



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA**

LUCIANA LOBATO CARDIM

**Definição de População Alvo para Vacina Contra Dengue no
Brasil: Contribuições da Modelagem Matemática**

SALVADOR

2015

LUCIANA LOBATO CARDIM

**Definição de População Alvo para Vacina Contra Dengue no
Brasil: Contribuições da Modelagem Matemática**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria da Glória Lima Cruz Teixeira

Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suani Tavares Rubim de Pinho

SALVADOR

2015

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

C267d Cardim, Luciana Lobato.

Definição de população alvo para vacina contra dengue no
Brasil: contribuições da modelagem matemática / Luciana Lobato Cardim. –
Salvador: L.L.Cardim, 2015.

68 f. + projeto de qualificação.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da Glória Lima Cruz Teixeira.

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Suani Tavares Rubim de Pinho.

Tese (doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da
Bahia.

1. Dengue. 2. Faixa Etária. 3. Vacinação. 4. População Alvo. 5. Modelo
Matemático. I. Título.

CDU 616.98

LUCIANA LOBATO CARDIM

**Definição de População Alvo para Vacina Contra Dengue no
Brasil: Contribuições da Modelagem Matemática**

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Maria da Glória Lima Cruz Teixeira – Orientadora
Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof^a Dr^a Suani Tavares Rubim de Pinho – Co-orientadora
Instituto de Física/Universidade Federal da Bahia (IF/UFBA)

Prof^a. Dr^a. Florisneide Rodrigues Barreto
Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof. Dr. Eduardo Luiz Andrade Mota
Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof^a. Dr^a. Claudia Torres Codeço
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Prof^a. Dr^a. Ana Tereza Costa Silva
Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)

SALVADOR

2015

*A sabedoria dos homens é proporcional não à sua
experiência, mas à sua capacidade de adquirir experiência.*

George Bernard Shaw

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Nei e Sonia, pelo exemplo de amor,
determinação, responsabilidade, honestidade e dignidade.
Todo meu amor e reconhecimento pela dedicação de uma
vida inteira.*

*Ao meu marido Vitor, pelo apoio incondicional, alegria,
amor e compreensão.*

*Com grande amor, a minha filha Mariana, à qual tento
transmitir os ensinamentos dos meus pais.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, acima de tudo, à minha família, especialmente Nei Cardim, Sonia Cardim, Mauricio Cardim, Mario Vitor Bastos, Ana Cecilia Bastos, Antônio Virgílio Bastos, Ana Clara Bastos, Thiago Pacheco, que sempre me incentivaram a seguir os meus ideais. Sempre foram meu parâmetro de caráter, dignidade, amor e alegria. Agradeço também a solidariedade e compreensão para com as minhas ausências e pelo suporte e carinho dado a Mariana durante esta árdua jornada.

As minhas queridas orientadoras, Prof^a Dr^a Maria da Glória Teixeira e Prof^a Dr^a Suani Pinho, que me acolheram com entusiasmo e incorporaram-me aos seus grupos de pesquisa, dos quais me orgulho em participar. Agradeço a atenção, carinho e oportunidade de aprendizado em cada momento de orientação. Discutir com elas e ouvir suas valiosas sugestões foram e continuam sendo de fundamental importância para a minha formação acadêmica e científica.

A minha segunda mãe, Prof^a Dr^a Maria Emilia Bavia, que me acompanha desde a graduação, com a qual aprendi muito mais do que o havia nos livros: o valor do conhecimento, da honradez e do trabalho em equipe, fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal, acadêmico e profissional. Meu eterno agradecimento.

A Prof^a Dr^a Maria da Conceição Costa, solidária e disponível a toda hora, agradeço todo o carinho e atenção. Suas valiosas contribuições foram indispensáveis para elaboração desta tese.

A Prof^a Dr^a Claudia Pio, agradeço a atenção, disponibilidade e presteza. Suas contribuições também foram indispensáveis para elaboração desta tese.

A Prof^a Dr^a Lourdes Esteva e Prof. Dr. Gustavo Cruz-Pacheco pela motivação e contribuição dada aos artigos científicos desta tese.

A Rodrigo Mazzei Carvalho, meu companheiro de trabalho, que pôs sua experiência na área da modelagem matemática e da computação à minha disposição. Agradeço muito a sua atenção e contribuição.

A Prof^a Dr^a Darci Neves pela atenção e orientação inicial, quando eu almejava fazer o doutorado nesta instituição. Nunca me esquecerei da sua ligação me incentivando a fazer a seleção, para qual já havia desistido naquele momento.

A Prof^a Dr^a Florisneide Barreto pelo carinho, presteza, disponibilidade e orientação durante o processo de seleção do doutorado e durante a minha permanência neste instituto.

A Profª Drª Martha Itaparica pelo carinho e pelo incentivo.

A todos os professores e pesquisadores do Instituto de Saúde Coletiva que impulsionaram o meu crescimento pessoal e profissional.

As professoras Laura Rodrigues e Claudia Codeço que durante o exame de qualificação me incentivaram e trouxeram contribuições para aperfeiçoamento do projeto de tese.

À amiga, companheira e colega de muitas jornadas, Deborah Carneiro, pela disponibilidade de sempre, carinho e atenção.

Às amigadas construídas ao longo deste curso de doutorado, especialmente, Enny Paixão, Joilda Nery, Daiane Machado, Marcio Natividade, Gustavo Costa, Davide Rasella, Selton Diniz, Renata Cunha, Ana Albuquerque... pelos momentos compartilhados de angústia, conquistas e alegrias.

À Marta Nascimento e Moara Martins por toda amizade, cumplicidade, carinho e atenção. Mesmo distante, estão sempre presentes para ajudar-me a qualquer hora.

À Drª. Selma Turrioni Pacheco pela amizade, carinho, apoio e compreensão. Obrigada por oferecer-me condições para elaboração do meu projeto de tese.

À tio Nelson por todo carinho e atenção não só comigo, mas com os meus pais e com Mariana.

Ao estatístico Carlos Teles pelo suporte e disponibilidade.

Às secretárias Luciana Paranhos, Lane Maria e Lene Dias, pelo carinho, total apoio e por não medirem esforços para atenderem às nossas solicitações.

Aos funcionários do Instituto, pela atenção e presteza.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro mediante a bolsa de doutorado.

Aos professores da banca examinadora por aceitarem o convite e pelas importantes contribuições para a versão final desta tese.

RESUMO

Com o objetivo de aportar subsídios que auxiliem os gestores de Saúde Pública a definirem faixa etária prioritária e cobertura de vacinação mínima necessária para reduzir a força de transmissão do vírus do dengue em grandes centros urbanos do Brasil, que apresentaram elevada incidência desta doença, realizou-se estudo com dois modelos matemáticos alimentados com dados de dengue provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, registrados entre 2001 e 2011. Visando identificar a existência de padrão na distribuição etária do dengue no Brasil e municípios selecionados para o estudo, realizou-se, inicialmente, estudo ecológico de agregados espaciais e de série temporal, cujas unidades de análise foram municípios e ano calendário. Calculou-se (2001 a 2011) taxas de incidência de dengue por 100.000 habitantes acumulada e ano a ano; global e segundo faixas etárias estratificadas: a) menor de 1 ano; b) 1–4 anos; c) com intervalos de cinco anos até 59 e; d) 60 anos e mais. Visando estimar a cobertura vacinal mínima, por faixa etária, necessária para reduzir o risco de ocorrência de epidemias de dengue de grande magnitude nas cidades selecionadas, formulou-se um modelo matemático heterogêneo de equações diferenciais ordinárias, em que se estimou, para cada município, o número básico de reprodução (R_0), total e por faixa etária, a partir da força de infecção, na fase inicial da epidemia de maior magnitude. Identificou-se a faixa etária para qual o R_0 assumia valores acima de um (1) e ajustou-se o parâmetro correspondente à proporção de pessoas vacinadas, considerando-se a eficácia vacinal de 60% e 90%, de modo a obter a cobertura vacinal mínima, por faixa etária, necessária para reduzir o R_0 total para valores abaixo da unidade. Visando estimar a faixa etária prioritária para vacinação contra dengue, aplicou-se um modelo matemático etário de equações a derivadas parciais, cuja idade ótima foi obtida através de métodos de integração e derivadas numéricas (regra do trapézio e diferenças finitas) dos casos de dengue. Houve grande variação na distribuição etária das incidências anuais de dengue em cada cidade e, da mesma forma, entre as cidades estudadas. O maior risco acumulado de ser acometido por dengue no Brasil como um todo, em Fortaleza e no Rio de Janeiro foi em crianças nas faixas etárias de 1 a 4 anos (4.909,7/100.000 habitantes), menor de um ano (8.784,9/100.000 habitantes) e de 10 a 14 anos (9.469,8/100.000 habitantes), respectivamente. Em Natal, Ribeirão Preto, Campo Grande e Goiânia a maior incidência acumulada foi na faixa etária de 25 a 29 anos (variando de 14.988,0/100.000 habitantes a 17.713,2/100.000 habitantes). Em Manaus a faixa etária de 55 a 59 anos (7.174,0/100.000 habitantes) foi a de maior risco. Nos três municípios (Fortaleza, Goiânia e Manaus) em que se aplicou o modelo matemático heterogêneo de equações diferenciais ordinárias, o R_0 foi superior a um (1), na faixa etária de 1 a 9 anos. Ao considerar uma eficácia vacinal de 60%, observou-se que seria necessário vacinar, semanalmente, 2,6%; 2,1% e; 1,9% dos indivíduos com idade entre 1 e 9 anos residentes em Fortaleza, Goiânia e Manaus, respectivamente. Ao considerar eficácia vacinal de 90%, a vacinação semanal de 1,7% das crianças de 1 a 9 anos de Fortaleza; de 1,5% das crianças de Goiânia e de; 1,3% das crianças de Manaus seria suficiente para reduzir o R_0 total para valores abaixo da unidade e, conseqüentemente, reduzir o risco da ocorrência de epidemias de grande magnitude. Ao se aplicar o modelo matemático etário de equações a derivadas parciais observou-se que, apesar da grande variação entre as faixas etárias indicadas como prioritárias para utilização do imunógeno entre as cidades e entre os anos estudados, as crianças menores de 15 anos deveriam ser alvo para vacinação contra esta doença, caso

houvesse um imunógeno disponível e seguro para uso em massa. A heterogeneidade da distribuição etária da ocorrência do dengue no Brasil ao longo do tempo e, principalmente, nos seus espaços urbanos, é um indicativo da complexidade dos fatores de risco envolvidos na dinâmica de transmissão da doença e que possivelmente terá relevância nas decisões para definição de populações alvo para vacinação contra dengue. Considera-se que modelos matemáticos passíveis de serem alimentados com dados de notificação compulsória registrados nos sistemas oficiais de notificação, podem se constituir em valiosos instrumentos para auxiliar a definição de faixa etária a ser priorizada para vacinação contra dengue em um país com dimensão continental e diversidade epidemiológica como o Brasil.

Palavras-chave: Dengue, Faixa Etária, Vacinação, População Alvo, Modelo Matemático

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIATURAS _____	i
LISTA DE FIGURAS _____	ii
LISTA DE TABELAS _____	iii
APRESENTAÇÃO _____	v
ARTIGO 1: Distribuição Etária de Ocorrência do Dengue em Grandes Centros Urbanos do Brasil, 2001 a 2011.	
RESUMO _____	1
ABSTRACT _____	2
1. INTRODUÇÃO _____	3
2. MÉTODO _____	5
2.1. Desenho de Estudo e Fontes de Dados _____	5
2.2 População e Critérios de Seleção dos Municípios _____	6
2.3. Análise de Dados _____	6
2.4. Aspectos Éticos _____	6
3. RESULTADOS _____	6
4. DISCUSSÃO _____	11
5. CONCLUSÃO _____	14
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	14
ANEXOS _____	17
ARTIGO 2: Vacinação contra Dengue: Modelo Matemático para Definição de Estratégia de Rotina.	
RESUMO _____	27
ABSTRACT _____	28
1. INTRODUÇÃO _____	29
2. MÉTODO _____	31

2.1. Critérios de Seleção dos Municípios	31
2.2. Fonte de Dados	31
2.3. Formulação do Modelo	31
2.4. Cálculo da Força de Infecção	35
2.5. Cálculo da Taxa de Transmissão	35
2.6. Cálculo do Número de Reprodutibilidade Basal	36
2.7. Aspectos Éticos	39
3. RESULTADOS	39
4. DISCUSSÃO	41
5. CONCLUSÃO	43
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ARTIGO 3: Dengue: Modelo Matemático para Definição de Faixa Etária para Vacinação.	
RESUMO	48
ABSTRACT	49
1. INTRODUÇÃO	50
2. MÉTODO	52
2.1. Critérios de Seleção dos Municípios	52
2.2. Fonte de Dados	52
2.3. Indicador	52
2.4. Modelo Matemático	52
2.5. Aspectos Éticos	55
3. RESULTADOS	55
4. DISCUSSÃO	58
5. CONCLUSÃO	60
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXOS	63

CONSIDERAÇÕES FINAIS _____ 65

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____ 68

SIGLAS E ABREVIATURAS

DVI - *Dengue Vaccine Initiative*

PNI - Programa Nacional de Imunização

SINAN - Sistema de Informações de Agravos de Notificação

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

CEP/ISC/UFBA - Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia

OMS - Organização Mundial da Saúde

R_0 - *The Basic Reproduction Number* - Número de Reprodutibilidade Basal

LIRA - Levantamento Rápido do Índice de Infestação Predial pelo *Aedes aegypti*

PNCD - Programa Nacional de Controle do Dengue

IPM - Infestação Predial Média

SIR - Susceptível, Infetado e Removido

SI – Susceptível e Infetado

SUS - Sistema Único de Saúde

FHD - Febre Hemorrágica do Dengue

ADE – Fenômeno de Amplificação Imunológica

MS – Ministério da Saúde

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1: Distribuição Etária de Ocorrência do Dengue em Grandes Centros Urbanos do Brasil, 2001 a 2011.

Figura 1. Distribuição anual dos casos de dengue e da incidência por 100.000 habitantes. Brasil. 2001 a 2011.

Figura 2. Coeficiente de incidência do dengue (100.000 habitantes), por faixa etária e por ano epidêmico. Brasil e municípios selecionados.

ARTIGO 2: Vacinação contra Dengue: Modelo Matemático para Definição de Estratégia de Rotina.

Figura 1. Diagrama de transmissão do modelo heterogêneo de equações diferenciais ordinárias.

ARTIGO 3: Dengue: Modelo Matemático para Definição de Faixa Etária para Vacinação.

Figura 1. Idade ótima para vacinação contra dengue. Rio de Janeiro. 2001. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.

Figura 2. Idade ótima para vacinação contra dengue. Rio de Janeiro. 2011. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.

Figura 3. Idade ótima para vacinação contra dengue. Goiânia. 2001. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.

Figura 4. Idade ótima para vacinação contra dengue. Goiânia. 2011. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: Distribuição Etária de Ocorrência do Dengue em Grandes Centros Urbanos do Brasil, 2001 a 2011.

Anexo 1. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Brasil, 2001 a 2011.

Anexo 2. Incidência anual do dengue por (100.000 habitantes) faixa etária, Manaus, Amazonas, 2001 a 2011.

Anexo 3. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Fortaleza, Ceará, 2001 a 2011.

Anexo 4. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Natal, Rio Grande do Norte, 2001 a 2011.

Anexo 5. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001 a 2011.

Anexo 6. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Ribeirão Preto, São Paulo, 2001 a 2011.

Anexo 7. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2001 a 2011.

Anexo 8. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Goiânia, Goiás, 2001 a 2011.

Anexo 9. Incidência acumulada do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Brasil e municípios selecionados, 2001 a 2011.

ARTIGO 2: Vacinação contra Dengue: Modelo Matemático para Definição de Estratégia de Rotina.

