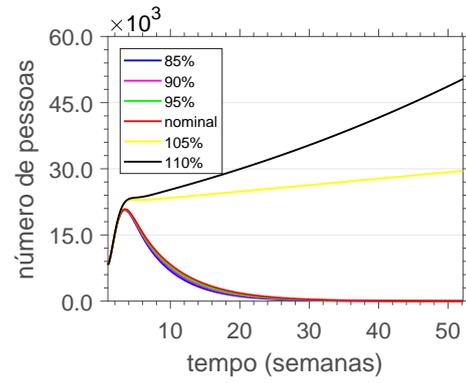


(h) Novos casos

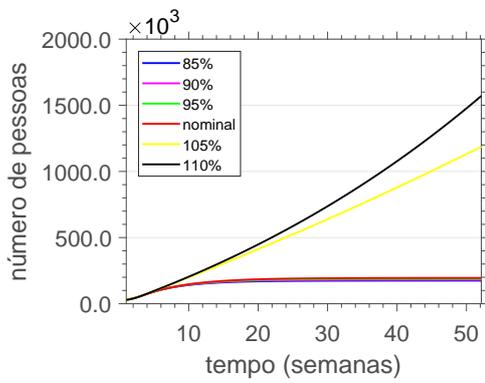
3.5 Curvas de sensibilidade a β_v



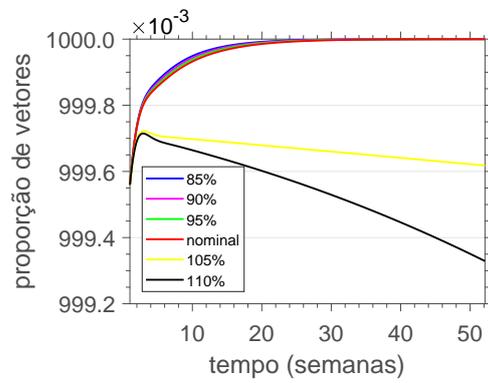
(a) Humanos expostos



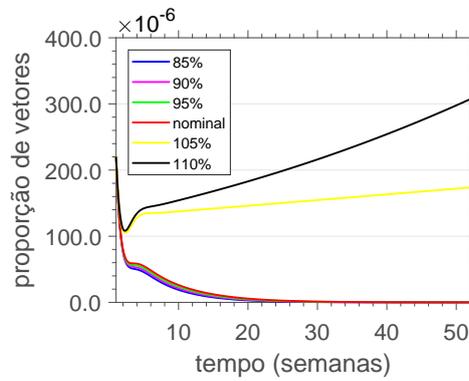
(b) Humanos infecciosos



(c) Humanos recuperados

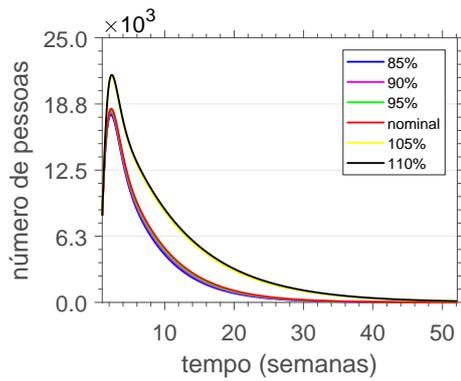


(d) Vetores suscetíveis

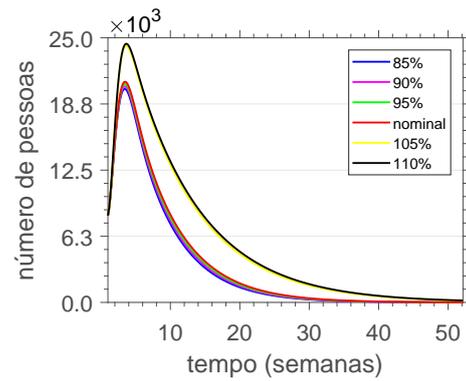


(e) Vetores expostos

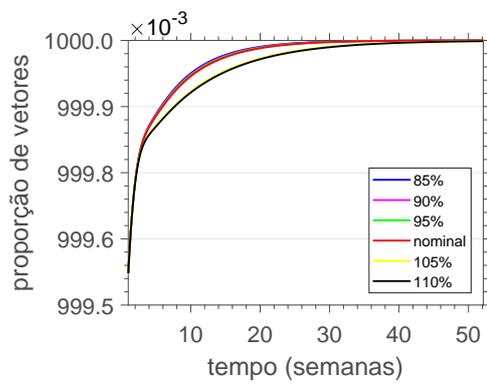
