

**FUNDAÇÃO GETULIO VARGAS
ESCOLA DE MATEMÁTICA APLICADA**

RAPHAEL FELBERG LEVY

**UTILIZAÇÃO DE INDICADORES AMBIENTAIS E
EPIDEMIOLÓGICOS NO ESTUDO DA DINÂMICA DA MALÁRIA**

Rio de Janeiro
2023

RAPHAEL FELBERG LEVY

**UTILIZAÇÃO DE INDICADORES AMBIENTAIS E
EPIDEMIOLÓGICOS NO ESTUDO DA DINÂMICA DA MALÁRIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentada
para a Escola de Matemática Aplicada
(FGV/EMAp) como requisito para o grau de
bacharel em Matemática Aplicada.

Área de estudo: Modelagem biológica.

Orientador: Flávio Codeço Coelho

Rio de Janeiro

2023

Ficha catalográfica elaborada pela BMHS/FGV

Felberg Levy, Raphael

Utilização de indicadores ambientais e epidemiológicos no estudo da dinâmica da malária/ Raphael Felberg Levy. – 2023.
47f.

Trabalho de Conclusão de Curso – Escola de Matemática Aplicada.

Advisor: Flávio Codeço Coelho.
Includes bibliography.

1. Matemática 2. Aplicada 2. na matemática I. Codeço Coelho, Flávio II. Escola de Matemática Aplicada III. Utilização de indicadores ambientais e epidemiológicos no estudo da dinâmica da malária

RAPHAEL FELBERG LEVY

**UTILIZAÇÃO DE INDICADORES AMBIENTAIS E
EPIDEMIOLÓGICOS NO ESTUDO DA DINÂMICA DA MALÁRIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentada para a Escola de
Matemática Aplicada (FGV/EMAp) como requisito para o
grau de bacharel em Matemática Aplicada.

Área de estudo: Modelagem biológica.

E aprovado em 12/12/2023
Pela comissão organizadora

Flávio Codeço Coelho
Escola de Matemática Aplicada

Claudio José Struchiner
Escola de Matemática Aplicada

Mônica da Silva-Nunes
Universidade Federal de São Carlos -
UFSCar

Agradecimentos

À minha família, especialmente meus pais, por todo o apoio e incentivo ao longo não só da graduação, como em toda a jornada até esse momento.

Ao meu orientador, Flávio Codeço Coelho, por ser meu guia no desenvolvimento desse Trabalho e por me apresentar à área da modelagem de fenômenos biológicos.

A todos os professores que tive a oportunidade de conhecer e com quem tive o prazer de aprender ao longo da graduação, e aos monitores que se dispunham a ajudar nos momentos mais difíceis.

E por fim, gostaria de agradecer a todos os meus amigos que me acompanharam e me apoiaram até aqui. Os últimos 4 anos não seriam os mesmos sem vocês.

Resumo

A malária é uma doença infecciosa transmitida por mosquitos infectados por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo a região amazônica considerada área endêmica para a doença. Esse trabalho tem como intuito analisar o comportamento dessa transmissão baseado em modificações climáticas e ambientais, como temperatura, precipitação e desmatamento, através de modificações propostas aos modelos SIR e SEI, de forma a contribuir no estudo de aplicações de efeitos externos na evolução da doença. O Projeto Trajetórias, desenvolvido pelo Centro de Biodiversidade e Serviços Ecossistêmicos (SinBiose/CNPq), será usado como base de referência para as análises.

Palavras-chave: Modelagem biológica. Malária. Amazônia. SIR. SEI.

Abstract

Malaria is an infectious disease transmitted by mosquitoes infected by protozoa of the genus *Plasmodium*, with the Amazon region being considered an endemic area for the disease. This work aims to analyze the behavior of this transmission based on climatic and environmental changes, such as temperature, precipitation and deforestation, through proposed modifications to the SIR and SEI models, in order to contribute to the study of applications of external effects on the evolution of the disease. The Trajetórias Project, developed by the Synthesis Center on Biodiversity and Ecosystem Services (SinBiose/CNPq) will be used as a reference base for the analyses.

Keywords: Biological modelling. Malaria. Amazon. SIR. SEI.

Lista de ilustrações

Figura 1 – SIR com dados originais	21
Figura 2 – SEI com dados originais	21
Figura 3 – Gráfico da temperatura	23
Figura 4 – Gráfico da precipitação	23
Figura 5 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 15$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $D_1 = 55$ ($^{\circ}C$ dias), $b_2 = 0.2$, $\gamma = 1/365$	31
Figura 6 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 15$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $D_1 = 55$ ($^{\circ}C$ dias), $b_2 = 0.2$, $\gamma = 1/365$	31
Figura 7 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $E_{M0} = 1$, $I_{H0} = 1$	33
Figura 8 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $E_{M0} = 1$, $I_{H0} = 1$	33
Figura 9 – \mathcal{R}_0 em função de k	35
Figura 10 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $k = 2.5$	35
Figura 11 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $k = 2.5$	36
Figura 12 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $k = 5$	36
Figura 13 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $k = 5$	37
Figura 14 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $k = 10$	37
Figura 15 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5$ ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$, $B = 15$ ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$, $C = -48.78$ (dias) $^{-1}$, $R_L = 450$ mm, $k = 10$	38
Figura 16 – I_H^* em função de k	38
Figura 17 – S_H^* em função de k	39
Figura 18 – Equilíbrio global $S_H^* \times I_H^*$ para $k = 10$	39

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros usados na modelagem	16
Tabela 2 – Parâmetros usados na modelagem	17
Tabela 3 – Parâmetros usados na modelagem	18
Tabela 4 – População rural de Manaus de 2004 a 2009	19
Tabela 5 – Valores dos parâmetros de clima	22

Sumário

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	12
3	RESULTADOS	21
4	DISCUSSÃO	41
5	CONCLUSÃO	43
	Referências	44
	APÊNDICES	46
	APÊNDICE A – RESULTADOS DESENVOLVIDOS	47

1 Introdução

A Amazônia é uma das maiores e mais biodiversas florestas tropicais do mundo, abrigando inúmeras espécies de plantas, animais e microrganismos, incluindo vetores e patógenos responsáveis pela transmissão de diversas doenças. Entre elas, uma das mais comuns é a malária, que é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos pela picada da fêmea infectada do mosquito do gênero *Anopheles*. Ela está presente em 22 países americanos, porém as áreas com maior risco de infecção estão localizadas na região amazônica, englobando nove países, e que representaram 68% dos casos de infecção em 2011 (PIMENTA et al., 2015). Apesar de ser muito comum nas Américas, a malária não é limitada a esse continente, sendo encontrada em países da África e Ásia, tendo resultado em mais de dois milhões de casos de infecção e 445 mil mortes ao redor do mundo em 2016 (JOSLING; WILLIAMSON; LLINÁS, 2018).

Notavelmente, a transmissão de doenças por vetores é intimamente relacionada a alterações ambientais que interferem no ecossistema dos organismos transmissores e dos organismos afetados. No caso da Amazônia, povoados agrícolas e agropecuários são alguns dos fatores que mais favorecem a transmissão da doença, tanto pelo desmatamento que causam para seu estabelecimento, quanto pelo agrupamento de pessoas em ambientes próximos ao habitat do vetor (SILVA-NUNES, M. da et al., 2008), em especial por aglomerar migrantes não-imunes próximos a esses criadouros naturais e artificiais (SILVA-NUNES, Mônica da et al., 2012).

Além disso, outros fatores, como chuvas, queimadas e mineração também são muito influentes na transmissão de doenças na região. Esses eventos resultam em perda de habitat, fragmentação de ecossistemas e alterações no clima, afetando a distribuição e abundância de vetores e hospedeiros, bem como a interação entre eles e os patógenos. Ademais, o crescimento populacional e a urbanização também têm um papel importante na disseminação de doenças, uma vez que aumentam a exposição dos seres humanos aos vetores e aos riscos de infecção.

Diante desse contexto, este trabalho visa investigar a transmissão de doenças por vetores na Amazônia e analisar como os impactos ambientais influenciam a dinâmica de transmissão da malária, os fatores ecológicos e socioeconômicos que afetam essa disseminação e possíveis estratégias de prevenção e controle, tendo como referência principal o Projeto Trajetórias, desenvolvido pelo Centro de Biodiversidade e Serviços Ecossistêmicos (SinBiose/CNPq), que é um dataset incluindo indicadores ambientais, epidemiológicos, econômicos e socioeconômicos para todos os municípios da Amazônia Legal, analisando a

relação espacial e temporal entre trajetórias econômicas ligadas à dinâmica dos sistemas agrários, sendo eles rurais de base familiar ou produção agrícola e de gado em larga escala, a disponibilidade de recursos naturais e o risco de doenças ([RORATO et al., 2023](#)).

2 Metodologia

Corresponde ao corpo do trabalho, contendo a exposição ordenada e pormemorizada do assunto. Constan aqui a revisão de literatura, metodologia adotada, os resultados e sua discussão. Divide-se em seções e subseções. (PIMENTA et al., 2015)

Para a elaboração do trabalho, serão usados dados populacionais do dataset do Projeto Trajetórias e dados climáticos do Climate Data, e serão abordados métodos de transmissão de doenças baseados em equações diferenciais ordinárias, como o SIR, e, partindo de uma modelagem simples, serão incluídos os fenômenos ambientais, como desmatamento e queimada, para verificar como modificações no ecossistema irão interferir no modelo elaborado previamente. Os cálculos computacionais foram realizados em ambiente SageMath 9.2, utilizando funções de integração numérica do Scipy para solução do método.

Descrevendo primeiramente SIR ^{[6],[7]}, que pode ser considerado a base de modelos que serão usados ao longo do projeto, este foi desenvolvido por W. O. Kermack e A. G. McKendrick em 1927, sendo um dos modelos mais usados para a modelagem de epidemias, levando em consideração três compartimentos:

S : número de indivíduos suscetíveis

I : número de indivíduos infectados

R : número de indivíduos recuperados

Nesse modelo, os indivíduos saudáveis na classe S são suscetíveis ao contato com indivíduos da classe I , e são transferidos para esse compartimento caso contraiam a doença. Indivíduos infectados podem espalhar a doença por contato direto com indivíduos suscetíveis, mas também podem se tornar imunes ao longo do tempo, sendo transferidos para o compartimento R . Em geral, R inclui o total de recuperados (imunes) e mortos em decorrência da doença, mas podemos assumir que o número de mortos é muito baixo em relação ao tamanho da população total, podendo ser ignorado. Consideramos também que indivíduos nessa categoria não voltarão a ser suscetíveis ou infecciosos.

Considerando uma epidemia em um espaço curto de tempo e que a doença não é fatal, podemos ignorar dinâmicas vitais de nascimento e morte. Com isso, podemos descrever o modelo SIR através do seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{cases}$$

No modelo, $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, ou seja, a população total no tempo t , enquanto que β é a taxa de infecção e γ é a taxa de recuperação. Dado que $S + I + R$ é sempre constante se ignorarmos nascimento e morte, temos $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$.