Tabela 1. Parâmetros usados no modelo, mecanismos biológicos e intervalo de valores.

Tabela 2. Força de infecção (total e por faixa etária) e taxa de transmissão por faixa etária. Municípios selecionados.

Tabela 3. Número de reprodutibilidade basal (R_0) total e por faixa etária, no modelo com vacina e sem vacina.

ARTIGO 3: Dengue: Modelo Matemático para Definição de Faixa Etária para Vacinação.

Tabela 1. Faixa etária prioritária e idade ótima para vacinação contra dengue. Brasil e municípios selecionados. 2001 e 2011.

APRESENTAÇÃO

Em 2011, ao ingressar no Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), o meu campo de interesse estava voltado para investigação que viesse a contribuir para identificar estratégias eficazes para o controle do dengue, um dos mais graves problemas de Saúde Pública da atualidade, na área das doenças transmissíveis.

Ao me aproximar do grupo de pesquisa sobre epidemiologia do dengue do Programa Integrado em Epidemiologia e Avaliação de Impacto na Saúde das Populações, liderado pelo Professor Maurício Barreto e pela Professora Maria da Glória Teixeira, constatei que esta era uma das mais instigantes e complexas questões de investigação que há algumas décadas movia pesquisadores de centros de pesquisas nacionais e internacionais envolvendo vários campos do conhecimento, em particular na área de inovação tecnológica de combate aos vetores transmissores do dengue e de desenvolvimento de vacinas contra esta virose.

Naquele ano, um laboratório farmacêutico anunciou que estava concluindo o ensaio clínico de fase II e dando início à fase III de um imunógeno que, segundo a empresa, estava apresentando elevada eficácia. Além disso, mais quatro vacinas candidatas deram início a ensaios clínicos de fases I e II em seres humanos, nesta mesma época. A expectativa era de se dispor de uma vacina contra dengue nos próximos anos.

Diante destas informações e publicações e com o incentivo do *Dengue Vaccine Initiative* (DVI), no ano seguinte, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (MS) do Brasil formaram Comitês Assessores para avaliar os resultados dos ensaios clínicos e discutir estratégias de vacinação para o Programa Nacional de Vacinação.

Nesta conjuntura promissora, quando pela primeira vez fases avançadas de desenvolvimento clínico e pré-clínico de vacinas contra dengue estavam sendo conduzidas, o DVI chamou a atenção do Ministério da Saúde do Brasil de que apesar destes avanços a perspectiva era de que logo de início a produção de vacinas contra dengue seria em quantidades insuficientes para cobrir as necessidades das populações sob risco de serem atingidas por esta virose.

O grupo de Pesquisa em Dengue do ISC participava ativamente das discussões e dos Comitês Assesores da OMS e do MS. Este Grupo vinha mantendo intensa colaboração com Pesquisadores do Instituto de Física da UFBA e, juntos, me mostraram a importância do desenvolvimento de Modelos Matemáticos para contribuir na definição de população alvo para vacinação contra dengue.

Fiquei entusiasmada e abracei esta linha de investigação mergulhando em outro universo científico, bem distante da minha formação graduada e pós-graduada. Esta decisão estabeleceu um ponto de inflexão na minha vida acadêmica, pois, além das atividades regulares da matriz curricular do Doutorado, na Área de Concentração em Epidemiologia do ISC, passei a frequentar os Seminários do Grupo de Física Estatística e Sistemas Complexos do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia (FESC/IF/UFBA) e participei de eventos da área de modelagem matemática, a exemplo do III *Workshop* de Modelagem Matemática Aplicada ao Controle do Dengue no Brasil, realizado pelo PRONEX de Modelagem em Dengue, sob a coordenação da professora Claudia Torres Codeço e, do IV Encontro Regional de Pesquisa Operacional do Nordeste.

Nesta trajetória fui me apropriando dos métodos e técnicas necessárias para modelagem matemática de doenças infecciosas, o que me propiciou a elaboração de um novo Projeto de Tese denominado “Contribuições para Definição de Cobertura por Faixa Etária para Vacinação contra Dengue no Brasil, através de Modelagem Matemática” e, depois de submetê-lo à qualificação, dei início à elaboração dos artigos que compõem esta Tese.

No **primeiro artigo**, intitulado “**Distribuição Etária de Ocorrência do Dengue em Grandes Centros Urbanos do Brasil, 2001 a 2011**”, evidenciou-se a heterogeneidade da distribuição etária da incidência do dengue no Brasil ao longo do tempo e nos municípios estudados e, a necessidade de se considerar a realidade epidemiológica de cada espaço urbano nas decisões voltadas para definição de população(ões) alvo(s) a ser(em) beneficiada(s) com o imunógeno no país.

No **segundo artigo**, intitulado “**Vacinação contra Dengue: Modelo Matemático para Definição de Estratégia de Rotina**” desenvolvi, juntamente com as minhas

orientadoras e com a valiosa participação de Rodrigo Mazzei Carvalho, um modelo matemático heterogêneo de equações diferenciais ordinárias, cujos dados registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foram utilizados para a definição dos parâmetros e da força de transmissão do agente. Neste artigo, estimamos a faixa etária prioritária para vacinação e a cobertura vacinal mínima (de vacinação de rotina), necessária para reduzir a força de transmissão do vírus do dengue em grandes centros urbanos do Brasil e, conseqüentemente, diminuir o risco da ocorrência de epidemias nestes espaços geográficos.

No **terceiro artigo**, intitulado “**Dengue: Modelo Matemático para Definição de Faixa Etária para Vacinação**”, que contou com a valiosa colaboração da professora Claudia Pio Ferreira, apliquei um modelo matemático de equações a derivadas parciais, dependente da idade (desenvolvido por Gustavo Cruz-Pacheco, Lourdes Esteva e Cristobal Vargas) no qual a idade ótima para vacinação contra dengue, em cada município, foi obtida a partir de métodos de integração e derivada numérica (regra do trapézio e diferenças finitas), dos casos desta doença registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Ademais, encontra-se anexo a este trabalho a versão final do Projeto desta Tese, após terem sido incorporadas as sugestões da Banca Examinadora, quando submetido ao Exame de Qualificação.

ARTIGO 1

Distribuição Etária de Ocorrência do Dengue em Grandes Centros Urbanos do Brasil, 2001 a 2011

RESUMO

Com o objetivo de verificar a existência de padrão na distribuição etária do dengue no Brasil e em cidades brasileiras de grande porte populacional que apresentaram elevada incidência desta doença, realizou-se estudo ecológico de agregados espaciais e de série temporal dos casos de dengue, registrados entre 2001 e 2011. Utilizou-se como fontes de dados o Sistema de Informações de Agravos de Notificação e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. As unidades de análise foram municípios e ano calendário; os indicadores foram taxas de incidência do dengue por 100.000 habitantes acumulada, ano a ano, e segundo faixas etárias. O maior risco acumulado de ser acometido por dengue no Brasil como um todo, Fortaleza e Rio de Janeiro foi em crianças nas faixas etárias de 1 a 4 anos (4.909,7/100.000 habitantes), menor de um ano (8.784,9/100.000 habitantes) e de 10 a 14 anos (9.469,8/100.000 habitantes), respectivamente. Em Natal, Ribeirão Preto, Campo Grande e Goiânia a maior incidência acumulada foi na faixa etária de 25 a 29 anos (variando de 14.988,0/100.000 habitantes a 17.713,2/100.000 habitantes). Em Manaus a faixa etária de 55 a 59 anos (7.174,0/100.000 habitantes) foi a de maior risco. Houve grande variação na distribuição etária das incidências anuais em cada cidade e, da mesma forma, entre as cidades estudadas. A heterogeneidade da distribuição etária da incidência do dengue no Brasil ao longo do tempo e, principalmente, nos seus espaços urbanos, é um indicativo da complexidade dos fatores de risco envolvidos na dinâmica de transmissão da doença e que possivelmente terá relevância nas decisões para definição de populações alvo para vacinação contra dengue.

Palavras-chaves: Dengue, Epidemiologia, Faixa Etária, Espaço Urbano.

**Distribuição Etária de Ocorrência do Dengue em Grandes Centros Urbanos do
Brasil, 2001 a 2011**

ABSTRACT

In order to verify the existence of age patterns in the dengue distribution in Brazil and in the Brazilian urban centers with large populations that showed high incidence rate of this disease, an ecological study of spatial aggregates and time series of dengue cases recorded between 2001 and 2011 was performed. The data source included the National Information System of Disease Notification and the Brazilian Institute of Geography and Statistics. The experimental units were municipalities and year; the measures were incidence rates of dengue per 100,000 inhabitants accumulated and yearly, and by age group. The higher cumulative risk of being affected by dengue in Brazil, Fortaleza and Rio de Janeiro was in children in the age groups who are 1-4 years old (4,909.7/100,000 inhabitants), less than one year old (8,784.9/100,000 inhabitants) and 10-14 years old (9,469.8/100,000 inhabitants), respectively. In Natal, Ribeirão Preto, Campo Grande and Goiânia the highest cumulative incidence was in the age group who are 25-29 years old (varying between 14,988.0 to 17,713.2/100,000 inhabitants). In Manaus, the age group who are 55-59 years old (7,174.0/100,000 inhabitants) was at highest risk. There was a large variation in the age distribution of the annual incidence rate in each city and, similarly, between the cities studied. The heterogeneity of the age distribution of dengue incidence in Brazil over time, and especially in its urban spaces, is indicative of the complexity of risk factors involved in the transmission dynamics of the disease which may be relevant in the decisions to define target population for dengue vaccination.

Keywords: Dengue, Epidemiology, Age Group, Urban Space.

1. INTRODUÇÃO

Dengue é considerada, na atualidade, a arbovirose mais importante para a Saúde Pública por colocar cerca de 2,5 bilhões de pessoas sob risco de serem infectadas por um ou mais dos quatro sorotipos deste vírus (1), especialmente as residentes em países tropicais e subtropicais onde as características ambientais, climáticas e sociais favorecem a proliferação do *Aedes aegypti*, seu principal mosquito vetor. Estima-se que 390 milhões de pessoas são infectadas, anualmente, por este vírus no mundo, sendo 24,6% (96 milhões) das infecções com manifestações clínicas aparentes (2).

O Brasil, em 2010, foi responsável por 78% do total de casos de dengue registrados nas Américas e 61% daqueles notificados pela Organização Mundial da Saúde (3). Este país possui 26 Estados e um Distrito Federal, distribuídos em cinco regiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), com predominância de clima tropical úmido e seco, onde altas temperaturas e elevada umidade durante quase todo o ano são apropriadas para reprodução dos mosquitos transmissores do dengue. Atualmente, o país apresenta circulação dos quatro sorotipos deste vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) em grande parte do seu território (4).

Em todos os países onde esta virose é endemo-epidêmica, a prevenção e controle do dengue representam um dos maiores desafios para os gestores dos serviços de Saúde Pública, em razão da complexidade dos fatores envolvidos na sua dinâmica de transmissão, inexistência de drogas antivirais capazes de influenciar na redução da viremia e da inexistência (até a presente data) de vacinas seguras e eficazes para uso em populações (5). Assim, a única medida disponível para a prevenção desta doença continua sendo o combate aos vetores, que exige inspeção visual, casa a casa, para detectar larvas/pupas, aplicação de larvicida em *habitats* aquáticos, utilização de agentes biológicos como peixes larvicidas (*Poecilia reticulata*, *Gambusia affinis*) e remoção de recipientes com água, que se constituem nos criadouros das larvas dos *Aedes* (5) (6). No entanto, estas medidas têm apresentado eficácia extremamente limitada, o que se constata pela intensa circulação viral observada durante as epidemias e pelas elevadas soroprevalências encontradas nos resultados de inquéritos sorológicos realizados em várias cidades (7) (8) (9) (10). Atualmente, 74% (4.140/5.565) dos municípios do país

encontram-se infestados pelo *Ae. aegypti* e 92% (5138/5565) já registraram casos de dengue (11).

Nos últimos anos, várias vacinas candidatas contra os quatro sorotipos do vírus do dengue estão em fases de desenvolvimento clínicos e pré-clínicos (12) (13) (14), de modo que pesquisadores (15) e técnicos do *Dengue Vaccine Initiative* (DVI) entendem que existem perspectivas de se dispor de um produto para uso em massa dentro de poucos anos. Entretanto, estes imunógenos serão, inicialmente, produzidos em escala insuficiente para cobrir as necessidades das populações sob risco de serem acometidas por esta doença (16). Sendo a dengue um dos maiores problemas de Saúde Pública do Brasil, dentre as doenças infecciosas, faz-se necessário dispor de estratégias que possibilitem ao Programa Nacional de Imunização (PNI) a definição de grupos prioritários para vacinação contra esta virose (17) (18).

Para que se avenge a possibilidade de aplicação de uma nova vacina em populações, logo de início é importante examinar as particularidades do imunógeno especialmente no que se refere à eficácia obtida nos ensaios clínicos (*trials*), efeitos adversos esperados, contraindicações, via de administração, estabilidade do produto, número de doses necessárias para produzir imunidade, período de tempo entre administração e proteção dos indivíduos, dentre outras. Ademais, deve-se verificar a pertinência e a viabilidade técnico-operacional da intervenção. Após esta avaliação que, em geral, é conduzida por “Comitês de *Experts*”, o novo imunógeno deve ser incluído no calendário vacinal do PNI somente quando os parâmetros técnico-científicos indicarem que haverá efeitos benéficos para a saúde das populações.

As características clínicas e epidemiológicas da doença alvo e em especial, a sua dinâmica de transmissão quando se trata de uma doença infecciosa, são parâmetros considerados *a priori*. Assim, faz-se mister analisar em profundidade as características particulares do novo imunógeno frente à epidemiologia da doença. Por sua vez, o custo do imunógeno, a disponibilidade de recursos financeiros, a estrutura da rede de serviços de saúde e o quantitativo do produto no mercado aliados às análises epidemiológicas são fundamentais para a identificação dos objetivos e da(s) estratégia(s) de vacinação a ser(em) adotada(s) em cada situação. Evidentemente, no que diz respeito à expressão clínica da doença, busca-se proteger inicialmente os indivíduos sob maior risco de

apresentar formas graves da enfermidade, especialmente, óbitos e sequelas incapacitantes. Dentre os objetivos a serem alcançados destacam-se a redução e/ou interrupção da transmissão e a proteção a grupos mais vulneráveis.

Como visto, neste processo de decisão a epidemiologia é uma disciplina que contribui, sobremaneira, para fornecer subsídios técnico-científicos destinados à seleção da(s) população(ões) alvo(s). Contudo, a epidemiologia do dengue é mais complexa que da grande maioria das doenças imunopreveníveis, em razão do agente etiológico desta virose possuir quatro sorotipos, antígenicamente distintos. Esta característica é um dos fatores que favorece a dinamicidade apresentada pela distribuição da doença no espaço e no tempo, especialmente, no que tange à distribuição etária. De fato, a decisão de qual faixa etária terá prioridade para vacinação tem sido considerada um elemento chave, cada vez que se inclui uma nova vacina no PNI, e a metodologia epidemiológica é cientificamente reconhecida por oferecer caminhos para informar quais contingentes populacionais e as idades que devem ser prioritariamente vacinadas para, por exemplo, reduzir a força de transmissão de um agente ou bloquear a ocorrência de um surto.

Neste sentido, o objetivo deste artigo é verificar a existência de padrão na distribuição etária do dengue no Brasil e em cidades brasileiras de grande porte populacional que apresentaram elevada incidência desta doença, visando contribuir para a definição de população alvo quando da introdução de vacinas contra dengue no Brasil.

2. MÉTODO

2.1. Desenho de Estudo e Fonte de Dados

Trata-se de um estudo ecológico de agregados espaciais e de série temporal dos casos de dengue, registrados no Brasil entre 2001 e 2011, cujas unidades de análises foram municípios e ano calendário. Os casos de dengue foram extraídos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) e as populações foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

2.2. População e Critérios de Seleção dos Municípios

O estudo incluiu municípios brasileiros com população superior a 500.000 habitantes e que apresentaram incidência média anual do dengue, de 2001 a 2011, igual ou maior a 500/100.000 habitantes. A opção por municípios de maior porte populacional se deu em virtude da dengue ocorrer, principalmente, em centros urbanos mais populosos.