3.6 Curvas de sensibilidade a α_v



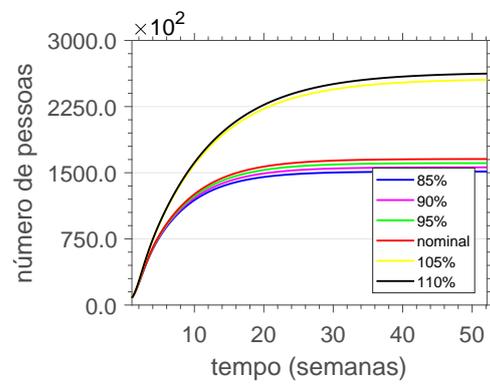
(a) Humanos expostos



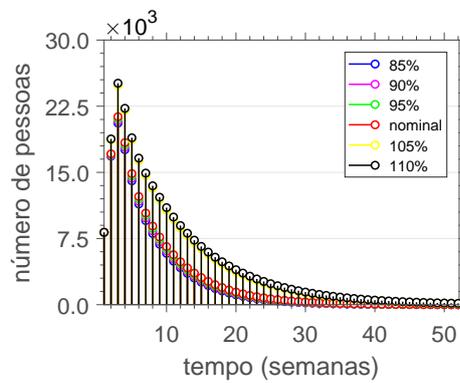
(b) Humanos infecciosos



(c) Vetores suscetíveis

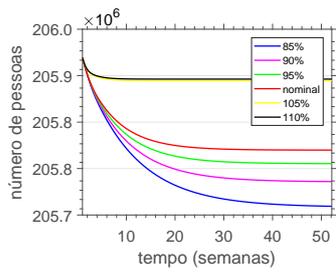


(d) Número acumulado

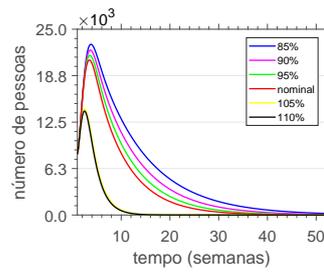


(e) Novos casos

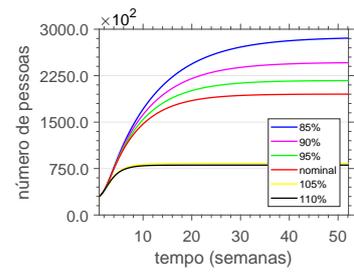
3.7 Curvas de sensibilidade a δ



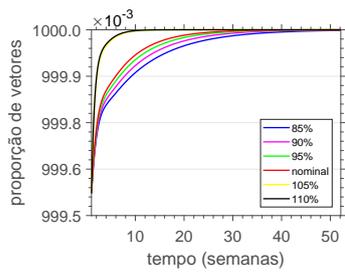
(a) Humanos suscetíveis



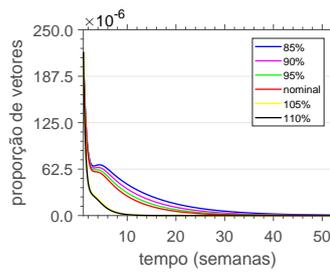