Para que a doença possa se espalhar, é fácil ver que $\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I > 0$. Assim, $\frac{\beta SI}{N} > \gamma I \Rightarrow \frac{\beta S}{N} > \gamma$. Supondo que estamos no início da infecção, dado que queremos ver como se espalha, I será muito pequeno e $S \approx N$. Concluimos então que $\frac{\beta N}{N} > \gamma \Rightarrow \frac{\beta}{\gamma} > 1$. É possível derivar esse valor adimensionalizando o modelo: sejam $y^* = \frac{S}{N}$, $x^* = \frac{I}{N}$, $z^* = \frac{R}{N}$ e $t^* = \frac{t}{1/\gamma} = \gamma t$, de forma que $y^* + x^* + z^* = 1$. Substituindo o sistema de EDOs acima utilizando esses valores:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \frac{d(y^*N)}{d(t^*/\gamma)} = -\frac{\beta SI}{N} = -\frac{\beta(y^*N)(x^*N)}{N} = -\beta y^*N x^* \\ \frac{dI}{dt} = \frac{d(x^*N)}{d(t^*/\gamma)} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I = \frac{\beta(y^*N)(x^*N)}{N} - \gamma(x^*N) = \beta y^*N x^* - \gamma x^*N \\ \frac{dR}{dt} = \frac{d(z^*N)}{d(t^*/\gamma)} = \gamma I = \gamma(x^*N) \end{cases}$$

Agora, cancelando os fatores N e γ em ambos os lados das equações:

$$\begin{cases} \frac{d(y^*)}{d(t^*)} = -\frac{\beta y^* x^*}{\gamma} \\ \frac{d(x^*)}{d(t^*)} = \frac{\beta y^* x^*}{\gamma} - x^* \\ \frac{d(z^*)}{d(t^*)} = x^* \end{cases}$$

Sendo assim temos um sistema dado apenas por y^* e x^* e o parâmetro $\frac{\beta}{\gamma}$, que podemos chamar de R_0 .

Como esse trabalho será focado principalmente na modelagem de malária, irei agora apresentar um dos primeiros modelos desenvolvidos especialmente para essa doença, por Sir Ronald Ross em 1911 [8], que usa duas EDOs distintas das apresentadas acima:

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = bp'i \frac{N-I}{N} - aI \\ \frac{di}{dt} = bp(n-i) \frac{I}{N} - mI \end{cases}$$

Nesse caso, N é a população humana total, $I(t)$ é o número de humanos infectados no tempo t , n é a população total de mosquitos, $i(t)$ é o número de mosquitos infectados no tempo t , b é a taxa de picadas, p é a probabilidade de transmissão do humano para o mosquito por picada, p' é a probabilidade de transmissão do mosquito para o humano por picada, a é a taxa de recuperação da infecção de um humano e m é a taxa de mortalidade dos mosquitos. $bp'i \frac{N-I}{N} dt - aI dt$ representam respectivamente o número de novos humanos infectados e o número de humanos recuperados no intervalo dt , enquanto que $bp(n-i) \frac{I}{N} dt - mI dt$ representam respectivamente o número de novos mosquitos infectados e o número de mosquitos que morrem nesse intervalo de tempo, assumindo que a infecção não interfere na taxa de mortalidade dos mosquitos.

Para esse modelo, Ross discutiu dois pontos de equilíbrio, em que $\frac{dI}{dt} = \frac{di}{dt} = 0$. Eles ocorrem quando $I = i = 0$, que é o caso onde não existe malária, e, para $I, i > 0$, $I = N \frac{1 - amN/(b^2 pp'n)}{1 + aN/(bp'n)}$ e $i = n \frac{1 - amN/(b^2 pp'n)}{1 + m/(bp)}$. Ainda, para que a doença se estabeleça, n deve ser maior que um valor limiar $n^* = \frac{amN}{b^2 pp'}$. Nesse caso a doença se torna endêmica. Caso $n < n^*$, o equilíbrio estará em $I = i = 0$ e a doença irá desaparecer.

Dividindo as equações dos pontos de equilíbrio por $I \times i$, temos:

$$\begin{cases} \frac{bp}{N} = \frac{bpn}{Ni} - \frac{m}{I} \\ \frac{bp'}{N} = \frac{bp'}{I} - \frac{a}{i} \end{cases}$$

O que transforma o problema em um sistema linear com dois desconhecidos, I e i .

Agora, irei apresentar o modelo que será usado para o desenvolvimento do trabalho, feito com base no elaborado por Paul E. Parham e Edwin Michael em 2010, que leva em consideração fatores como a chuva e temperatura (R e T , respectivamente) [9].

Definindo as equações que serão utilizadas:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_H}{dt} = -ab_2 \left(\frac{I_M}{N} \right) S_H \\ \frac{dI_H}{dt} = ab_2 \left(\frac{I_M}{N} \right) S_H - \gamma I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \gamma I_H \\ \frac{dS_M}{dt} = b - ab_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M - \mu S_M \\ \frac{dE_M}{dt} = ab_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M - \mu E_M - ab_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M l(\tau_M) \\ \frac{dI_M}{dt} = ab_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M l(\tau_M) - \mu I_M \end{array} \right.$$

É preciso comentar que o modelo original utilizava $I_M(t - \tau)$ em $\frac{dI_H}{dt}$ e $I_H(t - \tau)$ em $\frac{dE_M}{dt}$ (na passagem de E para I) e $\frac{dI_M}{dt}$, respectivamente, mas como isso faria com que o modelo fosse baseado em equações com atraso, foi recomendado pelo orientador do Trabalho que essa diferença fosse desconsiderada, e usasse apenas t atual.

Tendo as equações do modelo para a população de humanos e de mosquitos, irei primeiro definir os parâmetros utilizados na modelagem e outras funções necessárias, e depois as variáveis usadas:

Parâmetro	Definição	Cálculo
$T(t)$	Temperatura	$T_1(1 + T_2 \cos(\omega_1 t - \phi_1))$
$R(t)$	Precipitação	$R_1(1 + R_2 \cos(\omega_2 t - \phi_2))$
$b(R, T)$	Taxa de nascimento de mosquitos (/ dia)	$\frac{B_E p_E(R) p_L(R, T) p_P(R)}{(\tau_E + \tau_L(T) + \tau_P)}$
$a(T)$	Taxa de picadas (/dia)	$\frac{(T - T_1)}{D_1}$
$\mu(T)$	Taxa de mortalidade de mosquitos per capita (/ dia)	$-\log(p(T))$
$\tau_M(T)$	Duração do ciclo de esporozoitos (dias)	$\frac{DD}{(T - T_{min})}$
$\tau_L(T)$	Duração da fase de desenvolvimento das larvas (dias)	$\frac{1}{c_1 T + c_2}$
$p(T)$	Taxa diária de sobrevivência dos mosquitos	$e^{(-1/(AT^2+BT+C))}$
$p_L(R)$	Probabilidade de sobrevivência das larvas dependente de chuva	$(\frac{4p_{ML}}{R_L^2})R(R_L - R)$
$p_L(T)$	Probabilidade de sobrevivência das larvas dependente de temperatura	$e^{-(c_1 T + c_2)}$
$p_L(R, T)$	Probabilidade de sobrevivência das larvas dependente de temperatura e chuva	$p_L(R)p_L(T)$
$l(\tau_M)(T)$	Probabilidade de sobrevivência de mosquitos durante o ciclo de esporozoitos (/ dia)	$p(T)^{\tau_M(T)}$
$M(t)$	Número total de mosquitos	$S_M(t) + E_M(t) + I_M(t)$
$N(t)$	Número total de humanos	$S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)$

Tabela 1 – Parâmetros usados na modelagem

Parâmetro	Definição
b_1	Proporção de picadas de mosquitos suscetíveis em humanos infectados que produzem infecção
b_2	Proporção de picadas de mosquitos infectados em humanos suscetíveis que produzem infecção
γ	1/Duração média da infecciosidade em humanos (dias^{-1})
T_1	Temperatura média na ausência de sazonalidade ($^{\circ}\text{C}$)
T_2	Amplitude da variabilidade sazonal na temperatura
R_1	Precipitação mensal média na ausência de sazonalidade (mm)
R_2	Amplitude da variabilidade sazonal na precipitação
ω_1	Frequência angular das oscilações sazonais na temperatura (meses^{-1})
ω_2	Frequência angular das oscilações sazonais na precipitação (meses^{-1})
ϕ_1	"Phase lag" da variabilidade da temperatura (defasagem de fase)
ϕ_2	"Phase lag" da variabilidade da precipitação (defasagem de fase)
B_E	Número de ovos colocados por adulto por oviposição
p_{ME}	Probabilidade máxima de sobrevivência dos ovos
p_{ML}	Probabilidade máxima de sobrevivência das larvas
p_{MP}	Probabilidade máxima de sobrevivência das pupas
τ_E	Duração da fase de desenvolvimento dos ovos (dias)
b_3^*	Taxa de infecção em mosquitos expostos ($1/\tau_M(T)$)

Tabela 2 – Parâmetros usados na modelagem

Parâmetro	Definição
τ_P	Duração da fase de desenvolvimento das pupas (dias)
R_L	Chuva limite até que os sítios de reprodução sejam eliminados, removendo indivíduos de estágio imaturo (mm)
T_{min}	Temperatura mínima, abaixo dessa temperatura não há desenvolvimento do parasita: 14.5 ($^{\circ}C$)
DD	“Degree-days” para desenvolvimento do parasita. Número de graus em que a temperatura média diária excede a temperatura mínima de desenvolvimento. “Sum of heat” para maturação: 105 ($^{\circ}C$ dias) ^{[10],[15]}
A	Parâmetro empírico de sensibilidade ($^{\circ}C^2$ dias) $^{-1}$
B	Parâmetro empírico de sensibilidade ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$
C	Parâmetro empírico de sensibilidade (dias $^{-1}$)
D_1	Constante: 36.5 ($^{\circ}C$ dias)
c_1	Parâmetro empírico de sensibilidade ($^{\circ}C$ dias) $^{-1}$
c_2	Parâmetro empírico de sensibilidade (dias $^{-1}$)
T'^*	Parâmetro empírico de temperatura ($^{\circ}C$)

Tabela 3 – Parâmetros usados na modelagem

Parâmetros marcados com * foram adicionados durante o desenvolvimento da modelagem para correção de imprecisões derivadas das equações originais do artigo de referência.

Tendo as equações e parâmetros, a modelagem foi feita inicialmente utilizando dados da zona rural de Manaus, no período de 2004 a 2008, que foram selecionados devido à maior incidência de casos de malária causados por *P. vivax*, sendo a espécie responsável pelo maior número de casos no Brasil ^[11,12]. Usando a função de incidência utilizada no projeto Trajetórias ^[5], temos:

$$\text{Inc}(d, m, z, t_1, t_2) = \frac{\text{Casos}(d, m, z, t_1, t_2)}{\text{Pop}(m, z, (t_1 + t_2)/2) \times 5 \text{ anos}} \times 10^5,$$

onde $\text{casos}(d, m, z, t_1, t_2)$ é o número de casos da doença d na zona z do município m , e t_1 e t_2 são os anos iniciais e finais do intervalo, enquanto que $\text{pop}(m, z, (t_1 + t_2)/2) \times 5 \text{ anos}$ é a população na zona z do município m no meio do período multiplicado pelo total de

anos de observação. Nesse caso, poderíamos indicar como:

$$\text{Inc}(\text{Vivax, Manaus, Rural, 2004, 2008}) = \frac{\text{Casos}(\text{Vivax, Manaus, Rural, 2004, 2008})}{\text{Pop}(\text{Manaus, Rural, 2006}) \times 5 \text{ anos}} \times 10^5$$

$$184030.8 = \frac{78745}{5\text{Pop}} \times 10^5 \Rightarrow \text{Pop} \approx 8558$$

Usando dados da população total de Manaus nesse período, cuja incidência foi de 3106.4 e o número de casos foi de 262264, a população total do município foi estimada como sendo de 1688540 habitantes. Com isso, a população rural pôde ser considerada como aproximadamente 0.5% da população do município.