2.3. Análise de Dados

Para o Brasil e municípios selecionados para o estudo foram calculadas (2001 a 2011) taxas de incidência de dengue por 100.000 habitantes, ano a ano e, segundo faixas etárias estratificadas: a) menor de 1 ano; b) 1–4 anos; c) com intervalos de cinco anos até 59 e; d) 60 anos e mais. Para facilitar a visualização da evolução da doença ao longo do tempo nos diferentes espaços geográficos, a representação gráfica destes indicadores foi realizada apenas para os anos considerados epidêmicos (incidência acima de 300/100.000 habitantes, na população geral) (11). A incidência acumulada foi obtida a partir do somatório dos casos registrados anualmente, dividido pela população do meio do período (2006) e multiplicando-se o quociente por 100.000 habitantes, visando identificar faixas etárias que apresentaram maior risco no período 2001-2011, como um todo.

2.4 Aspectos Éticos

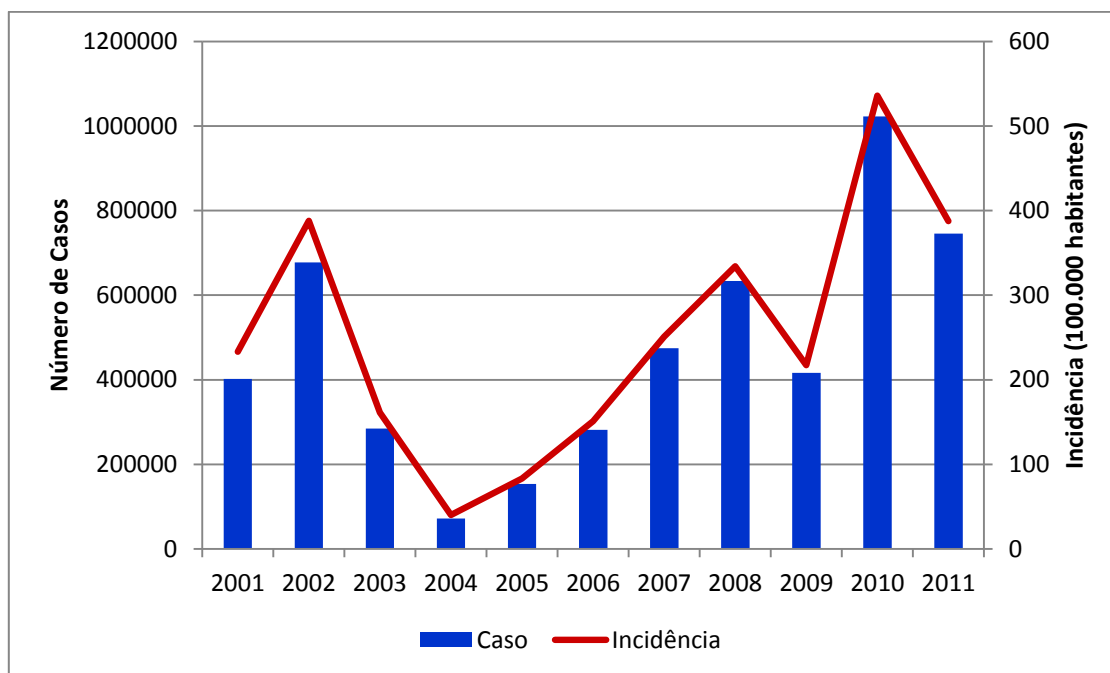
O Projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (CEP/ISC), parecer nº 1.099.503.

3. RESULTADOS

De 2001 a 2011, foram notificados 5.163.755 casos de dengue no Brasil, com incidência variando de 40,1 (2004) a 536,0 por 100.000 habitantes (2010) (**Figura 1**). Neste período, ocorreram quatro epidemias (2002, 2008, 2010 e, 2011). Em 2002 foram registrados 677.326 casos de dengue, com incidência de 387,9/100.000 habitantes. Em 2008 foram registrados 633.565 casos e a incidência foi de 334,1/100.000 habitantes. A

maior incidência de dengue no período foi alcançada em 2010 quando foram notificados 1.022.439 casos. Na epidemia de 2011 foram notificados 745.565 casos e a incidência foi de 387,5/100.000 habitantes.

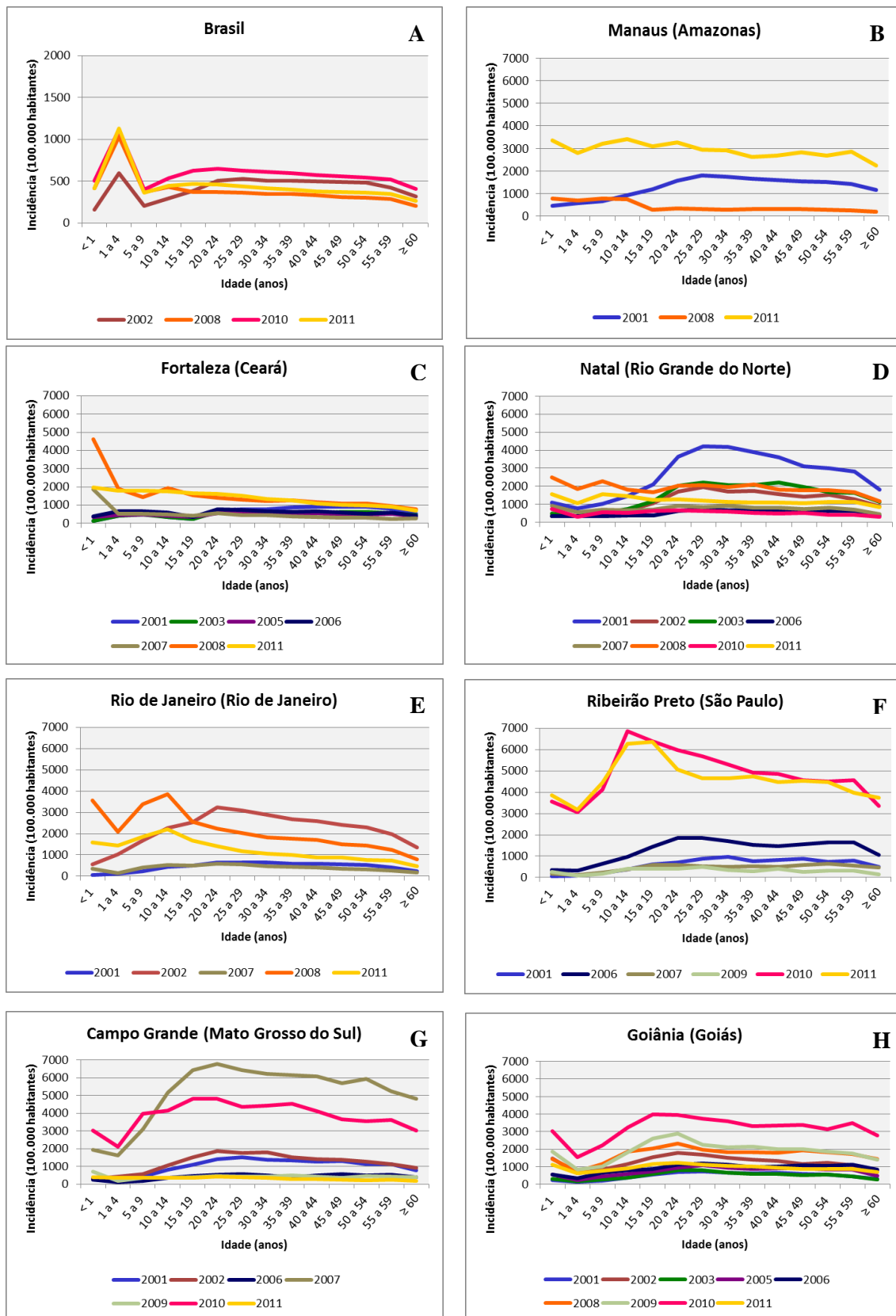
Figura 1. Distribuição anual dos casos de dengue e da incidência por 100.000 habitantes. Brasil. 2001 a 2011.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

A mediana da idade dos casos de dengue no Brasil se manteve constante entre 25 e 35 anos durante todo o período de estudo. Entretanto, nos anos epidêmicos e em 2005, 2007 e, 2009, o maior risco de ser acometido por dengue foi observado em crianças de 1 a 4 anos, com incidência variando de 114,1/100.000 habitantes (2005) a 1.126,9/100.000 habitantes (2011). Nos demais anos da série esse risco foi maior em adultos de 25 a 29 anos (219,1/100.000 habitantes em 2003; 55,3/100.000 habitantes em 2004 e; 203,1/100.000 habitantes em 2006) e; de 35 a 39 anos (322,3/100.000 habitantes em 2001) (**Figura 2A; Anexo 1**). Considerando-se a incidência acumulada, verificou-se que o risco de ser acometido por dengue no período do estudo foi maior em crianças com idades entre 1 e 4 anos (4.909,7/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

Figura 2. Coeficiente de incidência do dengue (100.000 habitantes), por faixa etária e por ano epidêmico. Brasil e municípios selecionados.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Dos 5.565 municípios brasileiros, apenas 38 (0,7%) atenderam ao critério populacional adotado, dos quais 7 (18,4%) foram incluídos neste estudo (Manaus, Fortaleza, Natal, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Campo Grande e Goiânia), por apresentarem incidência média anual (2001-2011) igual ou superior a 500/100.000 habitantes. Estes municípios estão localizados em quatro das cinco regiões geográficas do Brasil e foram responsáveis por 20,5% (1.057.401/5.163.755) do total de casos de dengue registrados neste país, no período do estudo.

Em Manaus (Amazonas) foram notificados 94.367 casos de dengue e a incidência anual variou de 29,0 (2006) a 2.951,9/100.000 habitantes (2011). Registrou-se a ocorrência de três epidemias (2001, 2008 e, 2011), com maior risco nas faixas etárias de 25 a 29 anos; 5 a 9 anos e; 10 a 14 anos (1.814,3; 777,0 e; 3.412,2/100.000 habitantes, respectivamente). Nos anos de 2006, 2007, 2009 e, 2010 o maior risco foi em menores de um ano, com incidência variando de 75,3/100.000 habitantes (2006) a 434,5/100.000 habitantes (2007). Nos demais anos, a incidência foi maior em adultos de 40 a 44 anos (353,6 e; 88,4/100.000 habitantes em 2003 e; 2005, respectivamente) e; 50 a 54 anos (202,2 e; 72,1/100.000 habitantes em 2002 e; 2004, respectivamente) (**Figura 2B; Anexo 2**). Entretanto, a maior incidência acumulada (2001-2011) foi na faixa etária de 55 a 59 anos (7.174,0/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

O município de Fortaleza (Ceará) notificou 144.942 casos desta doença e a incidência variou de 24,6/100.000 habitantes em 2004 a 1.404,3/100.000 habitantes em 2008. Foram registradas sete epidemias nos anos de 2001, 2003, 2005 a 2008 e, 2011. Até 2006, a doença predominou nos adultos, especialmente nas faixas etárias de 20 a 24 anos (290,3/100.000 habitantes em 2002; 33,0/100.000 habitantes em 2004 e; 761,3/100.000 habitantes em 2006); 25 a 29 anos (569,6/100.000 habitantes em 2005); 45 a 49 anos (910,3/100.000 habitantes em 2001) e; 50 a 54 anos (641,1/100.000 habitantes em 2003). Entre 2007 e 2011, o risco passou a ser maior em crianças menores de um ano de idade, com incidência variando de 392,6/100.000 habitantes (2009) a 1.954,2/100.000 habitantes (2011) (**Figura 2C; Anexo 3**). Esse mesmo padrão foi observado na incidência acumulada (8.784,9/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

Em Natal (Rio Grande do Norte) foram notificados 81.441 casos de dengue e oito epidemias (2001 a 2003, 2006 a 2008, 2010 e, 2011). A incidência da doença variou de

108,5/100.000 em 2004 a 2.645,0/100.000 habitantes em 2001. Até 2006 a doença predominou em adultos de 25 a 29 anos, com incidência variando de 171,9/100.000 habitantes (2004) a 4.223,4/100.000 habitantes (2001) e; de 40 a 44 anos (2.193,7/100.000 habitantes em 2003). Entre 2007 e 2011, maiores riscos foram encontrados em crianças menores de um ano, com incidência variando de 412,3/100.000 habitantes (2009) a 2.489,6/100.000 habitantes (2008) (**Figura 2D; Anexo 4**). A maior incidência acumulada para o período foi entre 25 e 29 anos (14.988,0/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

No Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), foram notificados 406.647 casos de dengue e a incidência variou de 9,2/100.000 em 2004 a 2.284,8/100.000 habitantes em 2002. Ocorreram cinco epidemias (2001, 2002, 2007, 2008 e, 2011). A doença predominou nos adultos durante praticamente todos os anos da série (2001 a 2007 e, 2009), com maiores incidências nas faixas etárias de 20 a 24 anos (variando de 75,8/100.000 habitantes em 2009 a 3.251,5/100.000 habitantes em 2002); 25 a 29 anos (variando de 16,3/100.000 habitantes em 2004 a 653,9/100.000 habitantes em 2001) e; 30 a 34 anos (25,9/100.000 habitantes em 2005). Em 2008, 2010 e 2011 o maior risco de contrair a doença foi observado em crianças, principalmente das faixas etárias menor de um ano (86,5/100.000 habitantes em 2010) e; de 10 a 14 anos (3.844,7; 2.213,8/100.000 habitantes em 2008 e; 2011, respectivamente) (**Figura 2E; Anexo 5**). A maior incidência acumulada para o período foi entre 10 e 14 anos (9.469,8/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

O risco de dengue em Ribeirão Preto (São Paulo) variou de 9,7/100.000 habitantes (2004) a 4.957,2/100.000 habitantes (2010). Foram notificados 76.832 casos da doença e seis epidemias (2001, 2006, 2007, 2009 a 2011). Exceto em 2010, cuja maior incidência ocorreu em crianças entre 10 e 14 anos (6.852,4/100.000 habitantes), o maior risco de ser acometido por dengue neste município foi em adultos de 15 a 19 anos (277,6 e; 6.379,7/100.000 habitantes em 2008 e; 2011, respectivamente); 25 a 29 anos (1.852,3 e; 503,6/100.000 habitantes em 2006 e; 2009, respectivamente); 30 a 34 anos (955,5/100.000 habitantes em 2001); 35 a 39 anos (214,7/100.000 habitantes em 2003); 45 a 49 (30,6/100.000 habitantes em 2004); 50 a 54 anos (213,1 e; 639,4/100.000 habitantes em 2005 e; 2007, respectivamente) e; 55 a 59 anos (92,7/100.000 habitantes

em 2002) (**Figura 2F; Anexo 6**). A maior incidência acumulada para o período foi entre 25 e 29 anos (17.713,2/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

Em Campo Grande (Mato Grosso do Sul) foram notificados 99.475 casos de dengue e sete epidemias (2001, 2002, 2006, 2007, 2009 a 2011). A incidência variou de 3,5 (2004) a 5.369,1/100.000 habitantes (2007). Elevados riscos foram registrados entre menores de um ano (60,5 e; 709,5/100.000 habitantes em 2008 e; 2009, respectivamente); 15 e 19 anos (4.821,8/100.000 habitantes em 2010); 20 e 24 anos (variando de 414,8/100.000 habitantes em 2011 a 6.788,2/100.000 habitantes em 2007); 25 e 29 anos (1.510,8 e; 563,2/100.000 habitantes em 2001 e; 2006, respectivamente); 30 e 34 anos (24,5/100.000 habitantes em 2005) e; 55 e 59 anos (243,8 e; 13,8/100.000 habitantes em 2003 e; 2004, respectivamente) (**Figura 2G; Anexo 7**). A maior incidência acumulada para o período foi entre 25 e 29 anos (16.542,3/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

No município de Goiânia (Goiás), registrou-se 153.697 casos de dengue e nove epidemias (2001 a 2003, 2005, 2006, 2008 a 2011). A incidência variou de 87,8/100.000 em 2007 a 3.279,0/100.000 habitantes em 2010. O maior risco de ser acometido pela dengue foi nos indivíduos acima de 15 anos, especialmente, entre 15 e 19 anos (3.991,0/100.000 habitantes em 2010); 20 e 24 anos, com incidência variando de 117,1/100.000 habitantes (2007) a 2.885,5/100.000 habitantes (2009) e; 25 e 29 anos, com incidência variando de 736,8/100.000 habitantes (2001) a 1.173,1/100.000 habitantes (2006) (**Figura 2H; Anexo 8**). A maior incidência acumulada para o período foi entre 25 e 29 anos (16.223,5/100.000 habitantes) (**Anexo 9**).