(b) Humanos infecciosos



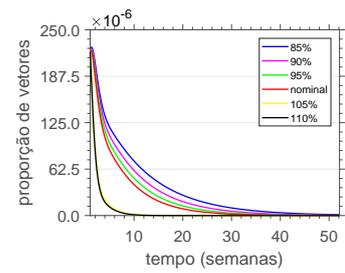
(c) Humanos recuperados



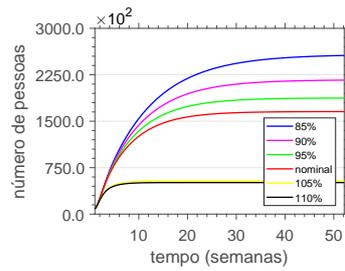
(d) Vetores suscetíveis



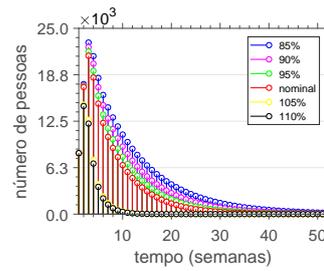
(e) Vetores expostos



(f) Vetores infecciosos

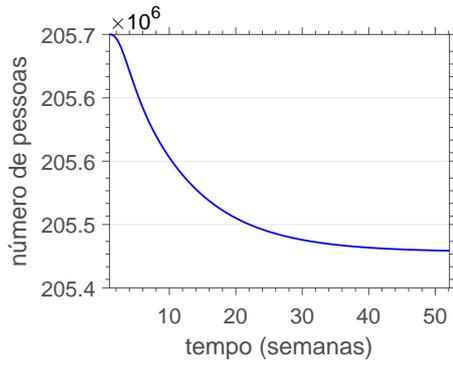


(g) Número acumulado

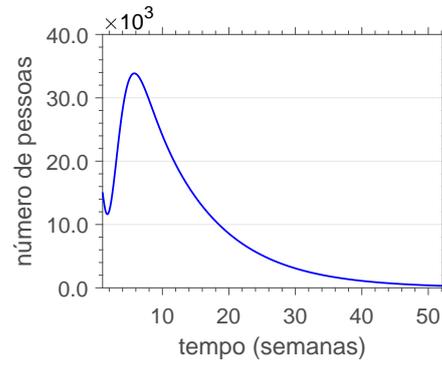


(h) Novos casos

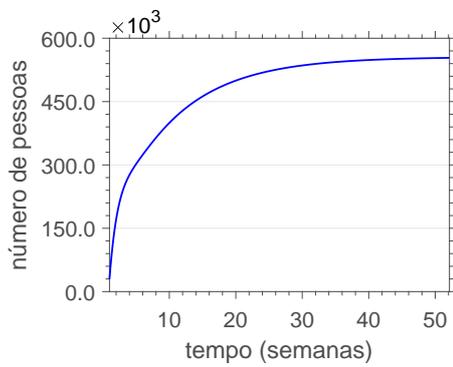
3.8 Curvas da solução da primeira calibração