Tendo estimado o tamanho porcentual da população rural na cidade, foi possível calcular essa população em cada um dos anos da análise através de uma interpolação linear feita com dados de séries históricas do IBGE ^[13]:

Ano	População rural estimada
2004	7717
2005	7889
2006	8061
2007	8233
2008	8492
2009	8751

Tabela 4 – População rural de Manaus de 2004 a 2009

Como haviam dados populacionais para os anos de 2000, 2007 e 2010, as interpolações foram feitas com diferentes pontos iniciais e finais, usando de 2000 a 2007 para 2004-2007, e de 2007 a 2010 para 2008-2009, de forma a utilizar corretamente a população de 2007.

Descrevendo agora um pouco da teoria por trás dos fatores ambientais, segundo ^[16], a remoção da copa das árvores permitiu a reemergência da malária na América do Sul, já que em áreas desmatadas, sem as copas cobrindo o solo, poças d'água sob luz solar atraem mosquitos da espécie *Anopheles darlingi*, principal vetor relacionado à malária humana na Amazônia ^[17], sendo que costumam ser menos encontrados em florestas ainda intactas. Isso

ocorre porque a luz e calor favorecem o desenvolvimento de larvas e pupas, além de uma maior disponibilidade de algas para alimentação das larvas ^[18]. O aumento da temperatura ambiente também favorece a capacidade vetorial dos mosquitos. O desmatamento também atrai e aproxima humanos para que possam tomar parte em atividades madeireiras, de agricultura e construção de rodovias, trazendo indivíduos infectados com o *Plasmodium* para uma área em que tanto o vetor quanto o ambiente já foram modificados de forma a favorecer a sua transmissão. Ainda, a agricultura também favorece a sedimentação dos rios, sendo ambientes propícios para o estabelecimento de criadouros. Sendo assim, pode ser considerada uma mudança adequada para o modelo para levar em consideração o desmatamento, o aumento das probabilidades de sobrevivência dos ovos, larvas e pupas, além de aumentar a proporção de picadas que produzem infecção, devido ao aumento da densidade populacional humana em áreas próximas aos criadouros dos mosquitos.

3 Resultados

Analisando primeiro os resultados obtidos com os parâmetros originais do artigo de Parham e Michael ($T_1 = 23.2$, $T_2 = 0.07$, $\omega_1 = 0.67$, $\phi_1 = 1.53$, $R_1 = 85.9$, $R_2 = 0.98$, $\omega_2 = 0.65$, $\phi_2 = 1.99$, $A = -0.03$, $B = 1.31$, $C = -4.4$, $b_1 = 0.04$, $b_2 = 0.09$, $T_{min} = 14.5$, $\gamma = 1/120$, $R_L = 50$, $c_1 = 0.00554$, $c_2 = -0.06737$ (PARHAM; MICHAEL, 2010), (OKUNEYE; GUMEL, 2017)), e utilizando a população média estimada anteriormente e um valor arbitrário para a população de mosquitos, de 10000, assumindo 1000 humanos infectados e 5000 mosquitos expostos à malária em $t = 0$, a modelagem ficou como a seguir ¹:

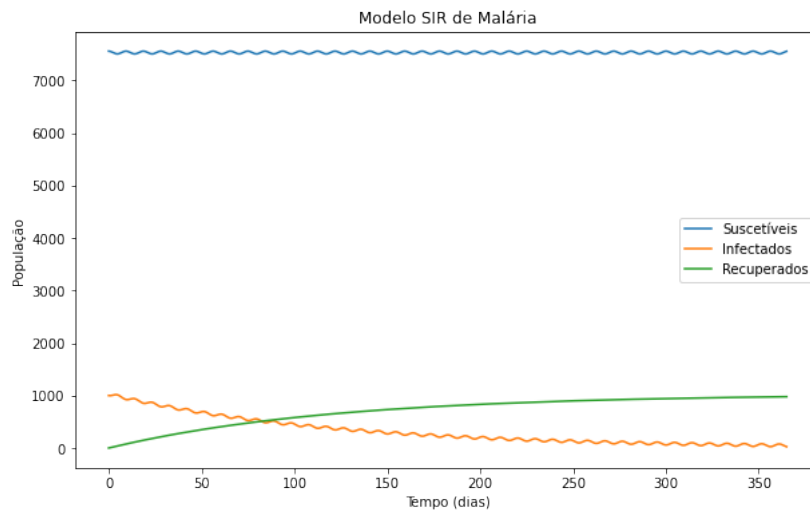


Figura 1 – SIR com dados originais

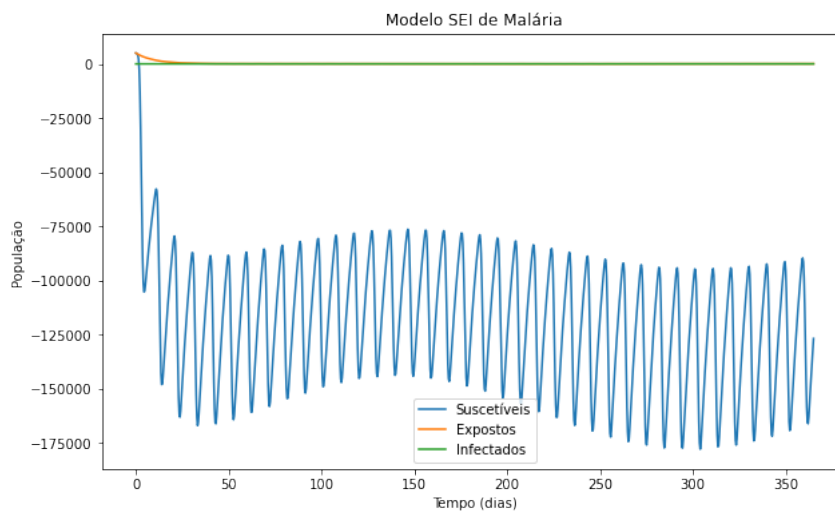


Figura 2 – SEI com dados originais

¹ A elaboração do modelo com os dados originais pode ser encontrada em <https://github.com/RaphaLevy/TCC/blob/main/old/Dados%20Originais.ipynb>.

Com essa modelagem inicial, é perceptível uma forte oscilação do número de humanos e mosquitos suscetíveis, assim como de humanos infectados. Ademais, é notável que, com esses parâmetros, a epidemia não irá se estabilizar, visto que o número de humanos infectados tende a 0 ao longo do ano, enquanto que a população de mosquitos suscetíveis fica negativa e a população de expostos e infectados também tende a 0. Esses efeitos foram caracterizados pela temperatura e precipitação oscilando em períodos de tempo muito curtos, devido a um alto valor de ω para ambas as funções.

Coletando dados climatológicos de Manaus em ([CLIMATEDATA.ORG](https://climatedata.org), s.d.), a temperatura e precipitação média foram estimados como $26.4^{\circ}C$ e 250.083 mm, respectivamente. Com esses dados, a amplitude da variabilidade sazonal, frequência angular e “phase lag” da variabilidade para ambos foram definidos de forma a aproximar os valores reais:

Parâmetro	Valor
T_1	$26.4^{\circ}C$
T_2	0.025
ω_1	$0.017 \text{ (meses)}^{-1}$
ϕ_1	-1.45
R_1	250.083 mm
R_2	0.565
ω_2	$0.02 \text{ (meses)}^{-1}$
ϕ_2	1.6

Tabela 5 – Valores dos parâmetros de clima

Os parâmetros de amplitude (T_2 e R_2) e defasagem de fase (ϕ_1 e ϕ_2) são adimensionais. A temperatura e precipitação ao longo do ano evoluem então da seguinte maneira²:

² A elaboração dos gráficos pode ser encontrada em https://github.com/RaphaLevy/TCC/blob/main/Discuss%C3%A3o/Correcao_de_Modelagens.ipynb

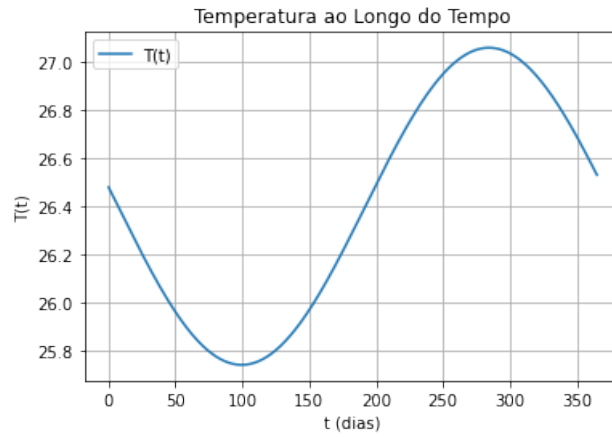


Figura 3 – Gráfico da temperatura

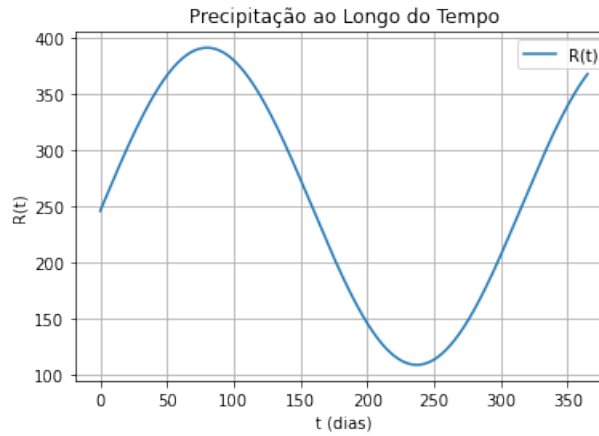


Figura 4 – Gráfico da precipitação

De forma a garantir a corretude da função com os parâmetros utilizados, calculei os valores da temperatura nos meses de outubro e maio, que são o mais quente e frio do ano, com temperaturas médias de 27.6°C e 25.8°C respectivamente, e da precipitação em março e agosto, que são os meses com maior e menor precipitação, com 395 e 114 mm, respectivamente. Os valores médios obtidos foram de 27.06°C , 25.86°C , 390.67 mm e 112.89 mm. Tendo os parâmetros de T e R prontos para uma primeira análise, a evolução das populações de humanos e mosquitos foram verificadas utilizando $N = 8558$, com $S_{H0} = 7558$, $I_{H0} = 10000$, $M = 300000$, $S_{M0} = 250000$, $E_{M0} = 50000$, $A = 317.925$, $B = 15$, $C = -48.78$ e $R_L = 312$ mm. Os resultados podem ser encontrados no Apêndice 1 e 2 ³.

Notavelmente, a modelagem resultante não está correta, com ambas as populações se tornando negativas em certos pontos, especialmente a da população humana, cujo número de infectados decai para aproximadamente -300000. Verificando as EDOs, foi possível ver que o único parâmetro que é dado em função da temperatura e chuva no SIR é o $a(T)$, que

³ A elaboração dos gráficos acima pode ser encontrada em https://github.com/RaphaLevy/TCC/blob/main/old/Testa_Infectados_Humanos.ipynb

é a taxa de picadas por dia. Dada a sua fórmula, e sabendo que a temperatura inicialmente decai nos primeiros meses do ano, tem-se que a tomará valores negativos na equação de infectados, visto que T_1 será maior que T inicialmente, explicando o comportamento da curva. Se comparado com os dados do artigo de Parham e Michael, cuja temperatura é crescente inicialmente, foi necessário modificar a ordem do numerador dessa taxa para que, num primeiro momento, não se torne negativa conforme a temperatura decai. Utilizando então a equação $a(T) = \frac{T_1 - T}{D_1}$, os resultados podem ser vistos no apêndice 3 e 4.