4. DISCUSSÃO

No Brasil, o dengue vem atingindo todas as faixas etárias com risco muito variável no decorrer do período deste estudo. Nos anos em que a incidência desta doença alcançou maior magnitude, a faixa etária de maior risco foi de 1 a 4 anos. No entanto, no presente estudo a maior concentração de casos foi constante, sempre com mediana em

torno de 25 a 35 anos, resultado semelhante ao encontrado em outra investigação que considerou casos notificados e hospitalizações por dengue em conjunto (19). Estas características são de grande importância para a definição das faixas etárias alvo para vacinação, na medida em que ao circular com intensidade em adultos o vírus passa a atingir as crianças nos ambientes domésticos.

Contudo, esta distribuição etária que o país como um todo apresenta não é observada quando se considera cada cidade *per se*. A ocorrência do dengue nos municípios de grande porte do Brasil, que apresentaram epidemias de maior magnitude na primeira década do século XXI, não revelou um mesmo padrão de distribuição etária, seja quando se considerou a incidência acumulada ou quando este indicador foi analisado ano a ano.

De fato, em Manaus nos cinco primeiros anos da série o maior risco de ser acometido por dengue foi em adultos (25 a 29 anos, 40 a 44 anos e 50 a 54 anos), situação que se reverteu nos seis últimos anos da década quando a incidência passou a ser maior em crianças, principalmente, em menores de 1 ano. Contudo, nesta mesma cidade a incidência acumulada revelou que o maior risco de ter sido acometido por dengue no período foi na faixa posterior aos 54 anos. Diferentemente, em Fortaleza constatou-se que a maior incidência acumulada foi nos menores de um ano de idade, embora nos seis primeiros anos da série o risco tenha sido maior em adultos de 20 a 29 anos e 45 a 54 anos, distribuição esta que foi um pouco semelhante à de Natal (25 a 29 anos e 40 a 44 anos). Nestas duas cidades, a distribuição etária se apresentou de modo semelhante nos cinco últimos anos, quando a incidência anual passou a ser maior em crianças menores de um ano. Ademais, Natal apresentou em comum com Goiânia, Ribeirão Preto e Campo Grande maior incidência acumulada na faixa etária entre 25 e 29 anos. Entretanto, nestes dois últimos municípios a distribuição etária da incidência do dengue foi tão irregular no decorrer dos anos que dificultou a sintetização e definição de qualquer tipo de padrão etário.

No Rio de Janeiro, a distribuição por idade também foi variável, na medida em que nos seis primeiros anos o risco foi maior em adultos de 20 a 34 anos, em 2007 e 2009 foi de 15 a 29 anos, em 2008 e 2011 entre 5 e 14 anos e, em 2010 nos menores de um ano.

Não obstante, a maior incidência acumulada no período foi entre 10 e 14 anos, ou seja, bastante diferente de todas as outras cidades aqui citadas.

O único município que revelou um padrão etário mais ou menos constante no período foi Goiânia, sendo o maior risco em adultos de 20 a 29 anos em todos os anos da série, exceto em 2010 quando o maior risco foi entre 15 e 19 anos.

No que pese as limitações relacionadas ao fato deste estudo ter sido realizado com dados secundários, sujeitos a subregistro e subnotificação, que podem resultar em subestimação da real incidência do dengue, considera-se que os dados da vigilância nacional são adequados para a identificação de tendências desta doença, na medida em que este sistema é padronizado e implantado em todos os municípios do país. No entanto, a inexistência de dados sobre a sequência de introdução de cada sorotipo em cada cidade e de qual destes sorotipos produziu os casos ou predominou em cada ano calendário é uma das principais limitações para a interpretação desta heterogeneidade na intensidade de circulação do agente em cada faixa etária.

Evidentemente que, quando um sorotipo viral circula mais intensamente em uma determinada faixa etária de determinada população, ocorre uma redução do estoque de susceptíveis nesta faixa para aquele sorotipo específico (20). Assim, na próxima epidemia aquela faixa etária apresentará elevada imunidade coletiva que impedirá a ocorrência de muitos casos por este sorotipo, resultando em deslocamento para outras faixas com menor nível de imunidade coletiva. Possivelmente, as informações sobre ano de introdução de cada um dos sorotipos, bem como qual predominou nos anos subsequentes poderiam auxiliar na interpretação da distribuição etária em cada espaço, pois ao lado dos dados sobre os casos de dengue, ter-se-ia a possibilidade de se estimar um indicador aproximado dos níveis de imunidade sorotipo-específica para cada faixa etária da população atingida, considerando-se as possíveis infecções inaparentes que para dengue, sabidamente, são muito frequentes (2).

5. CONCLUSÃO

A heterogeneidade da distribuição etária da incidência do dengue no Brasil ao longo do tempo e, principalmente, nos seus espaços urbanos, é um indicativo da complexidade dos fatores de risco envolvidos na dinâmica de transmissão da doença e que terá relevância nas decisões voltadas para definição de populações alvo para introdução da vacina contra dengue, especialmente, se o objetivo da estratégia for controlar ou reduzir a transmissão viral, na medida em que não se disporá de quantitativo do imunógeno suficiente para desenvolvimento de campanhas universais.

Para um país de dimensões continentais como o Brasil, com grandes centros urbanos localizados em unidades climáticas que favorecem a proliferação do *Aedes aegypti* e que vem apresentando distribuição etária de ocorrência de dengue bastante heterogênea, a formulação de modelos matemáticos que utilizem dados epidemiológicos gerados em cada espaço pode ser de grande auxílio para os serviços de saúde definirem as populações alvo a serem vacinadas, em acordo com a realidade local.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. World Health Organization. Impact of Dengue (2013). Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/>>. Acesso em: 27 set. 2013.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7.
3. WHO. World Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Fact sheet n° 217. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>>. Acesso em: 30 ago. 2014.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, vol. 46, n. 24, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/18/2015-029---Dengue-SE-30-publica---o.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2015.

5. Boccia T, Burattini MN, Coutinho FAB, Massad E. Will people change their vector-control practices in the presence of an imperfect dengue vaccine? *Epidemiol Infect.* 2014;142(03):625–33.
6. Han WW, Lazaro A, McCall PJ, George L, Runge-Ranzinger S, Toledo J, et al. Efficacy and community effectiveness of larvivorous fish for dengue vector control. *Trop Med Int Health [Internet]*. 2015;20(9):1239-1256.
7. Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DSC de, Lima AAF de, Guimarães MJB, et al. Clinical and epidemiological aspects of the dengue epidemic in Recife, PE, 2002. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(1):9–13.
8. Cordeiro MT, Silva AM, Brito CA, Nascimento EJ, Magalhães MCF, Guimarães GF, et al. Characterization of a dengue patient cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(6):1128–34.
9. Siqueira-Junior JB, Maciel IJ, Barcellos C, Souza WV, Carvalho MS, Nascimento NE, et al. Spatial point analysis based on dengue surveys at household level in central Brazil. *BMC Public Health.* 2008;8(1):361.
10. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *The Lancet.* 2011;377(9780):1877–89.
11. Teixeira MG, Costa MN, Barreto ML, Barreto FR. Epidemiologia da dengue. In: *Dengue Teorias e Práticas.* Fiocruz. 2015. p. 460.
12. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2014;384(9951):1358–65.
13. George SL, Wong MA, Dube TJ, Boroughs KL, Stovall JL, Luy BE, et al. Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Flavivirus-Naive Adults: A Randomized, Double-Blinded Phase 1 Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2015;jiv179.
14. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015;372(2):113–23.
15. Amarasinghe A, Mahoney RT. Estimating potential demand and supply of dengue vaccine in Brazil. *Hum Vaccin.* 2011;7(7):776–80.
16. Watson M. Dengue vaccine roll-out: getting ahead of the game. *Bull World Health Organ.* 2011;89:476–7.
17. Chao DL, Halstead SB, Halloran ME, Longini Jr IM. Controlling dengue with vaccines in Thailand. 2012;6(10):e1876.

18. Mbah MLN, Durham DP, Medlock J, Galvani AP. Country-and age-specific optimal allocation of dengue vaccines. *J Theor Biol.* 2014;342:15–22.
19. Siqueira JB, Vinhal LC, Said R do C, Hoffmann JL, Martins J, Barbiratto SB, et al. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. *Saúde Bras.* 2010;157–71.
20. Teixeira MG, Costa MCN., Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerging Infectious Disease* 14 (10): 1663, 2008.

ANEXOS

Anexo 1. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Brasil, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	74,0	154,8	87,8	21,8	47,3	76,0	210,9	410,9	249,8	506,2	412,3
1 - 4	287,2	594,8	201,0	46,6	114,1	188,4	415,6	1032,1	590,8	1117,0	1126,9
5 - 9	99,7	203,2	73,4	18,1	44,8	78,1	159,7	372,7	183,3	402,3	362,7
10 - 14	165,4	291,7	116,9	29,4	64,1	115,8	233,2	425,9	239,8	536,6	445,2
15 - 19	221,4	383,1	166,2	42,0	85,9	144,2	278,6	370,3	250,2	623,4	467,3
20 - 24	288,3	508,1	212,0	53,3	105,1	184,5	298,2	371,0	262,9	647,3	460,7
25 - 29	318,4	528,9	219,1	55,3	112,3	203,1	298,0	363,0	255,5	625,6	435,6
30 - 34	319,5	506,2	212,2	53,5	106,0	191,8	296,0	346,8	245,9	613,6	418,0
35 - 39	322,3	504,4	206,1	50,6	104,8	185,9	297,0	345,6	240,7	595,8	398,3
40 - 44	319,4	499,6	203,3	52,0	107,0	196,3	295,7	331,4	226,5	575,3	374,8
45 - 49	311,5	487,7	200,6	52,0	102,8	202,7	279,6	307,5	215,5	557,9	369,1
50 - 54	305,5	478,6	201,7	49,5	102,0	199,0	280,6	301,3	201,1	539,7	358,8
55 - 59	283,3	425,1	189,0	45,7	97,2	194,2	262,4	283,7	189,9	523,1	344,7
≥ 60	203,5	319,2	144,8	33,9	71,3	139,3	211,8	206,1	143,2	405,4	262,0

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 2. Incidência anual do dengue por (100.000 habitantes) faixa etária, Manaus, Amazonas, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	446,2	41,3	187,9	57,6	19,9	75,3	434,5	762,9	75,4	400,5	3347,9
1 - 4	570,4	17,7	149,7	54,5	33,3	33,7	211,4	691,3	30,2	195,6	2797,2
5 - 9	644,9	35,9	188,0	59,0	53,4	39,7	255,3	777,0	49,2	395,4	3211,4
10 - 14	913,7	59,5	233,9	60,3	58,0	39,3	252,3	749,3	41,3	368,9	3412,2
15 - 19	1195,5	114,5	207,0	39,9	35,4	16,2	86,4	289,5	26,6	169,2	3078,3
20 - 24	1571,6	158,0	269,4	39,4	65,9	18,8	112,9	326,9	42,5	172,1	3265,6
25 - 29	1814,3	192,6	320,9	45,8	48,7	17,5	81,7	296,4	27,8	176,6	2942,8
30 - 34	1734,2	172,0	327,9	55,8	60,8	33,3	104,2	273,7	31,7	169,2	2900,5
35 - 39	1649,7	202,1	342,8	52,7	87,9	21,4	78,5	303,3	33,8	170,1	2632,5
40 - 44	1606,6	169,7	353,6	56,9	88,4	26,9	104,6	297,9	43,5	199,3	2677,9
45 - 49	1528,1	184,2	351,3	43,4	66,4	27,3	76,4	307,8	37,4	164,5	2834,1
50 - 54	1508,1	202,2	315,9	72,1	85,3	42,6	85,4	270,6	24,6	151,2	2693,2
55 - 59	1428,4	127,9	285,4	38,4	54,8	20,8	89,9	236,7	32,2	178,5	2854,6
≥ 60	1156,3	110,6	177,8	24,6	36,4	30,4	59,1	194,3	20,4	140,6	2241,0

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 3. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Fortaleza, Ceará, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	124,9	53,0	137,5	23,3	337,8	374,0	1856,4	4624,9	392,6	612,3	1954,2
1 - 4	423,4	142,6	396,7	17,1	455,5	659,9	515,8	1909,3	266,7	375,5	1780,8
5 - 9	538,6	203,7	484,2	29,3	488,7	642,2	526,3	1436,7	183,0	317,6	1772,7
10 - 14	331,7	94,6	338,5	10,9	421,8	572,2	498,4	1941,7	210,7	340,8	1757,3
15 - 19	251,8	55,8	234,4	9,1	332,4	357,4	402,1	1541,7	230,0	264,2	1647,1
20 - 24	695,3	290,3	636,2	33,0	555,4	761,3	553,1	1396,4	215,0	239,4	1627,1
25 - 29	772,2	279,0	638,4	31,2	569,6	715,8	458,1	1310,2	164,5	187,1	1513,7
30 - 34	767,8	237,4	601,1	28,5	483,6	645,7	435,7	1218,6	162,5	170,9	1322,0
35 - 39	860,8	251,8	579,5	22,4	471,3	628,6	390,3	1258,6	103,6	168,7	1242,1
40 - 44	889,6	255,8	557,8	32,3	552,6	654,6	350,4	1137,2	113,8	135,7	1089,1
45 - 49	910,3	274,8	630,9	30,8	459,5	580,3	300,2	1086,7	107,1	130,7	1023,7
50 - 54	903,6	254,3	641,1	26,4	490,2	517,1	319,6	1086,0	119,7	111,7	989,4
55 - 59	809,0	225,5	538,9	28,1	516,4	572,6	251,4	959,1	99,2	108,8	911,3
≥ 60	530,0	167,4	462,0	29,1	361,3	429,1	276,0	748,2	81,8	88,3	710,4

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 4. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Natal, Rio Grande do Norte, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	1080,4	356,6	478,9	110,7	121,8	331,6	919,2	2489,6	412,3	737,7	1579,3
1 - 4	764,3	346,4	354,7	27,6	64,3	343,2	553,6	1867,2	150,9	295,0	1062,9
5 - 9	1010,4	531,7	515,5	55,1	101,2	354,5	699,2	2288,0	80,2	561,4	1546,8
10 - 14	1471,5	682,4	740,5	74,5	123,0	381,0	657,5	1822,8	127,9	519,9	1448,8
15 - 19	2102,4	1071,7	1152,7	111,3	181,2	391,3	691,1	1663,5	186,7	626,2	1234,5
20 - 24	3656,5	1707,9	2011,0	149,2	261,5	646,4	900,9	2038,2	287,1	661,6	1264,6
25 - 29	4223,4	1967,3	2191,9	171,9	301,3	719,9	860,9	2077,5	261,7	618,2	1220,5
30 - 34	4192,5	1712,3	2064,6	133,4	216,3	664,0	914,4	1969,8	205,7	599,7	1146,5
35 - 39	3879,5	1745,7	2052,1	143,4	226,9	657,5	826,2	2098,7	230,8	529,6	1104,2
40 - 44	3608,2	1568,3	2193,7	133,9	300,6	702,2	806,9	1827,9	173,2	486,8	1081,6
45 - 49	3096,2	1432,0	1958,3	111,4	267,8	715,3	750,4	1768,0	184,0	528,8	1050,3
50 - 54	2981,4	1508,9	1658,7	90,4	160,3	628,6	817,8	1782,9	187,8	414,8	1148,0
55 - 59	2803,7	1276,9	1627,4	98,6	204,5	634,4	703,5	1659,6	119,4	422,3	1144,5
≥ 60	1819,6	892,8	1121,8	95,6	94,4	391,0	465,8	1165,7	76,6	316,9	858,6