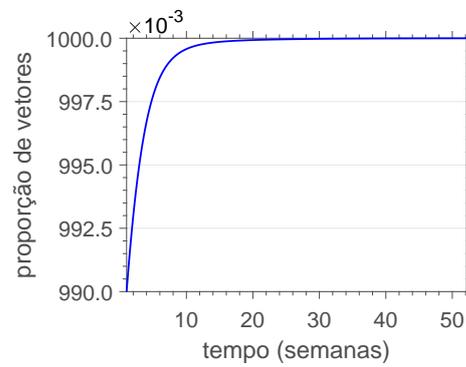
(a) Humanos suscetíveis



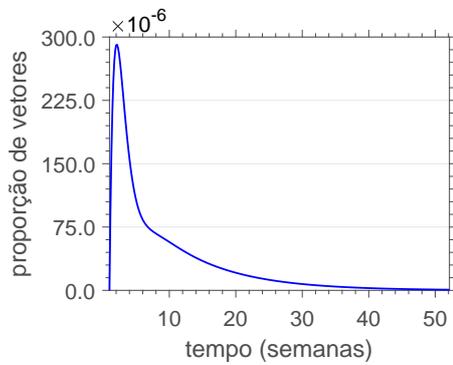
(b) Humanos expostos



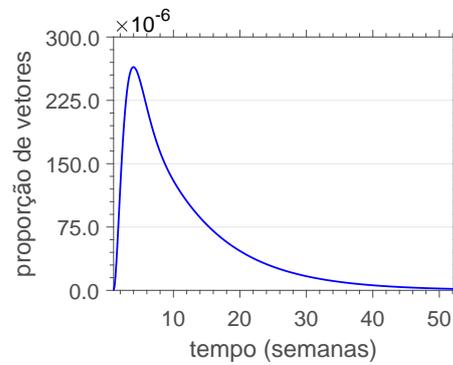
(c) Humanos recuperados



(d) Vetores suscetíveis

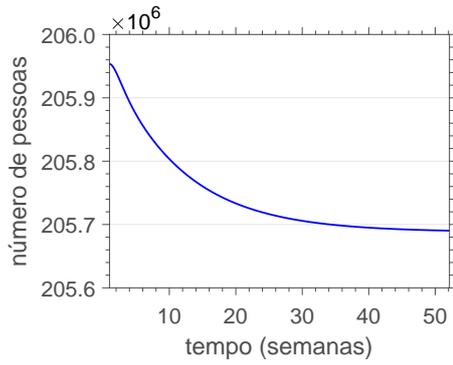


(e) Vetores expostos

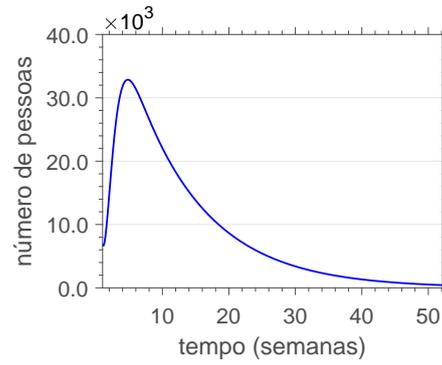


(f) Vetores infecciosos

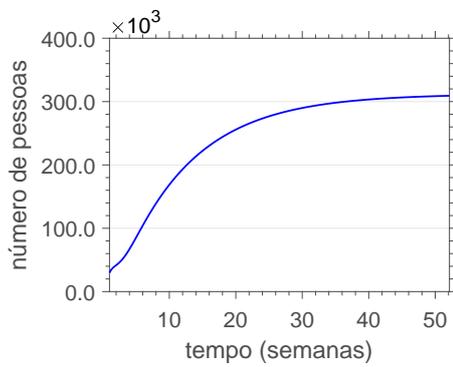
3.9 Curvas da solução da segunda calibração



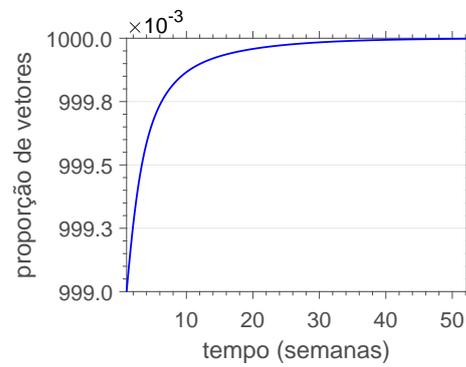
(a) Humanos suscetíveis



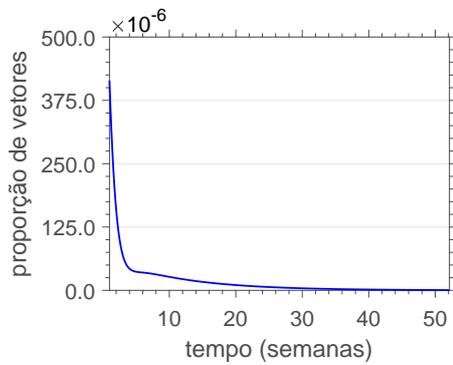
(b) Humanos expostos



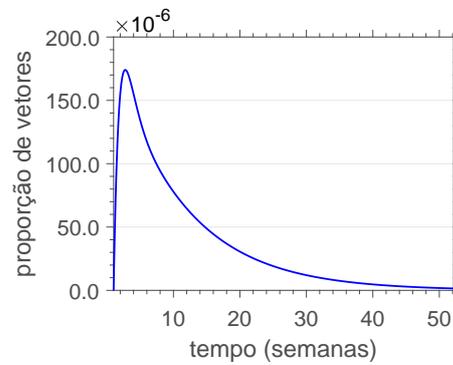
(c) Humanos recuperados



(d) Vetores suscetíveis



(e) Vetores expostos



(f) Vetores infecciosos

4 Produção Científica

4.1 Trabalho submetido a um periódico

Calibration of a SEIR–SEI epidemic model to describe the Zika virus outbreak in Brazil