Com essas modificações, a evolução da população humana parece mais viável do que estava anteriormente, com o número de infectados inicialmente baixo, aumentando ao longo do ano e posteriormente decaindo. Por outro lado, é possível notar que próximo do tempo final de análise, o número de humanos infectados se torna negativo. A modelagem de mosquitos, por sua vez, se manteve relativamente estável.

Analizando o comportamento da modelagem de mosquitos de forma que a população ficasse aproximadamente constante ao longo do período, dadas as equações diferenciais do modelo SEI, e os parâmetros passados para atingir esse objetivo, o valor de μ passado fica muito próximo de 0, enquanto que $l(\tau_M)$, uma probabilidade, fica muito próxima de 1. Por isso, $\frac{dE_M}{dt}$ também fica bem próximo de 0, fazendo com que a função de expostos seja linear, aproximadamente constante no número inicial de infectados, enquanto que a população de mosquitos que sai do compartimento de suscetíveis quase que simultaneamente entra no compartimento de infectados, causando as ondulações espelhadas de S e I . Para contornar esse efeito, foi necessário modificar o uso de b_1 , para passar apenas mosquitos do compartimento S para E , necessitando da inclusão de um novo parâmetro, b_3 , para passar mosquitos do compartimento E para I . Essa taxa é inversa ao período de incubação, então definimos

$$b_3 = \frac{T - T_{min}}{DD}$$

Ademais, foi removido o parâmetro $a(T)$ na passagem de mosquitos expostos para infectados, visto que nessa mudança do compartimento E para I não ocorrem novas picadas, assim como o parâmetro T_1 utilizado na fórmula de $a(T)$ também teve de ser modificado, visto que o artigo original aplica T_1 com dois valores diferentes, para a taxa de picadas e para a equação da temperatura por tempo. Com o intuito de manter a formatação de $T(t)$ e $R(t)$ a mesma, T_1 de a foi modificado para T' .

Considerando então o que foi dito acima, também se tornou necessário modificar as

equações diferenciais do SEI, que ficaram dessa forma:

$$\begin{cases} \frac{dS_M}{dt} = b - ab_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M - \mu S_M \\ \frac{dE_M}{dt} = ab_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M - \mu E_M - b_3 E_M l \\ \frac{dI_M}{dt} = b_3 E_M l - \mu I_M \end{cases}$$

Com as adaptações feitas à transmissão da doença entre os mosquitos (Apêndices 5 e 6), é possível ver que não só o equilíbrio mudou, de forma que agora o número de expostos tende a 0, e não o de infectados, podemos ver também que a população de humanos é fortemente impactada, novamente oscilando constantemente, e com o número de infectados ficando negativo repetidas vezes ⁴. Analisando modificações nos parâmetros empíricos citados acima, foi notado que esse comportamento se dá devido em especial ao alto valor em módulo de A , visto que com $A = -217.925$, o comportamento do modelo foi similar. Até mesmo usando $A = 17.925$, o comportamento observado foi similar. Contudo, para $A = 0$, a população humana teve um comportamento bem mais viável, enquanto que a população de mosquitos tendeu à extinção (Apêndices 7 e 8). ⁵

Analisando o efeito de A , notou-se que, para A muito grande, μ se torna extremamente pequeno:

Para $A = 317.925$, $\mu = 4.505961269611858e - 06$

Para $A = 17.925$, $\mu = 7.78802370175753e - 05$

Para $A = -217.925$, $\mu = -6.599014101979344e - 06$

Para $A = 0$, $\mu = 0.0028800184321179124$

Com isso, a mortalidade de mosquitos será extremamente baixa para valores grandes de A , positivos ou não. Contudo, como uma forma de possibilitar o uso de valores altos para esse parâmetro, e ainda garantir que as populações tenham valores sempre não-negativos, foi aplicado um máximo nas taxas com subtração, segundo recomendação do orientador, de forma que o valor resultante entre $T(t) - T_{min}$, $R_L - R(t)$ e $T' - T(t)$ seja o máximo entre essas diferenças e uma tolerância pequena, no caso foi utilizado um $\epsilon = 10^{-5}$. Isso foi suficiente para garantir que, mesmo com valores grandes de A , o modelo não tomasse

⁴ Observação: as modelagens do SIR mostradas ao longo de 5 anos de análise foram feitas usando o valor médio estimado para a população no período entre 2004 e 2008, com $N=8558$

⁵ A elaboração dos gráficos indicados acima pode ser encontrada em https://github.com/RaphaLevy/TCC/blob/main/Discuss%C3%A3o/Correcao_de_Modelagens_2.ipynb

valores negativos (Apêndices 9 a 12).

Com essas modificações, é possível notar como, independente do valor de A , a evolução das populações humanas será bem similar, com uma estabilização da população de suscetíveis logo antes de se tornar 0. A de mosquitos, por sua vez, é menos oscilante para valores grandes de A , e não se estabiliza mesmo em mais de 10000 dias. Por outro lado, se $A = 0$, a população de mosquitos se aproxima da extinção, com pequenos picos de mosquitos unicamente suscetíveis, sem estabilização da doença. Contudo, ainda que usando o máximo entre um pequeno ϵ e as diferenças notadas acima, $T' = 26.4$ é um valor menor que a temperatura máxima calculada para o ano, que é próxima de 27.1. Assim, foi recomendado pelo orientador que fosse testado um valor maior que esse máximo, no caso $T' = 27.4$ (Apêndice 13 e 14).

Tendo então o modelo SIR/SEI devidamente corrigido, foi possível partir para as análises de aplicação do desmatamento. Para isso, iniciei com o cálculo do \mathcal{R}_0 para ambos SIR e SEI, e também para o modelo acoplado, usando como referência a formulação de P. van den Driessche ([VAN DEN DRIESSE, WATMOUGH, 2002](#)):

Definimos X_s como o conjunto de todos os estados livres de doença,

$$X_s = \{x \geq 0 | x_i = 0, i = 1, \dots, m\},$$

onde $X = (x_1, \dots, x_n)^T$, tal que $x_i \geq 0$ seja o número de indivíduos em cada compartimento, e supomos cada função continuamente diferenciável pelo menos duas vezes em cada variável (C^2).

Agora, reordenamos as equações para que as m primeiras sejam as que contém infectados. Seja $\mathcal{F}_i(x)$ a taxa de aparecimento de novas infecções no compartimento i , $\mathcal{V}_i^+(x)$ a taxa de entrada de indivíduos no compartimento i por outros meios e $\mathcal{V}_i^-(x)$ a taxa de saída de indivíduos do compartimento i . O modelo de transmissão da doença consiste em condições iniciais não negativas juntamente com o seguinte sistema de equações:

$$\dot{x} = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x), i = 1, \dots, n,$$

em que $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$. Definimos também $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(x_0)}{\partial x_j} \right]$ e $V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(x_0)}{\partial x_j} \right]$, onde x_0 é um DFE (Equilíbrio livre de doença) e $1 \leq i, j \leq m$.

Isto equivale à jacobiana destas duas matrizes, após substituir x_0 ou seja, $S = 1$. R_0 será dado por $\rho(FV^{-1})$, ou seja, será o raio espectral da matriz FV^{-1} . Com as definições necessárias, podemos calcular o R_0 de ambos os modelos como a seguir:

- **SIR:** Nesse caso, $m = 1$, e nossos compartimentos serão colocados da forma $[I_H, S_H, R_H]$. Como o R_0 é calculado com valores normalizados, multiplicaremos as

equações necessárias por N para remover o denominador, e especificamente no caso do SIR, como R_H não é utilizado em nenhuma das equações, podemos apenas fazer em função de S e I . Portanto:

$\mathcal{F}_i(x)$: taxa de surgimento de novos infectados no compartimento i

$$\mathcal{F} = [ab_2 I_M S_H]$$

Além disso, temos

$\mathcal{V}_i(x)^-$: taxa de saída do compartimento i

$\mathcal{V}_i(x)^+$: taxa de entrada do compartimento i

Logo:

$$\mathcal{V}^- = [\gamma I_H]$$

$$\mathcal{V}^+ = [0]$$

$$\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i(x)^- - \mathcal{V}_i(x)^+$$

Então,

$$\mathcal{V} = [\gamma I_H]$$

Portanto

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial I_M} = [ab_2 S_H]$$

$$V = \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial I_H} = [\gamma]$$

No equilíbrio, $[S_H^*, I_H^*] = [1, 0]$, então $F = [ab_2]$, $V = [\gamma]$ e $R_0 = \left| \frac{ab_2}{\gamma} \right|$.

- **SEI:** Nesse caso, $m = 2$, e nossos compartimentos serão colocados da forma $[E_M, I_M, S_M]$. Novamente multiplicaremos as equações necessárias por N para remover o denominador. Portanto:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} ab_1 I_H S_M \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V}^- = \begin{bmatrix} E_M(\mu + b_3 l) \\ \mu I_M \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V}^+ = \begin{bmatrix} 0 \\ b_3 E_M l \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i(x)^- - \mathcal{V}_i(x)^+$$

Então,

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} E_M(\mu + b_3 l) \\ \mu I_M - b_3 E_M l \end{bmatrix}$$

Portanto

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial E_M, I_H} = \begin{bmatrix} \frac{\partial ab_1 I_H S_M}{\frac{\partial E_M}{\partial \theta}} & \frac{\partial ab_1 I_H S_M}{\frac{\partial I_H}{\partial \theta}} \\ \frac{\partial E_M}{\partial E_M} & \frac{\partial I_H}{\partial I_H} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & ab_1 S_M \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial E_M, I_M} = \begin{bmatrix} \frac{\partial E_M(\mu + b_3 l)}{\frac{\partial \mu I_M - b_3 E_M l}{\partial E_M}} & \frac{\partial E_M(\mu + b_3 l)}{\frac{\partial \mu I_M - b_3 E_M l}{\partial I_M}} \\ \frac{\partial E_M(\mu + b_3 l)}{\partial E_M} & \frac{\partial E_M(\mu + b_3 l)}{\partial I_M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu + b_3 l & 0 \\ -b_3 l & \mu \end{bmatrix}$$

No equilíbrio, $[S_M^*, E_M^*, I_M^*] = [1, 0, 0]$, então

$$F = \begin{bmatrix} 0 & ab_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$V = \begin{bmatrix} \mu + b_3 l & 0 \\ -b_3 l & \mu \end{bmatrix}$$

$$\text{e } R_0 = \left| \frac{ab_1 b_3 l}{(b_3 l + \mu)\mu} \right|.$$

- **SIR/SEI:** Nesse caso, $m = 3$, e nossos compartimentos serão colocados da forma $[I_H, E_M, I_M, S_H, S_M]$. Novamente multiplicaremos as equações necessárias por N para remover o denominador. Portanto:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} ab_2 I_M S_H \\ ab_1 I_H S_M \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V}^- = \begin{bmatrix} \gamma I_H \\ E_M(\mu + b_3 l) \\ \mu I_M \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V}^+ = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ b_3 E_M l \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i(x)^- - \mathcal{V}_i(x)^+$$

Então,

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} I_H \gamma \\ E_M(\mu + b_3 l) \\ \mu I_M - b_3 E_M l \end{bmatrix}$$