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 5. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	58,3	565,6	23,2	6,6	24,9	79,7	352,0	3556,5	69,7	86,5	1596,7
1 - 4	121,3	1041,4	13,1	3,0	10,7	74,5	153,5	2099,9	40,1	57,3	1448,9
5 - 9	230,1	1689,9	18,1	4,9	14,8	158,2	402,3	3376,5	43,0	71,8	1850,3
10 - 14	434,7	2272,9	27,0	8,4	13,9	264,1	526,2	3844,7	46,4	84,7	2213,8
15 - 19	498,9	2539,5	28,9	10,2	15,4	279,9	492,3	2560,1	58,7	55,4	1681,2
20 - 24	648,5	3251,5	45,7	15,6	23,4	392,6	596,4	2245,3	75,8	61,3	1402,8
25 - 29	653,9	3092,0	46,9	16,3	23,8	420,0	558,5	2021,1	66,9	62,4	1164,7
30 - 34	638,9	2892,1	32,6	14,7	25,9	329,8	479,8	1833,5	53,5	61,6	1055,4
35 - 39	597,8	2678,2	23,9	8,9	16,3	290,3	432,0	1761,0	47,3	53,6	992,0
40 - 44	595,1	2582,5	25,0	9,6	19,6	252,6	403,9	1706,8	42,5	42,5	889,0
45 - 49	549,2	2412,1	22,0	9,4	18,5	266,0	350,4	1501,1	39,6	44,2	868,3
50 - 54	514,7	2284,8	16,5	7,9	12,9	229,5	332,9	1434,7	31,1	41,2	759,9
55 - 59	398,9	1959,2	12,1	4,8	12,3	217,9	266,7	1242,5	28,9	34,3	733,7
≥ 60	232,1	1354,0	9,3	4,0	5,5	109,0	162,3	803,6	21,1	23,2	457,9

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 6. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Ribeirão Preto, São Paulo, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	51,5	0,0	12,5	0,0	12,0	355,0	187,4	56,9	250,2	3571,9	3856,1
1 - 4	96,1	9,5	15,6	3,1	9,0	311,8	115,6	49,3	88,0	3062,8	3168,0
5 - 9	199,7	9,5	49,2	0,0	33,7	654,4	240,6	97,4	186,1	4132,5	4453,0
10 - 14	375,8	36,7	106,4	10,5	53,0	973,5	390,7	240,6	415,1	6852,4	6285,5
15 - 19	614,2	74,6	156,9	11,5	116,8	1450,0	578,9	277,6	401,6	6401,5	6379,7
20 - 24	709,2	81,7	177,3	7,9	129,2	1850,3	572,6	258,0	406,3	5983,2	5060,1
25 - 29	888,8	80,9	191,4	9,0	135,2	1852,3	526,6	244,5	503,6	5672,9	4657,5
30 - 34	955,5	90,2	199,7	11,9	156,6	1696,7	504,2	257,8	359,1	5294,6	4641,9
35 - 39	770,0	70,9	214,7	9,5	108,5	1528,7	518,1	261,5	302,6	4909,2	4736,0
40 - 44	812,2	89,7	205,6	5,1	164,4	1458,0	507,7	266,4	402,3	4867,6	4476,4
45 - 49	875,4	75,5	192,3	30,6	207,8	1561,7	582,2	245,6	273,5	4565,5	4542,2
50 - 54	744,7	70,1	207,3	18,9	213,1	1658,0	639,4	256,5	319,8	4519,7	4468,5
55 - 59	787,3	92,7	213,4	10,0	189,7	1657,5	561,2	193,4	309,2	4554,5	3990,3
≥ 60	510,3	66,3	125,2	7,4	109,1	1048,6	457,0	141,2	151,4	3351,2	3730,0

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 7. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	322,1	291,0	40,8	0,0	23,0	248,3	1947,3	60,5	709,5	3008,8	387,3
1 - 4	328,8	420,6	19,6	0,0	9,3	114,2	1604,8	14,8	176,8	2098,9	355,8
5 - 9	442,6	568,3	60,6	1,5	2,8	184,2	3088,3	19,8	342,8	3973,7	341,8
10 - 14	796,7	1050,6	104,2	1,4	4,0	342,4	5143,0	22,1	354,1	4153,8	345,2
15 - 19	1100,5	1516,4	182,6	2,7	11,5	446,6	6417,7	35,5	397,7	4821,8	366,9
20 - 24	1400,0	1854,9	240,6	1,4	16,3	523,7	6788,2	31,1	449,4	4794,7	414,8
25 - 29	1510,8	1775,6	226,3	3,2	18,4	563,2	6418,5	46,5	426,6	4339,0	391,1
30 - 34	1381,2	1801,6	232,2	3,4	24,5	514,7	6212,7	39,6	412,9	4430,1	347,4
35 - 39	1341,8	1531,2	193,1	10,5	8,4	394,3	6141,9	41,7	481,1	4522,3	275,6
40 - 44	1261,2	1420,9	176,1	6,2	20,0	497,1	6086,8	23,0	439,1	4114,8	282,4
45 - 49	1289,8	1383,8	217,0	2,6	14,9	551,7	5680,9	35,4	349,1	3642,9	269,0
50 - 54	1122,6	1261,9	202,3	0,0	22,6	490,3	5922,8	25,9	452,0	3556,0	232,9
55 - 59	1125,5	1118,3	243,8	13,8	4,4	523,3	5236,3	33,3	427,6	3622,4	269,8
≥ 60	788,2	932,1	115,0	5,7	0,0	384,9	4820,4	31,1	392,3	3028,2	183,1

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 8. Incidência anual do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Goiânia, Goiás, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1	236,3	1460,7	303,9	57,8	559,6	535,7	84,9	1451,0	1876,8	3028,0	1120,9
1 - 4	137,7	633,9	154,5	86,5	226,2	339,4	24,1	715,3	832,4	1538,1	621,3
5 - 9	189,7	823,3	280,2	121,6	451,9	669,6	45,6	1160,8	1027,8	2203,1	765,6
10 - 14	374,9	1146,4	376,2	199,7	570,9	808,6	87,8	1850,0	1815,4	3227,1	889,9
15 - 19	555,6	1534,3	605,2	345,6	727,9	861,2	109,5	2036,0	2598,9	3991,0	1167,0
20 - 24	682,9	1789,5	793,5	447,5	925,5	1126,1	117,1	2301,8	2885,5	3929,3	1227,3
25 - 29	736,8	1682,9	789,4	443,1	1080,2	1173,1	104,3	1964,5	2252,4	3736,4	1103,7
30 - 34	666,4	1502,9	664,9	370,7	940,4	1103,1	90,0	1814,6	2111,1	3582,3	1050,1
35 - 39	626,4	1412,5	603,1	340,7	867,5	993,8	116,2	1819,8	2152,7	3291,5	1005,9
40 - 44	664,3	1318,2	586,5	325,1	902,7	1004,0	92,8	1806,9	1989,8	3359,3	929,5
45 - 49	590,3	1154,0	512,1	326,0	921,1	1096,2	90,2	1934,0	1998,0	3364,6	869,3
50 - 54	558,4	1222,3	535,5	299,3	828,2	1048,1	92,1	1820,4	1853,6	3148,1	883,3
55 - 59	460,9	1097,6	444,1	324,0	847,7	1110,4	85,4	1710,0	1749,1	3500,7	853,6
≥ 60	299,4	791,5	277,9	190,0	495,7	844,1	60,2	1422,0	1414,5	2781,5	688,4

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

Anexo 9. Incidência acumulada do dengue (100.000 habitantes) por faixa etária, Brasil e municípios selecionados, 2001 a 2011.

Faixa Etária (anos)	Brasil	Manaus	Fortaleza	Natal	Rio de Janeiro	Ribeirão Preto	Campo Grande	Goiânia
< 1	1914,5	4757,2	8784,9	7464,4	5232,0	7277,2	6342,2	9491,9
1 - 4	4909,7	3928,3	4435,9	5088,4	4430,2	5927,5	4464,5	4687,7
5 - 9	1786,1	5217,6	5796,8	6921,9	7600,6	8695,7	7464,7	7132,6
10 - 14	2410,3	6215,4	6308,7	7133,6	9469,8	13849,9	10840,9	10474,1
15 - 19	2705,3	4687,0	5993,6	8363,7	7409,2	14507,5	13654,6	12597,5
20 - 24	3283,9	5584,2	7053,9	13179,5	8249,0	15917,6	16069,0	15094,9
25 - 29	3591,8	6251,7	7105,1	14988,0	8351,0	17713,2	16542,3	16223,5
30 - 34	3386,6	6432,6	6094,5	13369,2	7609,6	16238,7	15665,5	15184,3
35 - 39	3200,2	5893,6	5800,1	12603,0	6580,7	13601,0	14261,7	13426,3
40 - 44	3301,3	6140,8	6183,8	12908,8	6297,2	13467,7	14941,4	13662,2
45 - 49	3389,2	6529,7	6111,6	12621,1	6174,3	15087,9	15428,2	14626,6
50 - 54	3407,4	6836,6	5797,9	11743,0	6015,1	16384,3	15988,1	14747,3
55 - 59	3328,1	7174,0	5678,3	11680,2	5569,7	16852,7	16088,6	15884,4
≥ 60	2412,0	4962,7	4130,6	7638,1	3344,9	12292,3	13025,6	11733,5

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, 2012

ARTIGO 2

Vacinação contra Dengue: Modelo Matemático para Definição de Estratégia de Rotina

RESUMO

Com o objetivo de auxiliar os gestores de Saúde Pública a estimarem a cobertura vacinal mínima, por faixa etária, necessária para reduzir a força de transmissão do vírus do dengue em grandes centros urbanos do Brasil, formulou-se um modelo matemático heterogêneo de equações diferenciais ordinárias para estimação do número de reprodutibilidade basal (R_0), total e por faixa etária, de cada município selecionado para o estudo. Identificou-se a faixa etária para qual o R_0 assumiu valores acima de um e ajustou-se o parâmetro correspondente à proporção de pessoas vacinadas, considerando-se a eficácia vacinal de 60% e 90%, de modo a obter a cobertura vacinal mínima, por faixa etária, necessária para reduzir o R_0 total para valores abaixo da unidade. Nos três municípios estudados (Fortaleza, Goiânia e Manaus), o R_0 foi superior a um na faixa etária de 1 a 9 anos. Ao considerar uma eficácia vacinal de 60%, observou-se que seria necessário vacinar, semanalmente, 2,6%; 2,1% e; 1,9% dos indivíduos com idade entre 1 e 9 anos residentes em Fortaleza, Goiânia e Manaus, respectivamente, o que demandaria coberturas vacinais de 99% a 135%, que não representam metas reais para vacinação. Ao considerar eficácia vacinal de 90%, a vacinação semanal de 1,7% das crianças de 1 a 9 anos de Fortaleza; de 1,5% das crianças de Goiânia e de; 1,3% das crianças de Manaus seria suficiente para reduzir o R_0 total para valores abaixo da unidade e, conseqüentemente, reduzir o risco da ocorrência de epidemias de grande magnitude nestes municípios. Tal estratégia corresponderia a uma cobertura anual entre 68% e 88%, que representa uma meta factível para o Programa Nacional de Imunização do Brasil, já que vem sendo alcançada com outros imunógenos do calendário de vacinação infantil. Diante da possibilidade de disponibilização de uma vacina contra dengue para uso em massa, dentro de alguns anos, considera-se que o modelo matemático aqui desenvolvido poderá ser de grande valia para determinação da faixa etária e da cobertura vacinal mínima suficiente para alcançar imunidade coletiva capaz de proteger as populações contra dengue, caso haja um imunógeno com eficácia elevada.

Palavras-chave: Dengue, Modelo Matemático, Número de reprodutibilidade basal, Vacinação de Rotina, Faixa Etária.

Vacinação contra Dengue: Modelo Matemático para Definição de Estratégia de Rotina

ABSTRACT

In order to assist Public Health officials to estimate the minimum vaccination coverage by age group necessary to reduce the transmission of dengue virus in large urban centers of Brazil, a heterogeneous mathematical model of ordinary differential equations to estimate the total and by age group the basic reproduction number (R_0) in each municipality selected for the study was developed. The age group in which R_0 assumed values above one was identified and the parameter corresponding to the proportion of vaccinated people, considering a vaccine efficacy of 60% and 90% in order to obtain minimum vaccination coverage by age group necessary to reduce the total R_0 below the unit was set. In all three studied municipalities (Fortaleza, Goiania and Manaus) R_0 was greater than one in the age group of children who are from 1 to 9 years old. When considering a vaccine efficacy of 60% it was observed that it would be necessary to vaccinate weekly 2.6%; 2.1% e; 1.9% of the individuals with age between 1 to 9 years old living in Fortaleza, Goiania and Manaus, respectively, which would require a vaccination coverage of 99% to 135%. Such coverages do not represent real targets for vaccination. When considering a vaccine efficacy of 90%, the weekly vaccination of 1.7% of children 1-9 years of Fortaleza; 1.5% of children of Goiânia; 1.3% of children of Manaus would be enough to reduce the total R_0 to below the unit and hence reduce the risk of occurrence of large scale epidemics in these municipalities. Such a strategy would correspond to an annual coverage between 68% and 88%, representing a feasible goal to be achieved by the National Immunization Program in Brazil, since it is similar to what has been achieved with other immunogens in the childhood immunization requirements. The possibility of providing a dengue vaccine for mass use within a few years, it is considered that the mathematical model developed here can be of great value to determine the age group and the minimum vaccination coverage needed to achieve herd immunity capable of protecting the population against dengue in case some immunogen shows high efficiency.

Keywords: Dengue, Mathematical Model, The Basic Reproduction Number, Routine Vaccination, Age Group.

1. INTRODUÇÃO

O crescente aumento da frequência e magnitude das epidemias de dengue nas últimas décadas, associado à grande expansão geográfica do vírus e dos mosquitos vetores, tornaram esta virose a mais importante doença infecciosa transmitida por vetor do mundo (1). Estima-se que mais da metade da população mundial vive em áreas de risco para esta arbovirose e cerca de 390 milhões de pessoas infectam-se, anualmente, por este vírus, das quais 24,6% (96 milhões) apresentam manifestações clínicas aparentes (2) (3).

No século XXI, o Brasil passou a ser o país com o maior número de notificações desta doença, sendo responsável por quase 80% dos registros das Américas e mais da metade daqueles notificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (4). A complexidade de fatores envolvidos na dinâmica de transmissão do agente, a dificuldade do controle vetorial e a inexistência de medicamentos antivirais e de vacinas, contribuem, sobremaneira, para que a prevenção e controle do dengue representem um dos maiores desafios para os gestores dos serviços de Saúde Pública do país (5) (6).