Eber Dantas^a, Michel Tosin^a, Americo Cunha Jr^{a,*}

^a*NUMERICO – Nucleus of Modeling and Experimentation with Computers, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524, Rio de Janeiro - RJ, 20550-900, Brasil. Phone: +55 21 2334-0323 r: 208*

Abstract

Multiple instances of Zika virus epidemic have been reported around the world in the last two decades, turning the related illness into an international concern. In this context the use of mathematical models for epidemics is of great importance, since they are useful tools to predict the underlying outbreak numbers and allow one to test the effectiveness of different strategies used to combat the associated diseases. This work deals with the development and calibration of an epidemic model to describe the 2016 outbreak of Zika virus in Brazil. A system of 8 differential equations with 7 parameters is employed to model the evolution of the infection through two populations. Nominal values for the model parameters are estimated from the literature. An inverse problem is formulated and solved by comparing the system response to real data from the outbreak. The calibrated results presents realistic parameters and returns reasonable predictions, with the curve shape similar to the outbreak evolution and peak value close to the highest number of infected people during 2016. Considerations about the lack of data for some initial conditions are also made through an analysis over the response behavior according to their change in value.

Keywords: Zika virus dynamics; nonlinear dynamics; mathematical biology; SEIR epidemic model; model calibration; system identification

*Corresponding author.

Email addresses: eber.paiva@uerj.br (Eber Dantas), michel.tosin@uerj.br (Michel Tosin), amero@ime.uerj.br (Americo Cunha Jr)

Preprint submitted to Applied Mathematics and Computation

November 19, 2017

4.2 Trabalhos publicados em congressos

4.2.1 4th Conference of Computational Interdisciplinary Science

1

A mathematical analysis about Zika virus outbreak in Rio de Janeiro

Eber Dantas ¹, Michel Tosin ², João Peterson ³,
Vinicius Lopes ⁴ and Americo Cunha Jr ⁵

NUMERICO - Nucleus of Modelling and Experimentation with Computers,
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

This work deals with the calibration of SEIR epidemic model for Zika virus outbreak, in Rio de Janeiro, occurred in 2016, based on similar numerical analysis applied for disease's evolution in French Polynesia islands. Demographical increasing or decreasing is not considered. Vector is assumed to be infected for it's all lifespan. Model parameters fitting follows an empirical process, by comparison of obtained results with that in Polynesia case study, featuring as satisfactory the values that best reproduce model evolution in Rio de Janeiro scenario.

Keywords: nonlinear dynamics, mathematical biology, SEIR epidemic model, model calibration, Zika outbreak in Rio de Janeiro.

4.2.2 XXXVII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional

Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics, v. 6, n. 1, 2018.
Trabalho apresentado no XXXVII CNMAC, S.J. dos Campos - SP, 2017.

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Zika virus in Brazil: calibration of a epidemic model
for the 2016 outbreak

Eber Dantas¹
Michel Tosin²
Americo Cunha Jr³
NUMERICO - Núcleo de Modelagem e Experimentação Computacional
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Abstract. This work deals with the development and calibration of an epidemic model to describe the 2016 outbreak of Zika virus in Brazil. A mathematical model with 8 differential equations and 7 parameters is employed. Nominal values for the model parameters are estimated from the literature. An inverse problem associated to the model identification is formulated and solved. The calibrated model obtained presents realistic parameters and returns reasonable predictions, with the curve shape similar to the outbreak evolution and peak value close to the maximum number of infected people during 2016.