Portanto

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial I_H, E_M, I_M} = \begin{bmatrix} \frac{\partial ab_2 I_M S_H}{\partial ab_1 I_H S_M} & \frac{\partial ab_2 I_M S_H}{\partial ab_1 I_H S_M} & \frac{\partial ab_2 I_M S_H}{\partial ab_1 I_H S_M} \\ \frac{\partial I_H}{\partial 0} & \frac{\partial E_M}{\partial 0} & \frac{\partial I_M}{\partial 0} \\ \frac{\partial I_H}{\partial I_H} & \frac{\partial E_M}{\partial E_M} & \frac{\partial I_M}{\partial I_M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & ab_2 S_H \\ ab_1 S_M & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial I_H, E_M, I_M} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \gamma I_H}{\partial E_M(\mu + b_3 l)} & \frac{\partial \gamma I_H}{\partial E_M(\mu + b_3 l)} & \frac{\partial \gamma I_H}{\partial E_M(\mu + b_3 l)} \\ \frac{\partial I_H}{\partial \mu I_M - b_3 E_M l} & \frac{\partial E_M}{\partial \mu I_M - b_3 E_M l} & \frac{\partial I_M}{\partial \mu I_M - b_3 E_M l} \\ \frac{\partial I_H}{\partial I_H} & \frac{\partial E_M}{\partial E_M} & \frac{\partial I_M}{\partial I_M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \gamma & 0 & 0 \\ 0 & b_3 l + \mu & 0 \\ 0 & -b_3 l & \mu \end{bmatrix}$$

No equilíbrio, $[S_H^*, S_M^*, I_H^*, E_M^*, I_M^*] = [1, 1, 0, 0, 0]$, então

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & ab_2 \\ ab_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$V = \begin{bmatrix} \gamma & 0 & 0 \\ 0 & b_3 l + \mu & 0 \\ 0 & -b_3 l & \mu \end{bmatrix}$$

$$\text{e } R_0 = \left| \sqrt{\frac{a^2 b_1 b_2 b_3 l}{(b_3 l + \mu) \gamma \mu}} \right| = \sqrt{\mathcal{R}_{0SIR} \times \mathcal{R}_{0SEI}}.$$

Tendo obtido a fórmula fechada de \mathcal{R}_0 , foi possível calcular o seu valor para o modelo atual, apresentado nos apêndices 13 e 14. No caso, $\mathcal{R}_0 = 88.16804666190774$ e a taxa de picadas no tempo $t = 0$ foi de 0.025218306088151666, ou seja, aproximadamente uma picada por mosquito a cada 40 dias. Notavelmente, esses são valores muito altos para o número de reprodução de uma doença, nesse caso indicando que um indivíduo poderia infectar outros 88. Sendo assim, seria necessário modificar os parâmetros para que o valor de \mathcal{R}_0 ficasse próximo de 1, para que seja mais fácil analisar como pequenas modificações nos parâmetros causariam a extinção ou a continuação da doença. Antes disso, porém, foi necessário mais uma vez corrigir as equações do SEI, já que a probabilidade diária de sobrevivência de mosquitos durante o ciclo de esporozoítos (l), não é diretamente associada à taxa de infecção dos expostos, e também não é parte da taxa de entrada de novos indivíduos no compartimento I . Outra coisa que teve de ser corrigida foi a fórmula da taxa de picadas (a), que voltou a ser $\frac{(T(t) - T')}{D_1}$ como originalmente. As equações corrigidas

do SEI ficaram como a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dS_M}{dt} = b - ab_1\left(\frac{I_H}{N}\right)S_M - \mu S_M \\ \frac{dE_M}{dt} = ab_1\left(\frac{I_H}{N}\right)S_M - \mu E_M - b_3 E_M - l E_M \\ \frac{dI_M}{dt} = b_3 E_M - \mu I_M \end{cases}$$

Tendo corrigido as equações, o \mathcal{R}_0 do SEI e do modelo acoplado foram $\left| \frac{ab_1 b_3}{(b_3 + l + \mu)\mu} \right|$ e $\left| \sqrt{\frac{a^2 b_1 b_2 b_3}{(b_3 + l + \mu)\gamma\mu}} \right|$, respectivamente. Podemos verificar que \mathcal{R}_0 é de fato adimensional: a , b_3 , l , μ e γ são funções de unidade 1/dia, enquanto b_1 e b_2 são adimensionais. Sendo assim, \mathcal{R}_0 do SIR tem dimensão (1/dia)/(1/dia), \mathcal{R}_0 do SEI tem dimensão (1/dia²)/(1/dia²) e o acoplado tem dimensão (1/dia³)/(1/dia³).

Novamente calculando o \mathcal{R}_0 do modelo atual, seu valor para o modelo acoplado foi de 63.745319442750855, o que já é menor que o encontrado previamente, mas ainda muito alto. Foi necessário analisar que parâmetros poderiam ser modificados de forma que \mathcal{R}_0 se aproximasse de 1 tanto para o SIR quanto para o SEI, já que pelas equações é possível aproximar o valor acoplado de 1 enquanto que o valor de um dos outros dois modelos fosse menor que 1, fazendo com que a doença não se estabilizasse ou a população tendesse à extinção, no caso do SEI.

Dessa maneira, as modificações ideais para aproximar \mathcal{R}_0 de 1 foram as seguintes:

$$T' = 27.4 \Rightarrow 25.6$$

$$D_1 = 36.5 \Rightarrow 55$$

$$A = 317.925 \Rightarrow 15$$

$$b_2 = 0.3 \Rightarrow 0.2$$

$$\gamma = 1/1825 \Rightarrow 1/365$$

Com essas adaptações,

$$\mathcal{R}_0 \text{ SIR} = 1.167378607783994$$

$$\mathcal{R}_0 \text{ SEI} = 1.7805860145371295$$

$$\mathcal{R}_0 \text{ SIR/SEI} = 1.4417413161486372$$

Discutindo essa aproximação de \mathcal{R}_0 a 1 com o orientador do Trabalho, foi decidido

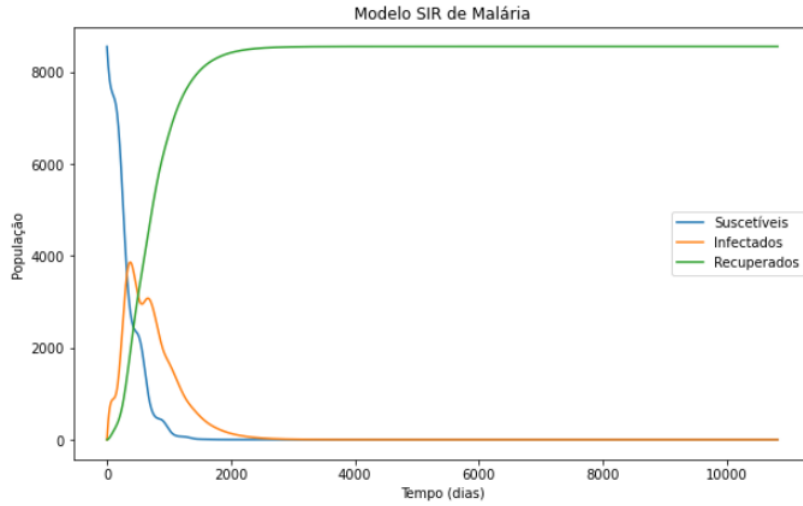


Figura 5 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 15 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $D_1 = 55 (^{\circ}C \text{ dias})$, $b_2 = 0.2$, $\gamma = 1/365$

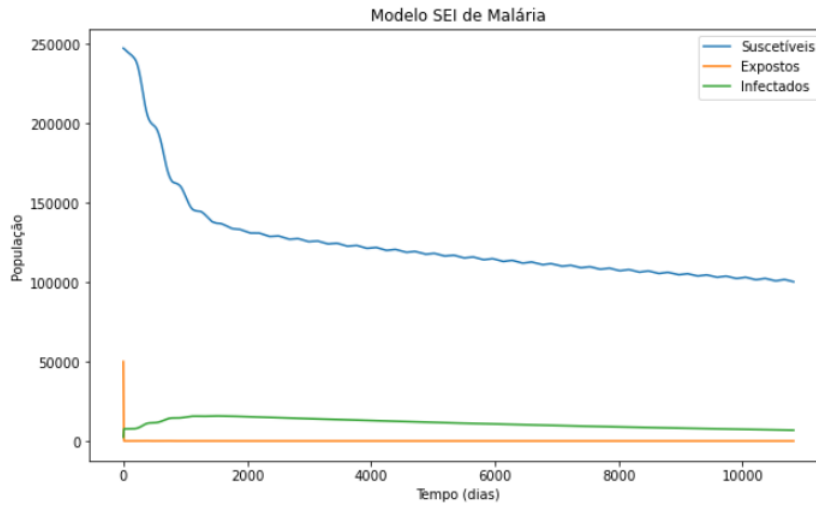


Figura 6 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 15 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $D_1 = 55 (^{\circ}C \text{ dias})$, $b_2 = 0.2$, $\gamma = 1/365$

que ao invés de aumentar o valor D_1 , um parâmetro empírico usado para estabilizar a taxa de picadas, seria ideal modificar b_1 e b_2 , que são as proporções de picadas gerando infecção em mosquitos e humanos suscetíveis, respectivamente, tendo em vista que, conforme temos mais ocorrências de áreas desmatadas, haverá um maior contato entre humanos e mosquitos, aumentando a proporção de picadas gerando infecção.

Junto com essa correção, também foram modelados os gráficos de evolução das taxas utilizadas, em função da temperatura e precipitação, ao invés do tempo, para que fosse possível analisar o comportamento dessas taxas conforme a temperatura e precipitação variam. Os gráficos estão indicados no apêndice, partindo do 15. Gerando esses gráficos, também foi percebido que seria ideal aumentar R_L do valor atual de 312 mm para 450 mm, para evitar que a probabilidade de sobrevivência de mosquitos durante as diferentes

fases se tornasse muito próximo de 0, o que estava afetando a taxa de nascimentos $b(R, T)$, e diminuir γ de 1/365 dias para 1/120, valor original do artigo de referência (PARHAM; MICHAEL, 2010), de forma que a curva epidêmica fosse mais próxima do analisado na realidade, visto na Figura 5 que a curva de infectados começa a crescer logo no início da análise, e a infecção só deixa de ocorrer após mais de 5 anos.

Após o desenvolvimento dos gráficos das taxas, foi iniciada a modelagem usando os dados “reais” da população obtidos através da interpolação dos dados de população de Manaus indicada na Tabela 4. Com os valores previamente obtidos, a taxa anual de nascimentos foi estimada como sendo de 206.8 nascimentos por ano. Sendo assim, são 0.56657 nascimentos por dia, aproximadamente, e 0.00007 nascimentos diários por pessoa, já que a população rural média em Manaus é de aproximadamente 8078.5 pessoas entre 2004 e 2008.

Assumindo que a taxa de natalidade e mortalidade de humanos é a mesma, foi então incluído na modelagem o parâmetro μ_H , com valor 0.00007, representando a taxa diária de nascimentos e mortes. O modelo atualizado ficou como a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dS_H}{dt} = \mu_H N - ab_2 \left(\frac{I_M}{N} \right) S_H - \mu_H S_H \\ \frac{dI_H}{dt} = ab_2 \left(\frac{I_M}{N} \right) S_H - \gamma I_H - \mu_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \gamma I_H - \mu_H R_H \end{cases}$$

A elaboração dos gráficos, a partir do Apêndice 27, foi feita em ⁶.