Embora vacinas, contra os quatro sorotipos do vírus do dengue, venham sendo desenvolvidas, até a presente data, não existe nenhuma disponível para uso em populações. O imunógeno que se encontra em fase mais adiantada de desenvolvimento não apresentou resultados muito promissores nos ensaios clínicos de fase III, realizados em crianças da América Latina e da Ásia, conforme descrito em estudos publicados recentemente (7) (8) (9). Contudo, alguns progressos vêm sendo obtidos neste campo, de modo que alguns pesquisadores (10) e técnicos do *Dengue Vaccine Initiative* (DVI) entendem que já existem perspectivas de se dispor de um produto para uso em massa dentro de alguns anos. Entretanto, quando uma ou mais vacinas estiverem disponíveis, inicialmente, não haverá quantidade suficiente para cobrir as necessidades das 2,5 bilhões de pessoas em risco de serem acometidas pelo dengue (11). Esta realidade concreta torna premente a necessidade de se estabelecer as populações alvo com base em critérios epidemiológicos visando otimizar as estratégias de imunização na perspectiva de serem úteis para a saúde das populações.

A Organização Mundial da Saúde tem recomendado a utilização de modelos matemáticos para subsidiar a elaboração de tais estratégias tanto para dengue quanto para outros imunobiológicos (12). Dentre as diversas grandezas que podem ser obtidas através da modelagem de doenças infecciosas cita-se o R_0 (*The Basic Reproduction Number* - número de reprodutibilidade basal), que corresponde ao número médio de infecções secundárias produzidas, quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população hospedeira completamente susceptível (13). O R_0 é um importante indicador de transmissibilidade das doenças: se for maior do que um, o número de casos aumenta e a epidemia pode vir a ocorrer na população e, se for menor do que um cada caso não será substituído e o processo epidêmico não se efetiva (14) (15). A redução do R_0 a valores abaixo da unidade pode se dar por meio da vacinação de uma proporção da população.

O Programa Nacional de Imunização (PNI) têm como principal objetivo atingir cobertura vacinal suficiente para estabelecer imunidade coletiva capaz de proteger a totalidade da população contra doenças específicas (16) (17). A efetividade das intervenções do PNI está intrinsecamente relacionada com a capacidade deste programa em reduzir o R_0 a valor imediatamente abaixo do limiar crítico, correspondente à unidade, por meio da vacinação de uma proporção mínima da população, para impedir a ocorrência de epidemias.

Na medida em que idade tem sido uma importante variável para definição de população(ões) alvo(s) para vacinação, desde a criação do PNI, na década de 1970, considerou-se que, para obtenção de resultados mais próximos da realidade, seria necessário desenvolver um modelo matemático com a estrutura etária representando a heterogeneidade da população hospedeira.

Neste sentido, este artigo tem como objetivo estimar, a partir de um modelo matemático heterogêneo de equações diferenciais ordinárias, qual a cobertura de vacinação de rotina contra dengue, por faixa etária, necessária para reduzir o R_0 a valor abaixo da unidade e, conseqüentemente diminuir a força de transmissão do vírus do dengue em grandes centros urbanos.

2. MÉTODO

2.1. Critérios de Seleção dos Municípios

O estudo incluiu municípios brasileiros com população superior a 500.000 habitantes; que apresentaram incidência média anual do dengue, de 2001 a 2011, igual ou maior a 500/100.000 habitantes e; que apresentaram dados do Levantamento Rápido do Índice de Infestação Predial pelo *Aedes aegypti* (LIRA), realizado pelo Programa Nacional de Controle do Dengue (PNCD), a partir de 2003, ano inicial de sua implementação no país. A opção por municípios de maior porte populacional se deu em virtude do dengue ocorrer, principalmente, em centros urbanos mais populosos.

2.2. Fonte de Dados

Os casos de dengue, por semana epidemiológica, foram extraídos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) e os dados sobre Infestação Predial Média (IPM) do vetor foram obtidos do LIRA.

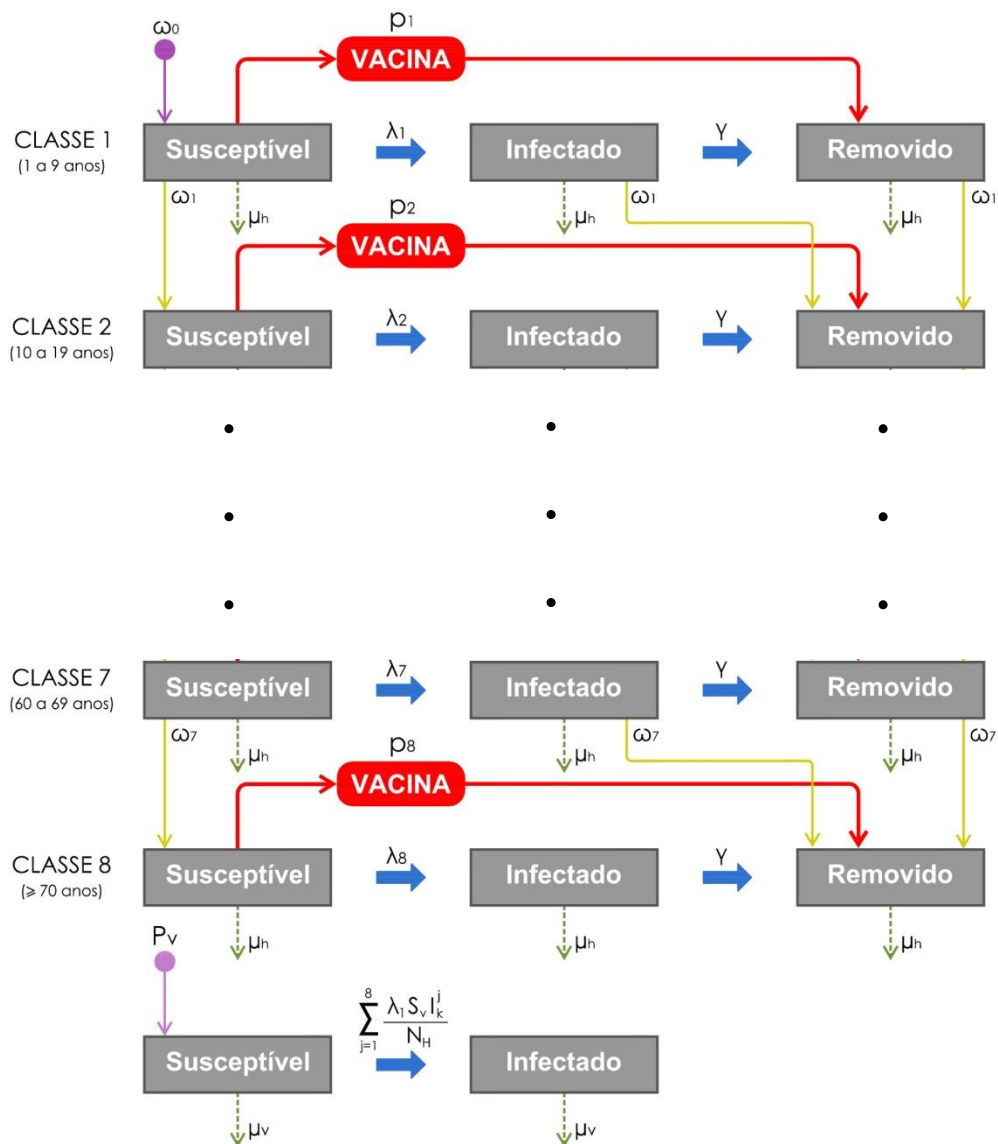
2.3. Formulação do Modelo

Neste estudo, formulou-se um modelo heterogêneo baseado nos modelos descritos por Supriatna (18) e Tasman (19), cujo diagrama de transmissão encontra-se na **Figura 1**. A população humana foi dividida em oito classes etárias: classe 1 (1 a 9 anos); classe 2 (10 a 19 anos); classe 3 (20 a 29 anos); classe 4 (30 a 39 anos); classe 5 (40 a 49 anos); classe 6 (50 a 59 anos); classe 7 (60 a 69 anos) e; classe 8 (maior ou igual a 70 anos). Cada classe apresentou três subclasses: susceptível (S_h^i), infectado (I_h^i) e removido (R_h^i), com $i = 1, \dots, 8$. A população susceptível foi composta pelos indivíduos saudáveis, mas que poderiam adquirir a doença. O período de latência (fase exposta) não foi utilizado no modelo, assim, os indivíduos susceptíveis, não vacinados, tornavam-se infectados e infectantes logo após o contato com o vetor infectado. Da mesma forma, o vetor susceptível tornava-se infectado e infectante logo após o contato com o humano infectado. A transição da subclasse susceptível para infectada dependeu do número de indivíduos susceptíveis e infectados de cada espécie, bem como da sua taxa de encontro. Considerou-se removido todos os indivíduos que apresentaram imunidade para o vírus

do dengue, seja através da vacinação ou através da recuperação após a infecção (independente do sorotipo do vírus).

A população do vetor foi dividida em suscetível (S_v) e infectada (I_v). A subclasse removida não foi considerada no modelo, pois a fêmea do *Ae. aegypti* uma vez infectada permanece com o vírus do dengue por todo o estágio adulto, mesmo após fazer numerosos repastos sanguíneos (20).

Figura 1. Diagrama de transmissão do modelo heterogêneo de equações diferenciais ordinárias.



O modelo, escrito como um sistema de equações diferenciais ordinárias, em que $\frac{dX}{dt}$ corresponde à variação instantânea da quantidade da subclasse populacional X , encontra-se abaixo:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h^1}{dt} &= \omega_0 - p_1 \varepsilon S_h^1 - \frac{\lambda_1 S_h^1 I_v}{N_H} - (\mu_h + \omega_1) S_h^1 \\
\frac{dI_h^1}{dt} &= \frac{\lambda_1 S_h^1 I_v}{N_H} - (\gamma + \mu_h + \omega_1) I_h^1 \\
\frac{dR_h^1}{dt} &= p_1 \varepsilon S_h^1 + \gamma I_h^1 - (\mu_h + \omega_1) R_h^1 \\
&\quad \vdots \\
\frac{dS_h^i}{dt} &= -p_i \varepsilon S_h^i - \frac{\lambda_i S_h^i I_v}{N_H} - (\mu_h + \omega_i) S_h^i + \omega_{i-1} S_h^{i-1} \\
\frac{dI_h^i}{dt} &= \frac{\lambda_i S_h^i I_v}{N_H} - (\gamma + \mu_h + \omega_i) I_h^i \\
\frac{dR_h^i}{dt} &= p_i \varepsilon S_h^i + \gamma I_h^i - (\mu_h + \omega_i) R_h^i + \omega_{i-1} R_h^{i-1} + \omega_{i-1} I_h^{i-1} \\
\frac{dS_v}{dt} &= P_v - \sum_{j=1}^8 \frac{\lambda_j S_v I_h^j}{N_H} - \mu_v S_v \\
\frac{dI_v}{dt} &= \sum_{j=1}^8 \frac{\lambda_j S_v I_h^j}{N_H} - \mu_v I_v
\end{aligned} \tag{I}$$

Sendo, $i = 1, \dots, 8$, com $\omega_8 = 0$.

Os parâmetros p_i , sendo $i = 1, \dots, 8$, representam a taxa de indivíduos vacinados das oito classes etárias; ε a eficácia da vacina; μ_h e μ_v as taxas de mortalidade do humano e do vetor, respectivamente; γ a taxa de recuperação; ω_0 a taxa de nascimento humano; P_v a taxa de nascimento do vetor; λ_i , sendo $i = 1, \dots, 8$, as taxas de contato dos humanos por

classe etária e ; ω_i , sendo $i = 1, \dots, 7$, as transições das classes etárias. N_h^i , com i variando de 1 a 8, representa a população de cada classe etária. N_H corresponde a população total, que foi considerada como constante e representada pelo somatório de N_h^i . Portanto, ω_0 foi calibrado para população constante, definido por $\omega_0 = \mu_h * \sum_{i=1}^8 (S_h^i(0) + I_h^i(0))$.

A população total do vetor (N_v) foi estimada com base na IPM de cada município, no período de 2003 a 2011, obtida por meio dos LIRAs anuais. Desta maneira, assumiu-se que os municípios que apresentaram IPM menor do que 1,0 (considerado satisfatório pelo PNCD) tinham a população vetorial entre $[0,12 - 3,82] * N_H$; municípios com IPM entre 1,0 a 3,9 (considerados em alerta pelo PNCD) tinham população vetorial entre $[3,83 - 7,53] * N_H$ e; municípios com IPM maior ou igual a 4,0 (considerados em risco pelo PNCD) tinham população vetorial entre $[7,54 - 11,2] * N_H$.

A população do vetor também foi considerada como constante, uma vez que a população total de mosquitos, na maioria das situações estudadas, atingem a estabilidade, que neste modelo corresponde a $P_v = \mu_v * (S_v(0) + I_v(0))$, de forma a ser possível assumir que $N_v = S_v(0) + I_v(0)$.

Como o período de viremia do dengue é curto, podendo persistir desde um a dois dias antes do aparecimento dos sintomas, até oito dias após o seu início (21), não se considerou a transição de uma faixa etária infectada para outra faixa etária infectada e sim para a faixa etária removida subsequente. A transmissão vertical entre os vetores não foi considerada no modelo, pois não tem papel relevante na transmissão do vírus para o humano (22).

Os intervalos de valores dos parâmetros foram estabelecidos com base na literatura e em informações demográficas e entomológicas (**Tabela 1**).

Tabela 1. Parâmetros usados no modelo, mecanismos biológicos e intervalo de valores.

Parâmetro	Mecanismo Biológico	Intervalo de Valores (day^{-1})	Referência
N_H	População humana total	variável por município	IBGE, 2010
N_h^i	População das classes etárias	variável por município	IBGE, 2010
p_i	Taxa de indivíduos vacinados	Variável	
ε	Eficácia da vacina	Variável	
ω_0	Taxa de nascimento humano	Calibrada para população constante	
ω_1	Transição de faixa etária	(1/365*9)	Mbah et al., 2014
ω_j	Transição de faixa etária	(1/365*10)	Mbah et al., 2014
μ_h	Taxa de mortalidade humana	0,0000175	Mbah et al., 2014
γ	Taxa de recuperação humana	0,1429	Mbah et al., 2014
N_V	População vetor total	$[0,12-11,2]*N_H$	Codeço et al., 2007
μ_v	Taxa de mortalidade do vetor	[0,02-0,09]	Pinho et al., 2010
P_v	Taxa de nascimento do vetor	Calibrada para população constante	

sendo, $i=1, \dots, 8$ e $j=2, \dots, 7$.

2.4. Cálculo da Força de Infecção (Λ)

As forças de infecção (total e por faixa etária) foram obtidas, na ausência de vacina, com base nos dados secundários, na fase inicial de crescimento da epidemia de maior magnitude de cada município. Considerou-se como início da epidemia, a semana epidemiológica que apresentou crescimento ascendente (maior inclinação) do número de casos registrados no SINAN.

Uma vez que o número de casos novos por semana epidemiológica e por faixa etária (ΔI_h^i), para todo $i = 1, \dots, 8$, corresponde à derivada do total de humanos infectados por faixa etária $I_h^i(t)$ em relação a t , ou seja, $\frac{dI}{dt} = \Lambda I$, tem-se que, no início da epidemia, $\Delta I_h^i = \Lambda I_h^i(t)$, sendo $I_h^i(t)$ o número de casos acumulados. Ao plotar o diagrama de dispersão do número de casos novos *versus* número de casos acumulados durante a fase de crescimento exponencial da epidemia de maior magnitude, tem-se que a força de infecção corresponde ao coeficiente angular da reta (β_1) (23).

2.5. Cálculo da Taxa de Transmissão (λ)

Para cálculo das taxas de transmissão por faixa etária, por município, na ausência de vacina, assumiu-se que no início da epidemia, o número de casos acumulados $I_h^i(t)$ para

cada faixa etária, cresceu exponencialmente com o tempo, tal que $I_h^i = I_{h0}^i \exp(\Lambda t)$. Desta forma, o número de humanos infectados variou similarmente:

$$I_h^i(t) \sim I_{h0}^i \exp(\Lambda_i t) \quad (\text{II})$$

Sendo $i = 1, \dots, 8$.