Keywords. Zika virus dynamics, nonlinear dynamics, mathematical biology, SEIR epidemic model, model calibration, system identification

4.3 Apresentações na forma de pôster

4.3.1 Semana do IME UERJ 2016

Uma análise matemática sobre o surto de Zika vírus no Rio de Janeiro

Michel Antonio Tosin Caldas
Eber Dandas de Sá Paiva
Americo Barbosa da Cunha Junior

michel.tosin@uerj.br eber.paiva@uerj.br americ@ime.uerj.br
NUMERICO – Núcleo de Modelagem e Experimentação Computacional



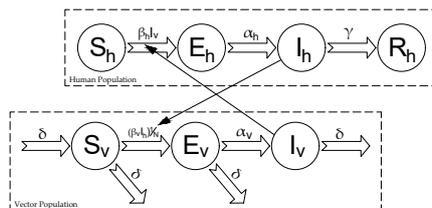
Introdução

O assunto Zika vírus tem sido alvo de grande atenção recentemente devido ao alto grau de surtos que têm ocorrido pelo mundo nos últimos anos e principalmente por causa de sua relação com o desenvolvimento de outras doenças, como a microcefalia. No que diz respeito à matemática, modelos capazes de prever a evolução de um surto de Zika tem sido buscados, permitindo-se estimar o número de novos infectados por semana, para que os órgãos de saúde possam tomar as medidas cabíveis.

Este trabalho se propõe a analisar e calibrar um modelo de epidemia SEIR (susceptível, exposto, infectado e recuperado) para o surto de Zika vírus no Rio de Janeiro ocorrido em 2016, baseado em uma análise numérica semelhante à aplicada para a evolução da doença em ilhas da Polinésia Francesa [1].

Modelo matemático

Para fins de modelagem, neste trabalho apenas a transmissão da Zika por meio da picada dos mosquitos do gênero *Aedes* será considerada. Para descrever o surto de vírus Zika no Rio de Janeiro, será utilizado um modelo de epidemia de tipo SEIR, adaptado de um utilizado na Polinésia Francesa [1]:



O fluxo (evolução) de indivíduos através dos grupos segue as regras definidas pelo seguinte conjunto de equações diferenciais:

$$\frac{dS_h}{dt} = -\beta_h S_h I_v$$

$$\frac{dE_h}{dt} = \beta_h S_h I_v - \alpha_h E_h$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \alpha_h E_h - \gamma I_h$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \gamma I_h$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_h E_h$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \delta - \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - \delta S_v$$

$$\frac{dE_v}{dt} = \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - (\delta + \alpha_v) E_v$$

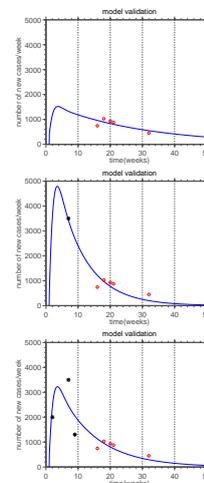
$$\frac{dI_v}{dt} = \alpha_v E_v - \delta I_v$$

S - populações de suscetíveis
 E - populações de incubados
 I - populações de infectados
 R - populações de recuperados
 h - relativo a humanos
 v - relativo ao vetor

β - taxas de transmissão
 γ - taxa de recuperação
 α - proporção de incubação
 $1/\delta$ - tempo de vida do vetor
 N - população de humanos
 t - tempo

Calibração do modelo

A calibração foi feita segundo o método *Trust Region Reflective* [2] para adequação dos parâmetros. Os dados utilizados da epidemia (pontos vermelhos) pertencem ao Ministério da Saúde [3]. O asterisco no 2º gráfico é um valor não oficial da infecção que circulou na mídia brasileira, utilizado no método para a calibração. Os outros dois asteriscos no 3º gráfico resultaram de estimativas consistentes na procura pela melhor curva que se encaixasse aos dados oficiais.