Tendo corrigido as equações, o \mathcal{R}_0 do SIR e do modelo acoplado foram $\left| \frac{ab_2}{\gamma + \mu_H} \right|$ e $\left| \sqrt{\frac{a^2 b_1 b_2 b_3}{(b_3 + l + \mu)(\gamma + \mu_H)\mu}} \right|$, respectivamente. Podemos verificar que \mathcal{R}_0 é de fato adimensional: a , b_3 , l , μ e γ são funções de unidade 1/dia, enquanto b_1 e b_2 são adimensionais. Sendo assim, \mathcal{R}_0 do SIR tem dimensão (1/dia)/(1/dia), \mathcal{R}_0 do SEI tem dimensão (1/dia²)/(1/dia²) e o acoplado tem dimensão (1/dia³)/(1/dia³).

Como esperado, com \mathcal{R}_0 menor que 1, e apenas 1 mosquito exposto e 1 humano infectado, a doença não consegue se estabelecer, como pode ser visto abaixo:

Dos apêndices 27 a 30, aumentando o número de infectados e expostos, inicialmente com um “pequeno” aumento, com 1/30 da população de mosquitos exposta à doença, e 6.5% de humanos infectados, a população de infectados humanos começa a aumentar, mas não con-

⁶ https://github.com/RaphaLevy/TCC/blob/main/Modelagem_com_Dinamica_Pop/Modelagem_com_Entrada_Populacional.ipynb

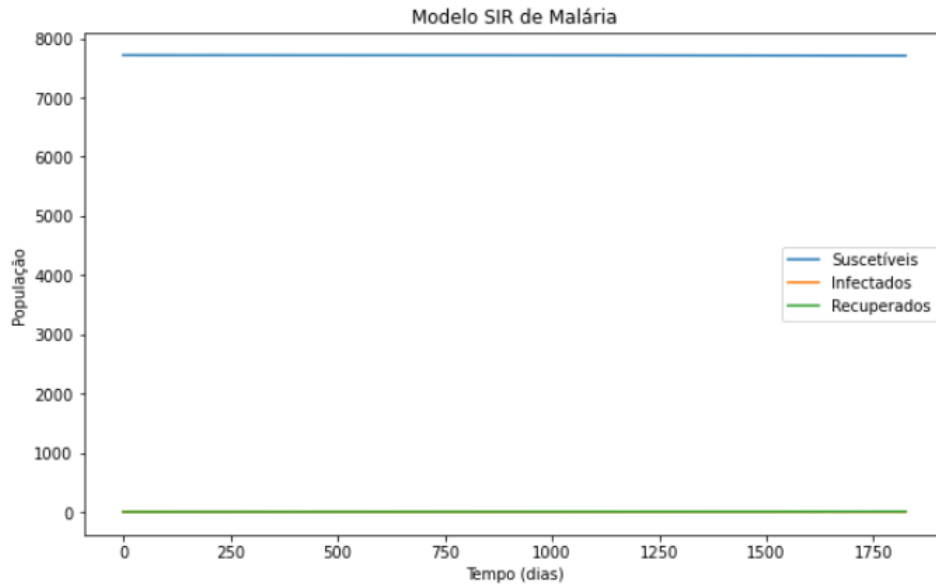


Figura 7 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^{\circ}C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $E_{M0} = 1$, $I_{H0} = 1$

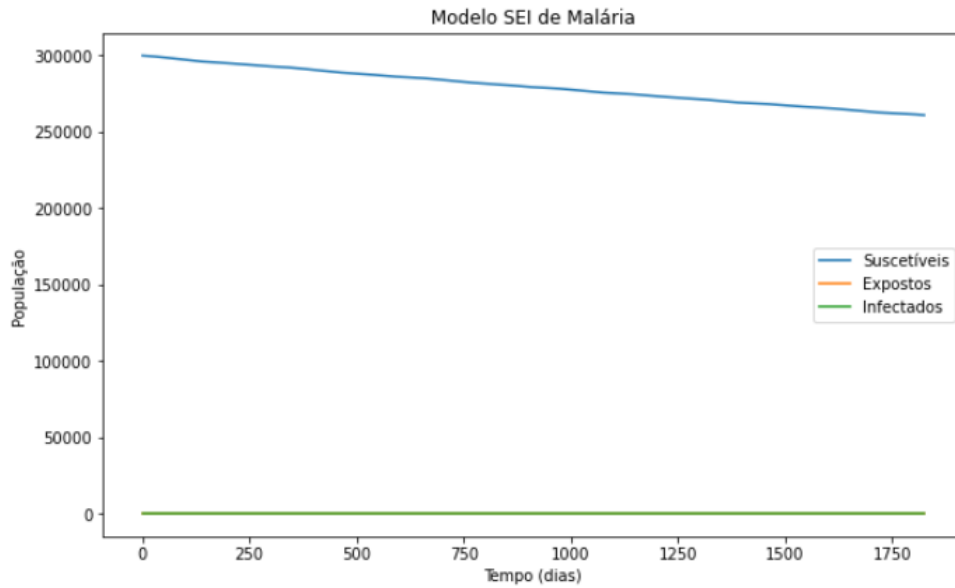


Figura 8 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^{\circ}C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $E_{M0} = 1$, $I_{H0} = 1$

segue se estabelecer. Prolongando o tempo de análise, será possível ver que a população se extinguirá nos anos seguintes. Idealmente, seria possível verificar a população de infectados tendendo a 0 ainda no tempo da análise. Por outro lado, iniciando a população humana com cerca de 13% de infectados, é possível ver que essa população tem um aumento ao longo do primeiro ano, chegando a quase 41% da população, mas posteriormente decaindo.

No caso dos mosquitos, a população inicial de expostos quase que imediatamente se torna de infectados, se estabilizando em cerca de 5000 indivíduos, mas não é possível perceber a população de infectados se extinguindo, mesmo prolongando o tempo de análise.

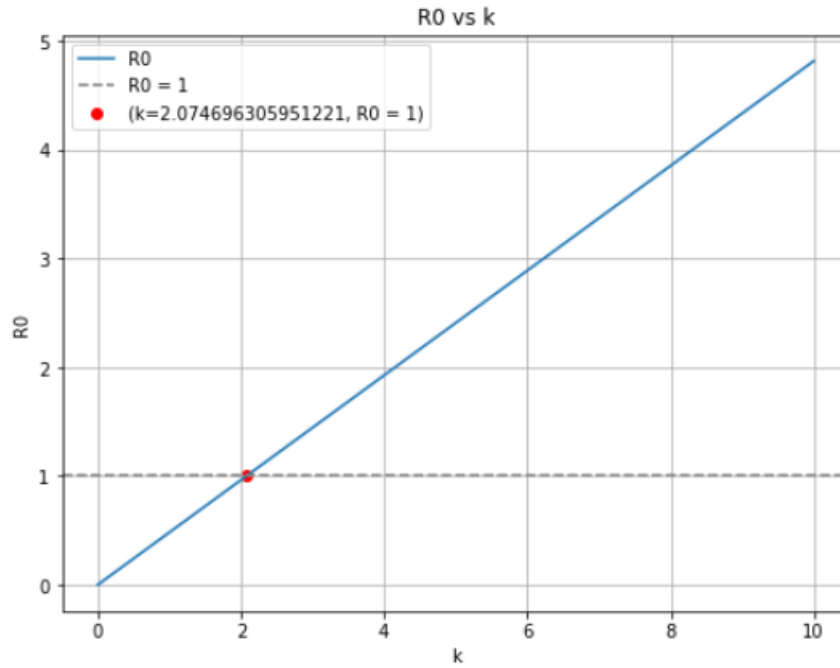
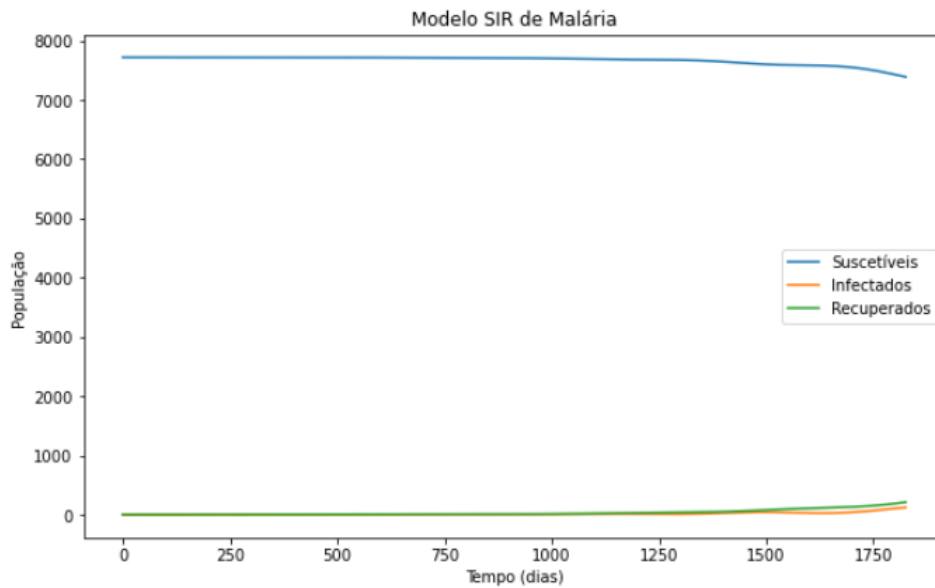
Esse comportamento ainda pode ser notado quando 1/3 da população começa exposto, rapidamente se tornando infectada, mas se estabelecendo em cerca de 10000 indivíduos.

Agora, voltando a um único exposto e infectado inicialmente, e incluindo um fator multiplicativo k nas proporções b_1 e b_2 , representando o aumento de contato entre humanos e mosquitos devido ao desmatamento, foi possível analisar o efeito desse impacto na evolução da doença. A formulação final do modelo ficou como a seguir:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_H}{dt} = \mu_H N - akb_2 \left(\frac{I_M}{N} \right) S_H - \mu_H S_H \\ \frac{dI_H}{dt} = akb_2 \left(\frac{I_M}{N} \right) S_H - \gamma I_H - \mu_H I_H \\ \frac{dR_H}{dt} = \gamma I_H - \mu_H R_H \\ \frac{dS_M}{dt} = b - akb_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M - \mu S_M \\ \frac{dE_M}{dt} = akb_1 \left(\frac{I_H}{N} \right) S_M - \mu E_M - b_3 E_M - l E_M \\ \frac{dI_M}{dt} = b_3 E_M - \mu I_M \end{array} \right.$$

Aumentando as proporções em 20 e 50% ($k = 1.2$ e $k = 1.5$), não foi possível perceber nenhuma diferença visível na evolução da doença, isso porque $\mathcal{R}_0 < 1$ para $k < 2.0746963059512207$, como pode ser visto abaixo:

Sendo assim, mesmo um aumento de 100% nas proporções de picadas causando infecção não seria suficiente para que a doença se torne endêmica. Abaixo estão testes com $k = 2.5$, 5 e 10:

Figura 9 – \mathcal{R}_0 em função de k Figura 10 – SIR com $T' = 25.6^\circ C$, $A = 12.5 (^\circ C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^\circ C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $k = 2.5$

Aumentando em 150% a proporção de picadas causando infecção, já é possível notar que o número de infectados começa a aumentar, ainda que quase no final do período de análise. Isso porque com o aumento em k , \mathcal{R}_0 passou de 0.48, com $k = 1$, para 1.2, permitindo que a doença se estabeleça a longo prazo. Como k está relacionado tanto com b_1 quanto b_2 , esse fator aparecerá como k^2 no numerador de \mathcal{R}_0 , portanto afetando seu valor de forma linear. Aumentando k para 5, será bem mais perceptível a evolução da doença:

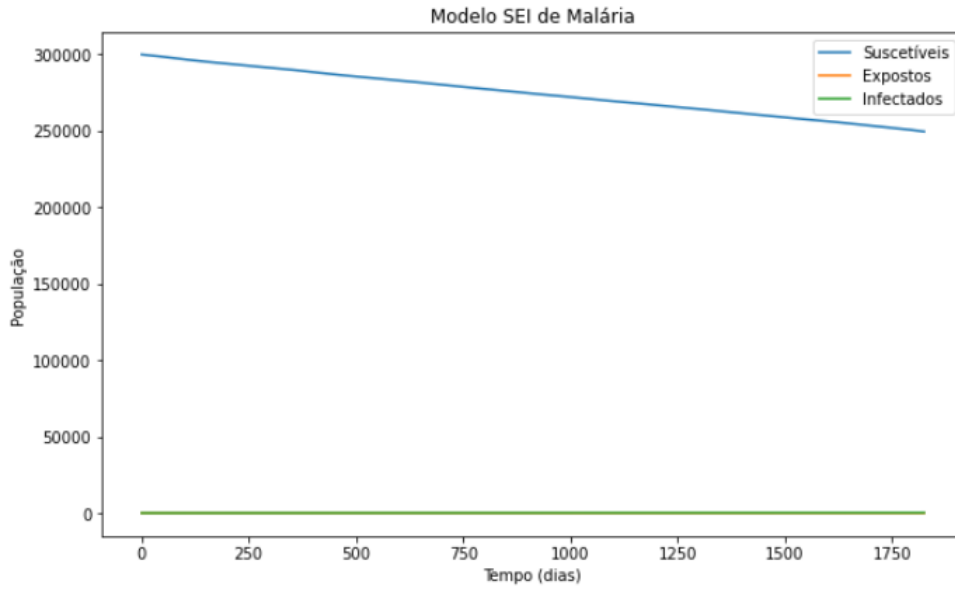


Figura 11 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^{\circ}C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $k = 2.5$

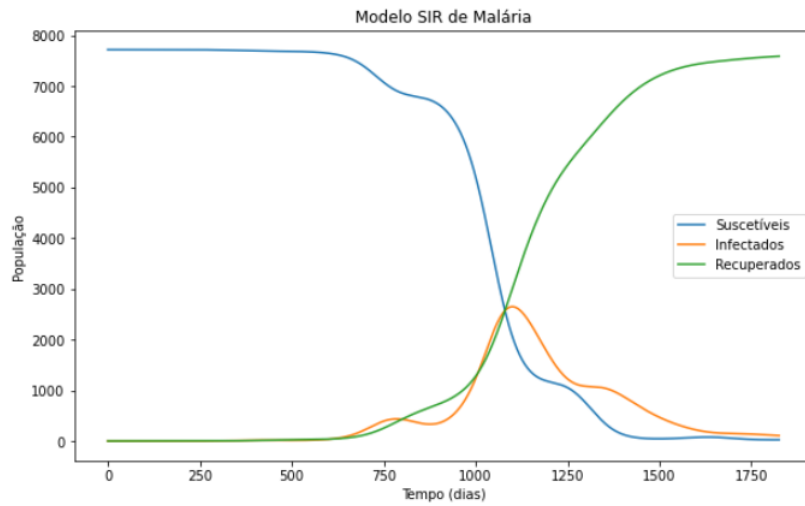


Figura 12 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^{\circ}C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $k = 5$

Nesse caso, $\mathcal{R}_0 = 2.41$, e apesar de não ser possível verificar no tempo máximo dos 5 anos, nesse caso o número de infectados consegue se estabilizar, oscilando em aproximadamente 50 humanos e 9000 mosquitos infectados. Aumentando k para 10, $\mathcal{R}_0 = 4.82$, e a infecção atinge seu máximo de forma ainda mais rápida:

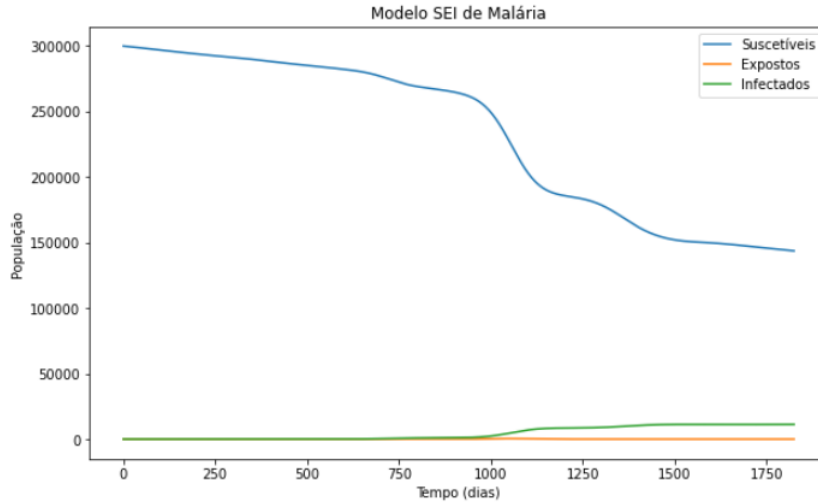


Figura 13 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^{\circ}C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $k = 5$

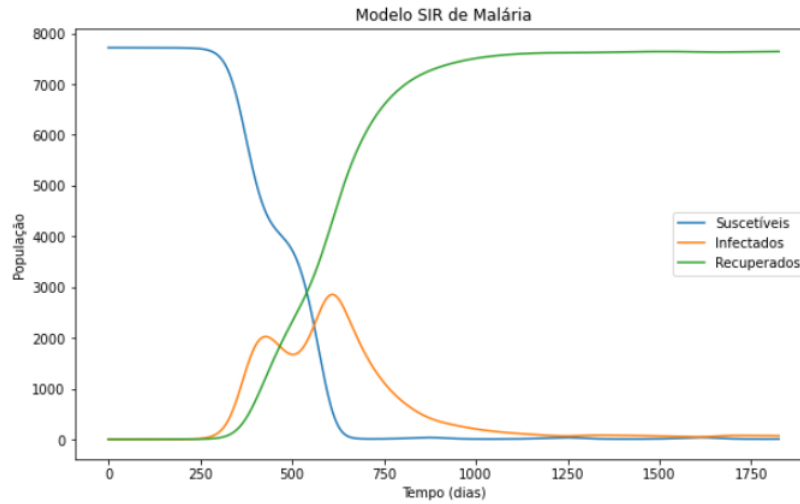


Figura 14 – SIR com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^{\circ}C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $k = 10$

Com esses resultados, é possível perceber que o desmatamento acarretando em aproximação entre hospedeiro e vetor causa um alto impacto na dinâmica da malária, dado que mesmo com um único indivíduo infectado, a doença se estabelece e atinge um nível de infecção humana de cerca de 40% da população conforme a proporção de picadas causando infecção aumenta. Agora, podemos encontrar qual é o valor de I_H no equilíbrio dependendo de k :

Iniciando o plot a partir de k que deixa $\mathcal{R}_0 = 1$, é possível ver que o equilíbrio endêmico da população humana se aproxima de 64 conforme k se aproxima de 10. Mais especificamente, quando $k = 10$, $I_H^* \approx 63.49$ ⁷. Analisando o equilíbrio de suscetíveis

⁷ A elaboração dos gráficos em função de k podem ser encontrados em https://github.com/RaphaLevy/TCC/blob/main/Modelagem_com_Dinamica_Pop/Plota_Equilibrio_e_R0.ipynb. O cálculo dos equilíbrios pode ser encontrado em https://github.com/RaphaLevy/TCC/blob/main/Modelagem_com_

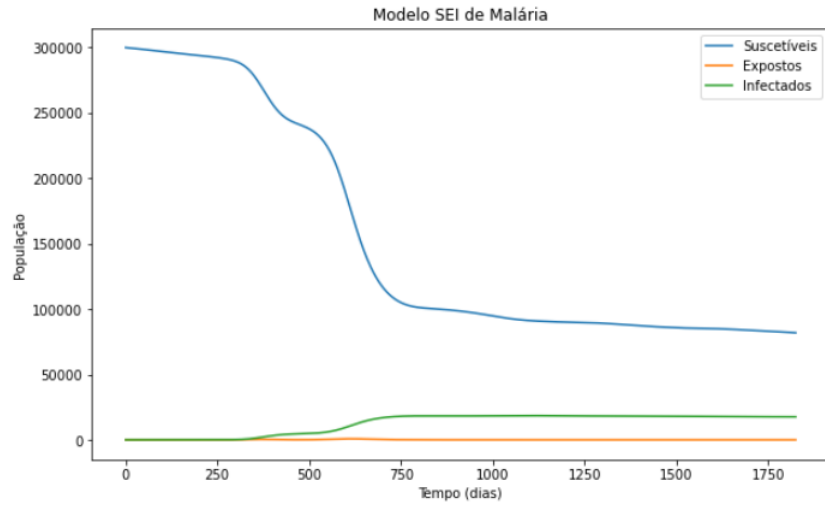


Figura 15 – SEI com $T' = 25.6^{\circ}C$, $A = 12.5 (^{\circ}C^2 \text{ dias})^{-1}$, $B = 15 (^{\circ}C \text{ dias})^{-1}$, $C = -48.78 (\text{dias})^{-1}$, $R_L = 450\text{mm}$, $k = 10$

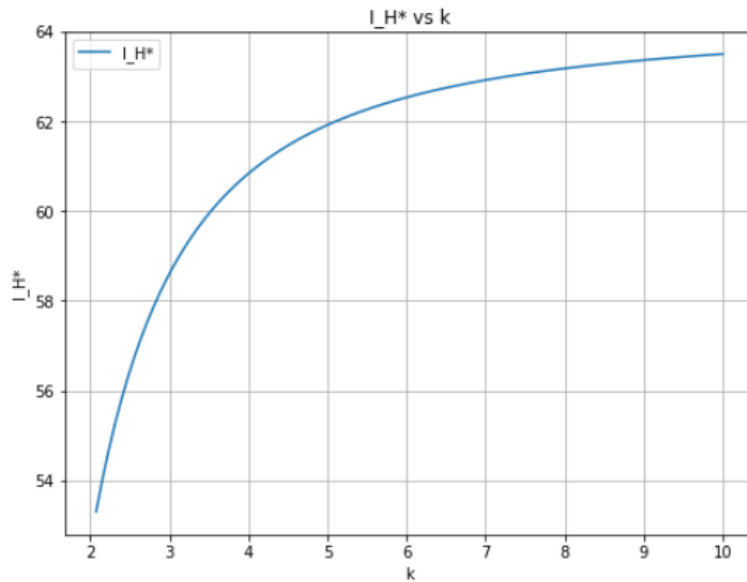
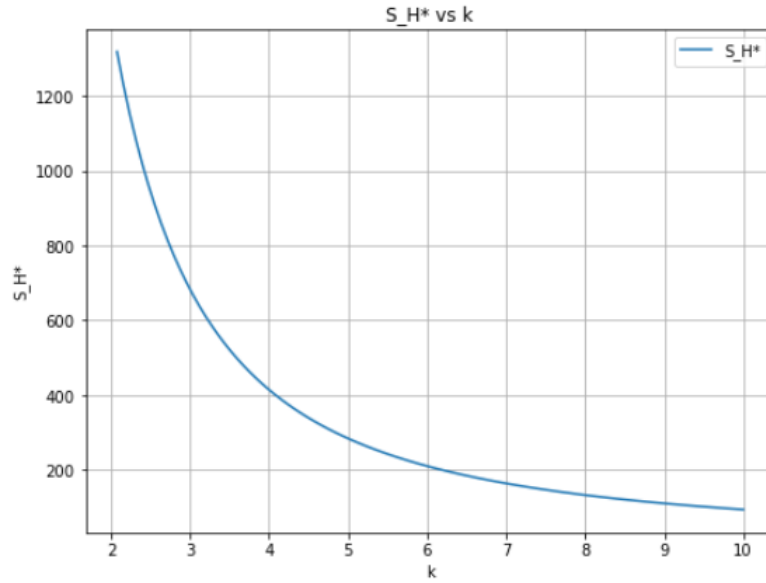
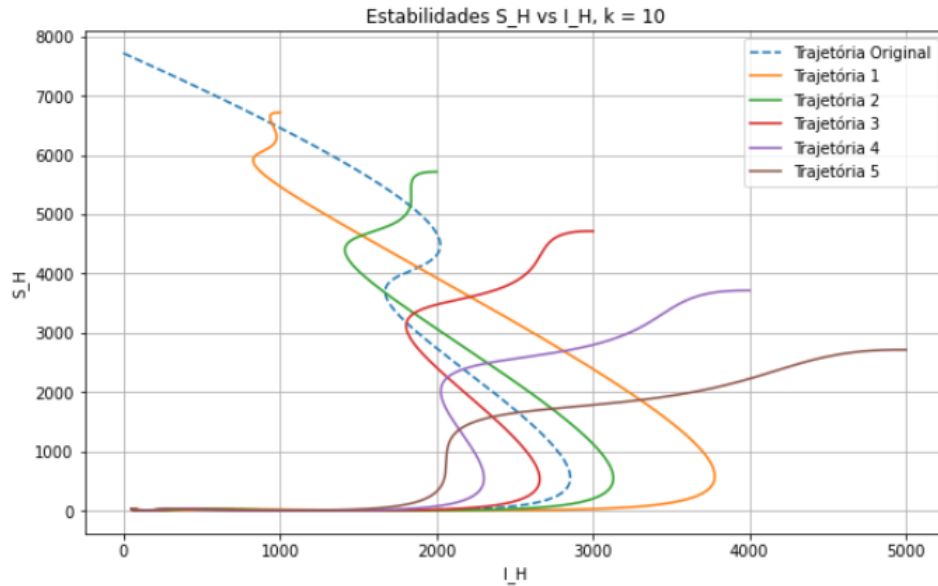