Ao substituir as derivadas de (II) no sistema (I) e ao substituir I_h^i , $i = 1, \dots, 8$, do sistema (I) pelos crescimentos exponenciais de (II), obteve-se:

$$\left[\frac{\Lambda_i}{(\gamma + \mu_h + \omega_i)} + 1 \right] I_{h0}^i \exp(\Lambda_i t) = \frac{\lambda_i S_h^i I_{v0} \exp(\Lambda_i t)}{(N_H)(\gamma + \mu_h + \omega_i)} \quad (\text{III})$$

Sendo $i = 1, \dots, 8$, com $\omega_8 = 0$.

Logo, na fase inicial de crescimento da epidemia de maior magnitude de cada município ($t=0$), tem-se que:

$$\lambda_i = \frac{N_H(\gamma + \mu_h + \omega_i + \Lambda_i) I_{h0}^i}{I_{v0} S_{h0}^i} \quad (\text{IV})$$

Sendo $i = 1, \dots, 8$, com $\omega_8 = 0$.

Após o cálculo da taxa de transmissão, realizou-se a simulação do modelo sem a vacina para ajuste dos parâmetros de cada município.

2.6. Cálculo do Número de Reprodutibilidade Basal (R_0)

A magnitude do R_0 , total e por faixa etária, por município selecionado, na ausência de vacina, foi estimada com base na solução estacionária pela técnica de Van den Driessche & Watmough (24), a partir da força de infecção, na fase inicial da epidemia de maior magnitude.

Na solução estacionária, livre de infecção, $I_h^i = I_v = 0$. Desta forma, $\frac{dS_h^i}{dt} = \frac{dS_v}{dt} = 0$, para todo $i = 1, \dots, 8$. Logo:

$$S_h^{i*} = \frac{\prod_{i=0}^{k-1} \omega_i}{\prod_{j=1}^k (p_j \varepsilon + \omega_j + \mu_h)} \quad (\text{V})$$

Sendo $i = 1, \dots, 8$, com $\omega_8 = 0$.

$$S_v^* = \frac{P_v}{\mu_v} \quad (\text{VI})$$

Segundo Diekmann & Heesterbeek (25) e Van den Driessche & Watmough (24), o R_0 corresponde ao maior autovalor da matriz KT^{-1} , sendo K a submatriz 9×9 (na solução estacionária) associada à jacobiana dos termos de transmissão I_h^i e I_v , sendo $i = 1, \dots, 8$, e T a submatriz 9×9 associada à jacobiana dos termos de transmissão entre compartimentos para a solução livre de infecção, dadas respectivamente por:

$$K = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 & \frac{\lambda_1 S_h^{1*}}{N_H} \\ \vdots & & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \frac{\lambda_8 S_h^{8*}}{N_H} \\ \frac{\lambda_1 S_v^*}{N_H} & \dots & \frac{\lambda_8 S_v^*}{N_H} & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{VII})$$

$$T = \begin{pmatrix} \frac{1}{\gamma + \mu_h + \omega_1} & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & 0 & & \vdots \\ \vdots & 0 & \frac{1}{\gamma + \mu_h + \omega_7} & 0 & \vdots \\ \vdots & \vdots & 0 & \frac{1}{\gamma + \mu_h} & 0 \\ 0 & \dots & \dots & 0 & \frac{1}{\mu_v} \end{pmatrix} \quad (\text{VIII})$$

Desta forma,

$$KT^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \dots & \dots & 0 & \frac{\lambda_1 S_h^{1*}}{N_H(\mu_v)} \\ \vdots & & & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & 0 & \frac{\lambda_8 S_h^{8*}}{N_H(\mu_v)} \\ \frac{\lambda_1 S_v^*}{N_H(\gamma + \mu_h + \omega_1)} & \dots & \frac{\lambda_7 S_v^*}{N_H(\gamma + \mu_h + \omega_7)} & \frac{\lambda_8 S_v^*}{N_H(\gamma + \mu_h)} & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{IX})$$

Como $\det(KT^{-1} - \xi I) = 0$, onde ξ são os autovalores, sendo o maior deles:

$$R_0^2 = \frac{P_v}{(N_H)^2(\mu_v)^2} \sum_{i=1}^8 \left[\frac{(\lambda_i)^2}{(\gamma + \mu_h + \omega_i)} \frac{\prod_{k=0}^{i-1} \omega_k}{\prod_{s=1}^i (p_s \varepsilon + \mu_h + \omega_s)} \right] \quad (\text{X})$$

sendo, $i = 1, \dots, 8$.

Note que os R_0 's por faixa etária ($R_0(i)$) podem ser escritos como:

$$R_0^2(i) = \frac{P_v}{(N_H)^2(\mu_v)^2} \frac{(\lambda_i)^2}{(\gamma + \mu_h + \omega_i)} \frac{\prod_{k=0}^{i-1} \omega_k}{\prod_{s=1}^i (p_s \varepsilon + \mu_h + \omega_s)} \quad (\text{XI})$$

Pois, o R_0 total é dado por:

$$R_0^2(\text{total}) = \sum_{i=1}^8 (R_0^i)^2 \quad (\text{XII})$$

Para cada município, estimou-se o R_0 , total e por faixa etária, sem vacina ($p_i \varepsilon = 0$). Em seguida, identificou-se a(s) faixa(s) etária(s) para a(s) qual(ais) o R_0 estava acima da unidade e ajustou-se o parâmetro p , que controla a proporção de pessoas vacinadas nesta faixa, considerando-se a eficácia vacinal de 60% e 90%, de modo a reduzir o R_0 total para valores abaixo da unidade.

2.7. Aspectos Éticos

O Projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (CEP/ISC), parecer nº1.099.503.

3. RESULTADOS

Dos 5.565 municípios brasileiros, apenas 38 (0,7%) atenderam ao critério populacional adotado, dos quais 7 (18,4%) apresentaram incidência média anual do dengue (2001 a 2011) igual ou superior a 500 casos/100.000 habitantes. Destes municípios, somente três (Fortaleza, Goiânia e Manaus) foram incluídos neste estudo por apresentarem dados do LIRA entre 2003 e 2011.

Em Fortaleza (Ceará), a epidemia de maior magnitude ocorreu no ano de 2008. A força de infecção total desta epidemia foi de 0,23 e a força de infecção por faixa etária variou de 0,20 (60 a 69 anos) a 0,27 (50 a 59 anos). A taxa de transmissão variou de 0,46 (60 a 69 anos) a 1,20 (1 a 9 anos) (**Tabela 2**). No modelo sem vacina, o R_0 total foi estimado em 2,75 e o R_0 da faixa etária entre 1 e 9 anos foi de 1,09. Ao considerar uma eficácia vacinal de 60%, observou-se que seria necessário vacinar, semanalmente, 2,6% dos indivíduos com idade entre 1 e 9 anos, para que o R_0 total reduzisse para 0,98. Ao considerar eficácia vacinal de 90%, a vacinação semanal de 1,7% desta população seria suficiente para reduzir o R_0 para 0,96 (**Tabela 3**).

No município de Goiânia (Goiás), a força de infecção total, na epidemia de maior magnitude (2010), foi de 0,18. Por faixa etária, esse parâmetro assumiu valores entre 0,15 (20 a 29 anos) e 0,21 (40 a 49 anos). A taxa de transmissão variou de 0,36 (60 a 69 anos) a 0,94 (40 a 49 anos) (**Tabela 2**). O R_0 total e da faixa etária de 1 a 9 anos, no modelo sem vacina, foi de 2,54 e 1,01, respectivamente. Ao realizar a simulação do modelo com vacina com 60% de eficácia, observou-se que seria necessário vacinar, por semana, 2,1% da população com idade entre 1 e 9 anos para reduzir o R_0 total para abaixo da unidade ($R_0=0,99$). Ao considerar eficácia vacinal de 90%, o R_0 total reduziria para 0,96, ao vacinar, semanalmente, 1,5% desta população (**Tabela 3**).

Em 2011, ocorreu a epidemia de maior magnitude de Manaus (Amazonas), momento no qual a força de infecção total foi de 0,24 e, por faixa etária assumiu valores entre 0,23 (10 a 29 anos; 50 a 69 anos) e 0,24 (1 a 9 anos; 30 a 49 anos). A taxa de transmissão variou de 0,37 (60 a 69 anos) a 0,93 (1 a 9 anos) (**Tabela 2**). Ao aplicar o modelo sem considerar a vacinação, o R_0 total foi de 2,41 e o R_0 da faixa etária de 1 a 9 anos foi de 1,01. Para reduzir o R_0 total deste município para abaixo da unidade ($R_0 = 0,98$), seria necessário vacinar, por semana, 1,9% da população entre 1 e 9 anos, com vacina com 60% de eficácia. Para vacina com eficácia de 90% seria necessário vacinar, semanalmente, 1,3% da população desta faixa etária para que o R_0 assumisse valor abaixo da unidade ($R_0 = 0,97$) (**Tabela 3**).

Tabela 2. Força de infecção (total e por faixa etária) e taxa de transmissão por faixa etária. Municípios selecionados.

Faixa Etária (anos)	Fortaleza		Goiânia		Manaus	
	Força de Infecção	Taxa de Transmissão	Força de Infecção	Taxa de Transmissão	Força de Infecção	Taxa de Transmissão
1 a 9	0,21	1,20	0,19	0,90	0,24	0,93
10 a 19	0,23	1,04	0,18	0,60	0,23	0,88
20 a 29	0,24	0,76	0,15	0,55	0,23	0,74
30 a 39	0,25	0,77	0,18	0,37	0,24	0,67
40 a 49	0,26	0,52	0,21	0,94	0,24	0,51
50 a 59	0,27	0,93	0,18	0,48	0,23	0,87
60 a 69	0,20	0,46	0,19	0,36	0,23	0,37
Total*	0,23	-	0,18	-	0,24	-

* todas as faixas etárias

Tabela 3. Número de reprodutibilidade basal (R_0) total e por faixa etária, no modelo com vacina e sem vacina.

Faixa etária (anos)	Fortaleza			Goiânia			Manaus		
	R_0 sem vacina	R_0 vacina 60% eficácia	R_0 vacina 90% eficácia	R_0 sem vacina	R_0 vacina 60% eficácia	R_0 vacina 90% eficácia	R_0 sem vacina	R_0 vacina 60% eficácia	R_0 vacina 90% eficácia
1 a 9	1,09	0,14	0,13	1,01	0,15	0,14	1,01	0,17	0,16
10 a 19	0,99	0,13	0,12	0,71	0,11	0,10	0,99	0,16	0,16
20 a 29	0,68	0,09	0,08	0,60	0,09	0,09	0,79	0,13	0,13
30 a 39	0,65	0,08	0,08	0,38	0,06	0,05	0,68	0,11	0,11
40 a 49	0,41	0,05	0,05	0,91	0,14	0,13	0,48	0,08	0,08
50 a 59	0,69	0,09	0,08	0,44	0,07	0,06	0,77	0,13	0,13
60 a 69	0,32	0,04	0,04	0,31	0,05	0,04	0,30	0,05	0,05
Total*	2,75	0,98	0,96	2,54	0,99	0,96	2,41	0,98	0,97

* todas as faixas etárias

4. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados do presente estudo, nas epidemias de dengue de maior magnitude ocorridas nos três municípios analisados, o R_0 foi superior a um na faixa etária de 1 a 9 anos. Isto significa que caso houvesse um instrumento de controle do dengue voltado para redução da transmissão viral, a exemplo de uma vacina, sua aplicação continuada a cada semana em uma pequena proporção da população desta faixa etária (vacinação de rotina), possivelmente, possibilitaria a redução da força de transmissão deste agente e, conseqüentemente, impediria o desencadeamento da epidemia.

No entanto, este efeito desejado só seria alcançado se a vacina apresentasse eficácia elevada, em torno de 90%, visto que a proporção de crianças a ser imunizada rotineiramente nestes municípios, a cada semana, ao se aplicar o modelo matemático aqui apresentado, considerando esta eficácia de vacina foi de 1,3% a 1,7%, o que corresponderia a uma cobertura anual entre 68% e 88%. Esta cobertura representa uma meta factível, na medida em que o Programa Nacional de Imunização já vem alcançando com outros imunógenos do calendário de vacinação infantil (26). Todavia, se a eficácia vacinal for de apenas 60%, a proporção de crianças a ser vacinada em cada

uma das 52 semanas epidemiológicas do ano seria de 1,9% a 2,6%, o que demandaria coberturas vacinais de 99% a 135%, que não representam metas reais para vacinação. Portanto, uma vacina com tão baixo desempenho não será apropriada se o objetivo for diminuir a transmissão viral e prevenir a ocorrência de epidemias.

Esta é a realidade com a qual nos defrontamos nos dias atuais, visto que embora a vacina que se encontra em estágio de desenvolvimento mais avançado (a CYD-TDV) reduza as hospitalizações por dengue em 67 a 80% (9), sua eficácia média para os quatro sorotipos é de, aproximadamente, 60% e ainda menor (42%) para o DENV-2 (7). Portanto, com base nas simulações realizadas, tal vacina não seria adequada para o alcance do principal propósito das intervenções em Saúde Pública quando se trata de doenças transmissíveis, qual seja reduzir a força de transmissão dos quatro sorotipos do vírus do dengue visando assim reduzir o risco de epidemias de grande magnitude.

A faixa etária maior/igual a 70 anos não foi considerada nesta análise uma vez que os resultados do R_0 estavam superestimados pelo fato de não haver transição de classe etária ($\omega_8 = 0$). Entretanto, considera-se que tal limitação pode ser contornada através do aumento do número de classes etárias do modelo, de modo que, no início da epidemia, o número de indivíduos infectados da última classe etária considerada, de acordo com os dados de cada município, seja baixo.

Apesar da existência de uma grande variedade de modelos aplicados ao estudo do dengue, a maioria deles não apresenta na sua formulação todos os elementos envolvidos na dinâmica de transmissão da doença, em razão da complexidade de sua determinação, que abrange uma variedade de fatores socioambientais e aqueles relacionados ao hospedeiro, ao vetor e ao agente etiológico (27) (28). Observe-se que o fato de não considerar os quatro sorotipos do vírus neste estudo não invalida os resultados obtidos, na medida em que todas as vacinas contra dengue que estão em fase de desenvolvimento clínico são tetravalentes (29) (30).

Vale ressaltar que os valores de R_0 foram estimados a partir das forças de infecção obtidas na fase inicial de crescimento da epidemia de maior magnitude de cada município, considerando-se a estratégia de vacinação de rotina. Os resultados encontrados neste estudo convergiram com os achados de Amaku et al (2012) (31) que

utilizaram um modelo matemático de campanha para identificar a faixa etária prioritária para a vacinação em três áreas com níveis distintos de endemicidade do dengue, na cidade do Recife, Pernambuco e encontraram que a idade ótima para vacinação em massa seria de 3 a 14 anos. Por outro lado, divergiram dos achados de Mbah et al. (2014) (32) que demonstraram que para diminuir a ocorrência das formas graves da doença no Brasil, inicialmente, a vacinação contra dengue deveria ser direcionada aos adultos jovens, com idades entre 18 e 34 anos.

Ressalta-se que o modelo aqui apresentado poderá ser aplicado a outros municípios desde que seus parâmetros sejam ajustados aos seus respectivos dados. Além disso, diversas variações poderão ser feitas neste modelo, tais como: sazonalidade, μ_h idade dependente, estratégia de vacinação de campanha, bem como a generalização para um modelo de equações a derivadas parciais, com idade contínua.