Considerações finais

O modelo SEIR considerado foi calibrado para descrever a situação epidêmica carioca provocada pelo vírus Zika. O resultado se demonstrou qualitativamente satisfatório, porém os parâmetros que conferiram as curvas não condizem com a realidade: o terceiro gráfico é decorrente de $\beta_h = 0.0039 \text{ dias}^{-1}$, uma interação mosquito-homem a cada 256 dias. Em trabalhos futuros, os autores visam estabelecer um modelo estocástico para uma melhor análise quantitativa da confiabilidade do sistema SEIR aplicado a essa epidemia.

Agradecimentos



Referências:

- [1] Kucharski, A. J., Funk, S., Eggo, R. M., Mallet, H., Edmunds, W. J., Nilles, E. J. Transmission Dynamics of Zika Virus in Island Populations: A Modelling Analysis of the 2013–14 French Polynesia Outbreak. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004726>
- [2] Coleman, T.F., and Li, Y., An Interior, Trust Region Approach for Non-linear Minimization Subject to Bounds. *SIAM Journal on Optimization*, 6:418–445, 1996. <http://dx.doi.org/10.1137/0806023>
- [3] Brazil's Ministry of Health Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika. *Boletim Epidemiológico*, Vol.47, Number 18-33, 2016. <https://goo.gl/cim1TX>

Modelagem da Dinâmica Não Linear do Zika Vírus

Michel Antonio Tosin Caldas
Eber Dantas de Sá Paiva
Americo Barbosa da Cunha Junior

michel.tosin@uerj.br eber.paiva@uerj.br americ@ime.uerj.br
NUMERICO – Núcleo de Modelagem e Experimentação Computacional



Introdução

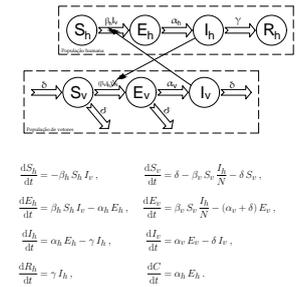
- Mais de 30 países com transmissão autóctona nos últimos 20 anos.
- Aproximadamente 230 mil casos prováveis de Zika no Brasil até a semana 35 de 2017.
- Associação com microcefalia e a síndrome de Guillain-Barre.
- Quase 3 mil casos confirmados de indivíduos com alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados à infecção pelo vírus Zika.
- O principal vetor é *Aedes aegypti*, também transmissor da Dengue e Febre Amarela.

Neste contexto, o uso de modelos matemáticos para epidemias é de grande importância. Este trabalho se propõe a analisar e calibrar um modelo epidemiológico para o surto de Zika vírus ocorrido no Brasil em 2016.



Modelo Matemático

O modelo adotado é uma variante de um modelo Ross-Macdonald para predições epidêmicas. As populações envolvidas (humana e de vetores) são categorizadas seguindo uma estrutura SEIR-SEI.



Condições Iniciais (CI)
O número de novos casos de humanos infecciosos em cada semana epidemiológica (SE) é definido da seguinte forma:

$$N_w = C_w - C_{w-1}, \quad N_1 = C_1.$$

$$\frac{dS_h}{dt} = -\beta_h S_h I_v, \quad \frac{dS_v}{dt} = \delta - \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - \delta S_v,$$

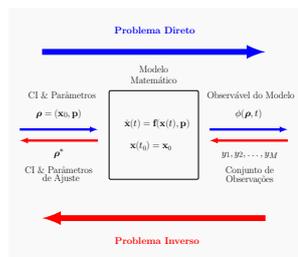
$$\frac{dE_h}{dt} = \beta_h S_h I_v - \alpha_h E_h, \quad \frac{dE_v}{dt} = \beta_v S_v \frac{I_h}{N} - (\alpha_v + \delta) E_v,$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \alpha_h E_h - \gamma I_h, \quad \frac{dI_v}{dt} = \alpha_v E_v - \delta I_v,$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \gamma I_h, \quad \frac{dC}{dt} = \alpha_h E_h.$$

$x_0 = (S_h(t), E_h(t), I_h(t), R_h(t), S_v(t), E_v(t), I_v(t), C(t)) \in \mathbb{R}^8$
 $p = (N, \beta_h, \alpha_h, \gamma, \beta_v, \alpha_v, \delta) \in \mathbb{R}^7$
 $S_h(t) + E_h(t) + I_h(t) + R_h(t) = N$
 $S_v(t) + E_v(t) + I_v(t) = 1$

Calibração do Modelo



A calibração é feita utilizando um conjunto de dados epidêmicos coletados pelos órgãos nacionais de Saúde. Então, a partir dessa coleção de dados coletados Y_1, Y_2, \dots, Y_M .