Figura 16 – I_H^* em função de k

conforme k aumenta, é possível ver o equilíbrio decaindo rapidamente de N quando $k = 0$ para aproximadamente 5000 indivíduos quando $k = 1$. Analisando nos valores de k tais que $\mathcal{R}_0 \geq 1$:

Figura 17 – S_H^* em função de k

Nesse caso, a população de suscetíveis tende a aproximadamente 95 conforme k se aproxima de 10. Tendo calculado os equilíbrios de S_H e I_H , foi possível fazer uma análise de estabilidade global. Como estamos interessados em analisar o equilíbrio endêmico, utilizei $k = 10$:

Figura 18 – Equilíbrio global $S_H^* \times I_H^*$ para $k = 10$

Nesse caso, foram feitas 6 análises, a primeira utilizando os valores iniciais de S_H e I_H como sendo 7716 e 1, e as demais aumentando I_H em 1000 e diminuindo S_H em 1000 indivíduos. Nesse caso, é possível ver as populações de suscetíveis e infectados com um equilíbrio final de aproximadamente 8 e 70 pessoas, respectivamente. Com isso, poderíamos comparar o resultado obtido com o cálculo do equilíbrio endêmico de Adda e Bichara

([ADDA; BICHARA, 2011](#)), onde

$$S_H^* = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

$$I_H^* = \frac{\mu_H}{\mu_H + \gamma} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$$

Através desse cálculo, a população de suscetíveis e infectados no equilíbrio foi de aproximadamente 1601 e 51, respectivamente. Notavelmente, esses valores estão destoantes dos obtidos através do cálculo numérico. Contudo, é necessário considerar a principal diferença entre as equações propostas para S e I nesse Trabalho e no artigo de Adda e Bichara, que é o uso de I_M na taxa de infecção β , dada a dinâmica do modelo acoplado de SIR e SEI nesse caso, que não está sendo considerada no trabalho de Adda e Bichara.

4 Discussão

Ao longo do trabalho, foi desenvolvido e analisado um modelo de transmissão SIR/SEI para a malária de forma a complementar a metodologia original de Parham & Michael, utilizando dos fatores epidemiológicos da transmissão da doença e complementando com dinâmicas de demografia humana e fatores ambientais externos à temperatura e precipitação, como o desmatamento, considerado no fator multiplicativo das proporções de picadas causando infecção.

Dado o grande foco alocado na modelagem da transmissão analisando os impactos ambientais, sendo necessárias diferentes adaptações do modelo buscando torná-lo o mais realista e mais compatível com a dinâmica da doença no ambiente, a análise aprofundada dos efeitos de fatores socioeconômicos, assim como a identificação de estratégias de prevenção e controle da doença acabaram fugindo ao escopo do TCC.

Dentro do que foi feito, a principal consideração que se pôde tirar do desenvolvimento do trabalho é que esse é um modelo muito sensível aos parâmetros utilizados. Pequenas modificações são suficientes para que o modelo atinja um equilíbrio ou tenha as populações tendendo a $\pm\infty$.

De fato, o que pôde ser especialmente notado quando modificando os parâmetros A , B e C foi que utilizando os valores indicados no trabalho de Parham & Michael (PARHAM; MICHAEL, 2010) e Eikenberry & Gummel (OKUNEYE; GUMEL, 2017), no caso $A = -0.03$, $B = 1.31$, $C = -4.4$, não aconteceu epidemia. Iniciando a modelagem com os demais parâmetros utilizados na Figura 7, com $k = 1$, $\mathcal{R}_0 = 0.0207$, um valor muito abaixo do verificado previamente. Mesmo com $k = 10$, $\mathcal{R}_0 = 0.207$, levando à população de mosquitos à extinção em todos os casos e inviabilizando a existência de equilíbrio endêmico.

Outro ponto que pôde ser percebido foi que em muitos casos, a malária leva muito tempo para entrar em equilíbrio endêmico. Com isso, apesar de não ter sido possível estudar a aplicação de estratégias de controle da doença, pode-se chegar à conclusão que medidas de longo prazo podem não ser tão eficazes, visto que as condições ambientais presentes no início dessa análise já não seriam as mesmas quando a medida for aplicada.

Como trabalho futuro, seria possível comparar a metodologia geral utilizada pelos autores referenciados com a metodologia utilizada nesse trabalho, e verificar o que poderia ser modificado para que, utilizando os parâmetros originais, o modelo ainda tivesse um equilíbrio endêmico.

Ademais, conforme verificado no cálculo dos equilíbrios, algo mais que pode ser estudado dando continuidade ao trabalho seria a análise de sua evolução conforme o tempo, visto que eles são dados por funções osciladoras, como a taxa de picadas, taxa de nascimentos, de mortalidade, a probabilidade de sobrevivência e a taxa de infecção de expostos, que variam dependendo dos fatores de temperatura e precipitação, conforme apresentado previamente.

5 Conclusão

Ao longo do desenvolvimento do TCC, foram exploradas diferentes modificações às dinâmicas de transmissão da malária na Amazônia, de forma a aproximar a modelagem do mais compatível com a história natural da doença nesse ambiente, com o objetivo final de entender como impactos ecológicos na região afetam as interações entre vetor e hospedeiro.

Com os resultados obtidos, foi possível perceber o efeito que o maior contato entre humanos e mosquitos devido ao desmatamento pode ter na dinâmica da malária com base na proporção de picadas causando infecção. Mais ainda, foi possível verificar como, dependendo dos parâmetros originais passados, será necessária uma aproximação muito mais elevada entre vetor e hospedeiro para que a doença se torne endêmica na região amazônica. Como verificado, é possível que esse contato chegue ao dobro do que é normalmente, e isso ainda não é suficiente para que a doença se torne uma epidemia.

Para aproximar ainda mais os métodos usados aos comportamentos verificados na realidade, poderia ser ideal a aplicação de um modelo de transmissão estocástico, incorporando as variáveis ambientais em constante mudança, mas para o que foi proposto, o modelo determinístico utilizado foi suficiente para destacar as sensibilidades da doença às alterações climáticas e ambientais, permitindo uma análise clara e direcionada das interações entre vetor e hospedeiro, fornecendo uma base sólida para investigar as implicações das mudanças ambientais na transmissão da malária e para futuras investigações e aprimoramentos no modelo.

Referências

- ADDA, Phillipe; BICHARA, Derdei. **Global stability for SIR and SIRS models with differential mortality**. [S.l.: s.n.], 2011. arXiv: [1112.2662 \[q-bio.PE\]](#).
- CLIMATEDATA.ORG. **CLIMA MANAUS (BRASIL)**. [S.l.: s.n.].
<https://pt.climate-data.org/americas-do-sul/brasil/amazonas/manaus-1882/>.
- JOSLING, Gabrielle A.; WILLIAMSON, Kim C.; LLINÁS, Manuel. Regulation of Sexual Commitment and Gametocytogenesis in Malaria Parasites. **Annual Review of Microbiology**, v. 72, n. 1, p. 501–519, 2018. PMID: 29975590. DOI: [10.1146/annurev-micro-090817-062712](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062712). eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062712>. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062712>.
- OKUNEYE, Kamaldeen; GUMEL, Abba B. Analysis of a temperature- and rainfall-dependent model for malaria transmission dynamics. **Mathematical Biosciences**, v. 287, p. 72–92, 2017. 50th Anniversary Issue. ISSN 0025-5564. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2016.03.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556416300177>.
- PARHAM, Paul E.; MICHAEL, Edwin. Modelling Climate Change and Malaria Transmission. In: **Modelling Parasite Transmission and Control**. Edição: Edwin Michael e Robert C. Spear. New York, NY: Springer New York, 2010. P. 184–199. ISBN 978-1-4419-6064-1. DOI: [10.1007/978-1-4419-6064-1_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6064-1_13). Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6064-1_13.
- PIMENTA, Paulo FP et al. An overview of malaria transmission from the perspective of Amazon *Anopheles* vectors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Instituto Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, v. 110, n. 1, p. 23–47, fev. 2015. ISSN 0074-0276. DOI: [10.1590/0074-02760140266](https://doi.org/10.1590/0074-02760140266). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140266>.
- RORATO, Ana C. et al. Trajetórias: a dataset of environmental, epidemiological, and economic indicators for the Brazilian Amazon. **Scientific Data**, v. 10, n. 1, p. 65, fev. 2023. ISSN 2052-4463. DOI: [10.1038/s41597-023-01962-1](https://doi.org/10.1038/s41597-023-01962-1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41597-023-01962-1>.
- SILVA-NUNES, M. da et al. Malaria on the Amazonian frontier: transmission dynamics, risk factors, spatial distribution, and prospects for control. **Am J Trop Med Hyg**, v. 79, n. 4, p. 624–635, out. 2008.

SILVA-NUNES, Mônica da et al. Amazonian malaria: Asymptomatic human reservoirs, diagnostic challenges, environmentally driven changes in mosquito vector populations, and the mandate for sustainable control strategies. **Acta Tropica**, v. 121, n. 3, p. 281–291, 2012. Tackling The Malaria "End Game": Regional Needs And Challenges For Successful Malaria Elimination. ISSN 0001-706X. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.10.001>. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X11002865>>.

VAN DEN DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, James. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission.

Mathematical Biosciences, v. 180, n. 1, p. 29–48, 2002. ISSN 0025-5564. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6). Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556402001086>>.

Apêndices

APÊNDICE A – Resultados Desenvolvidos

"