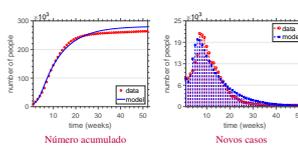
procura-se encontrar o conjunto de ajuste de parâmetros e condições iniciais tal que

$$p' = \arg \min_p \left\| \sum_{n=1}^M [y_n - \phi(p, t_n)]^2 \right\|.$$

Neste trabalho foi usado um método Trust-Region-Reflective limitado.

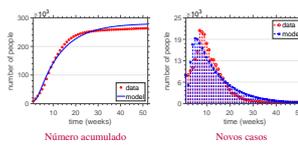
Resultados

Primeira Calibração



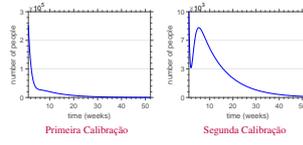
- Parâmetros razoáveis
- Acumulado de infecciosos ultrapassa os dados por apenas 6%
- O pico de novos casos se difere do máximo dos dados por 7.87%
- A soma das CI de humanos se difere em 9.82% da população total
- A soma das CI dos vetores é 0.99
- A CI de humanos infecciosos é $\approx 253,369$ indivíduos

Segunda Calibração

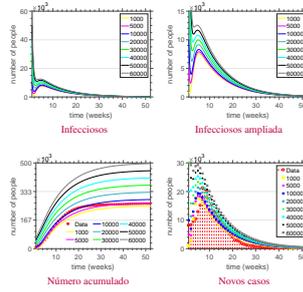


- Parâmetros razoáveis
- Acumulado de infecciosos ultrapassa os dados por apenas 5.74%
- A soma das CI dos vetores é 0.999
- A CI de humanos infecciosos é $\approx 10,000$ indivíduos
- A soma das CI de humanos é igual a população total
- O pico de novos casos se difere do máximo dos dados por 10.57%
- O pico dos novos casos ocorre 2 semanas antes do pico dos dados

Curvas de humanos infecciosos



Resultados complementares



Considerações Finais

O objetivo de calibração do modelo com dados da epidemia de 2016 foi alcançado, assim como o desejado pelo estudo de sensibilidade. Os resultados foram apresentados no CCIS 2016 e CNMAC 2017. Um artigo com os detalhes da pesquisa foi submetido a uma revista de grande circulação. Em trabalhos futuros, pretende-se implementar atualização bayesiana e desenvolver um modelo estocástico para a análise.

Agradecimentos



Referências

- [1] D. L. Smith, K. E. Battle, S. I. Hay, C. M. Barker, et al. Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathog.*, 8(4), 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002388>
- [2] Ministério da Saúde. Petido 25820000408201713. e-SIC. <https://goo.gl/7vXk1a> (Jan 26, 2017)
- [3] E. Dantas, M. Tosin, J. Peterson, V. Lopes, A. Cunha Jr. A mathematical analysis about Zika virus outbreak in Rio de Janeiro. In *Proceedings of the 4th Conference of Computational Interdisciplinary Sciences (CCIS 2016)*, SP, Brasil, 2016.
- [4] E. Dantas, M. Tosin, A. Cunha Jr. Zika virus in Brazil: calibration of an epidemic model for 2016 outbreak. In *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, 2017*, SP, Brasil, 2017.
- [5] E. Dantas, M. Tosin, A. Cunha Jr. Calibration of a SEIR epidemic model to describe Zika virus outbreak in Brazil, 2017. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01456776v3> (Mar 21, 2017)