5. CONCLUSÃO

Os achados aqui apresentados evidenciam que o modelo matemático heterogêneo aqui desenvolvido poderá auxiliar os gestores dos serviços de Saúde Pública na definição de população alvo para ser beneficiada com vacina contra dengue. Como existem resultados promissores de segurança e imunogenicidade elevada de algumas vacinas candidatas que já se encontram em fase clínica de desenvolvimento, existe a possibilidade de que uma ou mais venham apresentar eficácia suficiente para alcançar imunidade coletiva capaz de proteger as populações com um quantitativo de vacina que seja passível de ser adquirida e aplicada pelo Programa Nacional de Imunização.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21 (st) Century. *Trop Med Health* 39: 3–11. doi: 10.2149. tmh; 2011.

2. Brady OJ, Johansson MA, Guerra CA, Bhatt S, Golding N, Pigott DM, et al. Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasit Vectors*. 2013;6(1):351–62.
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7.
4. WHO. World Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Fact sheet n° 217. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>>. Acesso em: 30 ago. 2014.
5. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *The Lancet*. 2011;377(9780):1877–89.
6. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423–32.
7. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113–23.
8. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014;384(9951):1358–65.
9. Simmons CP. A Candidate Dengue Vaccine Walks a Tightrope. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 11]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1509442>
10. Amarasinghe A, Mahoney RT. Estimating potential demand and supply of dengue vaccine in Brazil. *Hum Vaccin*. 2011;7(7):776–80.
11. Watson M. Dengue vaccine roll-out: getting ahead of the game. *Bull World Health Organ*. 2011;89:476–7.
12. Beatty M, Boni MF, Brown R, Burke D, et al. Assessing the potential of a candidate dengue vaccine with mathematical modeling. 2012 [cited 2015 Sep 7]; Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001450>
13. Anderson RM, May RM, Anderson B. Infectious diseases of humans: dynamics and control [Internet]. Wiley Online Library; 1992 [cited 2015 Sep 11]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1753-6405.1992.tb00056.x/full>
14. Hethcote HW. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev*. 2000;42(4):599–653.

15. Luz PM, Struchiner CJ, Galvani AP. Modeling transmission dynamics and control of vector-borne neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(10):e761.
16. Johansson MA, Hombach J, Cummings DA. Models of the impact of dengue vaccines: A review of current research and potential approaches. *Vaccine*. 2011;29(35):5860–8.
17. Plans-Rubió P. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(2):184–8.
18. Supriatna AK, Soewono E, Van Gils SA. A two-age-classes dengue transmission model. *Math Biosci*. 2008;216(1):114–21.
19. Tasman H, Supriatna AK, Nuraini N, Soewono E. A dengue vaccination model for immigrants in a two-age-class population. *Int J Math Math Sci [Internet]*. 2012 [cited 2015 Sep 11];2012. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijmms/aip/236352/>
20. Halstead SB. Dengue [Internet]. Imperial College Press; 2008 [cited 2015 Sep 11]. Available from: https://books.google.com.br/books?hl=en&lr=&id=6zLd9mFwxwsC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Dengue+halstead+Imperial+College+Press&ots=_HBYQbXtrW&sig=aoo6bJT2hYo0XVh-am9arviob64
21. Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):321–35.
22. Esteva L, Vargas C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Math Biosci*. 1998;150(2):131–51.
23. Favier C, Dégallier N, Rosa-Freitas MG, Boulanger J-P, Costa Lima JR, Luitgards-Moura JF, et al. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2006;11(3):332–40.
24. Van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci*. 2002;180(1):29–48.
25. Diekmann O, Heesterbeek JAP. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. 2000. Wiley;
26. Barata RB, de Almeida Ribeiro MCS, de Moraes JC, Flannery B. Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007–2008. *J Epidemiol Community Health*. 2012;jech – 2011.

27. Banu S, Hu W, Hurst C, Tong S. Dengue transmission in the Asia-Pacific region: impact of climate change and socio-environmental factors. *Trop. Med. Int. Health*, 2011;16 (5):598–607.
28. Racloz V, Ramsey R, Tong S, Hu W. Surveillance of dengue fever virus: a review of epidemiological models and early warning systems. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2012. 6 (5): e1648.
29. Bauer K, Esquilin IO, Cornier AS, Thomas SJ, Quintero Del Rio AL, Bertran-Pasarell J, et al. A Phase II, Randomized, Safety and Immunogenicity Trial of a Re-Derived, Live-Attenuated Dengue Virus Vaccine in Healthy Children and Adults Living in Puerto Rico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015;93(3):441-53.
30. Schmitz J, Roehrig J, Barrett A, Hombach J. Next generation dengue vaccines: a review of candidates in preclinical development. *Vaccine*. 2011; 29:7276-7284.
31. Amaku M, Coudeville L, Massad E. Designing a vaccination strategy against dengue. *Rev. Inst. Med. Trop.* 2011;54(supl.18):S18-S21.
32. Mbah MLN, Durham DP, Medlock J, Galvani AP. Country and age-specific optimal allocation of dengue vaccines. *Journal of Theoretical Biology*. 2014; 342(7):15-22.

ARTIGO 3

Dengue: Modelo Matemático para Definição de Faixa Etária para Vacinação

RESUMO

Com o objetivo de aportar subsídios que auxiliem os gestores de Saúde Pública a definirem população alvo para vacinação contra dengue no Brasil, aplicou-se um modelo matemático de equações a derivadas parciais. A idade ótima para vacinação foi obtida a partir de métodos de integração e derivada numérica (regra do trapézio e diferenças finitas) de funções matemáticas dependentes da faixa etária dos casos desta doença registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação em 2001 e 2011. Os resultados indicaram que, considerando a situação epidemiológica do dengue nos anos estudados, as crianças menores de 15 anos deveriam ser alvo para vacinação contra esta doença, caso houvesse um imunógeno disponível e seguro para uso em massa. Houve variação nas faixas etárias indicadas como prioritárias para utilização do imunógeno entre as cidades e entre os anos estudados. Possivelmente, esta heterogeneidade é resultante da complexidade da dinâmica de transmissão da doença, que pode ser influenciada por fatores ligados ao agente, ao vetor, ao hospedeiro e ao ambiente. A expectativa é de se dispor de uma vacina contra dengue nos próximos anos, contudo, inicialmente em quantidade insuficiente para vacinar todo o contingente populacional sob risco de ser acometido por dengue. Assim, a utilização de um modelo matemático passível de ser manuseado numericamente, com dados de notificação compulsória registrados no(s) ano(s) anterior(es) pode se constituir em um valioso instrumento para auxiliar a definição de faixa etária a ser priorizada para vacinação contra dengue sob a forma de campanha, em um país com dimensão continental e diversidade epidemiológica como o Brasil.

Palavras-chaves: Dengue, Modelo Matemático, Vacinação, População Alvo, Faixa Etária.

Dengue: Modelo Matemático para Definição de Faixa Etária para Vacinação

ABSTRACT

Aiming to provide subsidies that help Public Health officials to define the target population for vaccination against dengue in Brazil, a mathematical model using partial differential equations was developed. The ideal age for vaccination was obtained using integration methods and numerical derivatives (trapezoidal rule and finite differences) of dependent mathematical function on the age of the cases of this disease registered in the National Information System for Disease Notification in 2001 and 2011. The results indicated that considering the epidemiological situation of dengue in the studied period, the children under 15 years of age should be targeted for vaccination against this disease, if a safe immunogen was available for mass treatment use. There was a variation in the age groups indicated as priorities for use of the immunogen between cities and between the studied period. Possibly, this heterogeneity is related to the complexity of the dynamics of disease transmission, which can be influenced by factors related to the agent, the vector, the host and the environment. It is expected that vaccination against dengue will become available in the coming years, However, it initially it will not be available in enough quantities to vaccinate the entire population at risk of being affected by dengue. Thus, the use of a mathematical model that can be handled numerically, fed with data on the compulsory disease notification from previous year (s) can be a valuable tool in assisting the definition of age groups to be prioritized for dengue vaccination campaigns in a country with continental dimensions and epidemiological diversity like Brazil.

Keywords: Dengue, Mathematical Model, Vaccination, Target Population, Age Range.

1. INTRODUÇÃO

O dengue é a arbovirose mais importante do mundo, nos dias atuais. Anualmente, cerca de 390 milhões de pessoas infectam-se pelo vírus do dengue, das quais 24,6% (96 milhões) apresentam manifestações clínicas (1). No Brasil, a epidemiologia do dengue tem se mostrado muito complexa caracterizada por epidemias sucessivas e de grande magnitude, contínua expansão geográfica, circulação simultânea dos quatro sorotipos do vírus e aumento das formas severas desta doença (2).

No que pese a intensificação das ações de vigilância e controle que vêm sendo empreendidas por quase a totalidade dos municípios deste país, a situação epidemiológica do dengue continua se agravando, sugerindo que o impacto destas intervenções sobre a incidência da doença é muito reduzido. Não por acaso, em 2015, encontra-se em curso uma epidemia que somente até a semana epidemiológica 30 já produziu cerca de 1,3 milhões de notificações (665,9/100.000 habitantes) e 614 óbitos (3).

Recentemente, avanços vêm sendo obtidos no desenvolvimento de vacinas contra os quatro sorotipos do vírus do dengue (4) (5) (6), de modo que pesquisadores (7) e os técnicos do *Dengue Vaccine Initiative* (DVI) acreditam que em poucos anos já estará disponível um imunógeno para uso em populações. Evidentemente que, diante do quadro epidemiológico vigente (8) (9), teoricamente seria recomendável vacinar toda a população residente nos centros urbanos sob maior risco de circulação deste vírus. Entretanto, quando os imunógenos estiverem disponíveis, inicialmente, a perspectiva é de que não haverá produção suficiente para vacinar todo este contingente populacional (10). Apenas no Brasil, por exemplo, estima-se que mais de 100 milhões de pessoas encontram-se sob risco de infecção por este flavivírus (2).

Esta realidade torna premente a necessidade de se considerar alguns fatores antecipadamente à introdução da vacina contra dengue no Brasil, dentre eles a definição de faixas etárias prioritários para vacinação, as regiões ou cidades alvo, as estratégias de vacinação a serem adotadas, os custos econômicos, dentre outros (11) (12). Além disso,

é importante predizer como a implantação de tais vacinas afetará a transmissão do vírus e, conseqüentemente, os indicadores de morbidade e mortalidade da doença (13) (14).

No Brasil, inexistem pesquisas que analisem a ocorrência do dengue em cada espaço urbano na perspectiva de evidenciar grupos etários sob maior risco de ser acometido por cada sorotipo deste flavivírus. Este conhecimento só poderia ser obtido por meio da determinação da imunidade coletiva por idade e para cada sorotipo do vírus, a partir da realização de inquéritos sorológicos, que utilizasse testes sorotipo específico, em amostras representativas da população geral. Porém, os testes sorológicos, disponíveis até os dias atuais, não tornam factível a realização de inquéritos desta natureza em grandes contingentes populacionais, visto que a única técnica que permite a discriminação de anticorpos sorotipo-específico é a soroneutralização (15), que demanda muito tempo de bancada e custo técnico operacional muito elevado. Como alternativa, tem-se sugerido a condução de inquéritos para detecção de anticorpos IgG contra dengue, a fim de estabelecer a curva etária de positividade sem discriminar a soroprevalência por sorotipos.

Uma das opções para subsidiar a definição de estratégias para introdução de imunobiológicos em populações tem sido a formulação de modelos matemáticos que descrevem a dinâmica de transmissão de doenças infecciosas (16). Através destes modelos, realizam-se simulações baseadas em dados fictícios e/ou reais. Estes últimos, em geral, são oriundos dos sistemas nacionais de notificação e propiciam a realização de previsões quantitativas que indicam estratégias capazes de reduzir a força de transmissão do agente, através da vacinação de populações prioritárias.

Na perspectiva de aportar subsídios que auxiliem os gestores de Saúde Pública a definirem população alvo para vacinação contra dengue, este artigo teve como objetivo aplicar um modelo matemático de equações a derivadas parciais, com dependência da idade, visando identificar a(s) faixa(s) etária(s) que teria(m) sido prioritária(s) para esta vacinação no Brasil como um todo e em municípios selecionados, considerando as notificações de casos desta doença nos anos 2001 e 2011.

2. MÉTODO

2.1 Critérios de Seleção dos Municípios

O estudo incluiu municípios brasileiros com população superior a 500.000 habitantes e que apresentaram incidência média anual do dengue, de 2001 a 2011, igual ou superior a 500/100.000 habitantes. A opção por municípios de maior porte populacional se deu pelo fato das maiores epidemias do dengue ocorrerem, principalmente, em centros urbanos mais populosos.

2.2. Fonte de Dados

Os casos de dengue foram extraídos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN).

2.3 Indicador

Para o Brasil e municípios selecionados para o estudo foram calculadas, para os anos 2001 e 2011, proporções de casos do dengue, segundo faixas etárias estratificadas: a) menor de 1 ano; b) 1–4 anos; c) com intervalos de cinco anos até 59 e; d) 60 anos e mais.

2.4. Modelo Matemático

Utilizou-se o modelo de equações a derivadas parciais para doenças de transmissão vetorial e com dependência da idade desenvolvido por Cruz-Pacheco et al. (2012) (17), cuja população humana foi dividida em três compartimentos: susceptível, infetado e removido (SIR) (**Anexo 1**). Esses compartimentos foram caracterizados por densidade de indivíduos por faixa etária (a), em cada instante de tempo (t), ou seja, $S(a, t)$; $I(a, t)$; $R(a, t)$. A população do vetor foi dividida em: susceptível e infectada (SI) e foi considerada constante, ou seja, $N_v = S_v(t) + I_v(t)$.

As taxas de infecção humana e vetorial foram consideradas como dependentes da idade dos indivíduos. Considerou-se a circulação do dengue sem distinção de sorotipos.

A idade ótica para vacinação contra dengue foi obtida minimizando a expressão para o $R_0(V)$ (17), a qual mede o número de reprodutibilidade basal da doença dado um esquema de vacinação por idade, considerando que no limite assintótico, a distribuição etária é estacionária (**Anexo 2**).

Assumiu-se que todos os indivíduos seriam vacinados a uma mesma idade e que o custo da vacinação de indivíduos com idade zero (recém-nascidos) seria maior do que aquele admitido para a solução ótica. Desta forma, obteve-se que minimizar o $R_0(V)$ seria equivalente a maximizar:

$$\int_0^{\infty} h_1(a)W(a)a = \int_0^1 \frac{h_1(a)}{h_2(a)} h_2(a)W(a)da \quad (\text{I})$$

Sendo:

$$h_1(a) = \int_a^{\infty} \Phi(a')da' \quad (\text{II})$$

$$h_2(a) = cBe^{-\mu_h(a)} \quad (\text{III})$$

$$\Phi(a) = \frac{\alpha_v B}{\mu_v(\mu_h + \gamma)N_h^*} \alpha_h(a)e^{-\mu_h a} \quad (\text{IV})$$

Onde $W(a)$ representa a probabilidade do indivíduo ser vacinado após a idade a ; c corresponde ao custo associado à vacinação; B a taxa de nascimento humano; μ_h e μ_v as taxas de mortalidade humana e do vetor, respectivamente; α_h e α_v as taxas de infecção do humano e do vetor, respectivamente; γ a taxa de recuperação humana e; N_h^* a população humana total.

A taxa de infecção do indivíduo da idade a foi dada por $\alpha_h(a) = bmf(a)$, onde b é a taxa de picada do mosquito; m é a razão entre a população total do vetor e a população humana total e; $f(a)$ é a proporção de casos notificados. Tal função corresponde à proporção de casos de dengue, por faixa etária, registradas no SINAN.

Logo, segundo Cruz-Pacheco et al. (2012) (17) e Thieme (2003) (18), a idade ótima para vacinação contra dengue seria aquela para a qual $h_1(a)/h_2(a)$, dado por:

$$Ke^{-\mu_h a} \int_a^{\infty} f(a')e^{-\mu_h a' da'} \quad (V)$$

assume o maior valor. Onde:

$$K = \frac{\alpha_v}{c \mu_v (\mu_h + \gamma) N_h^*} \quad (VI)$$

Observe-se que Cruz-Pacheco et al. (2012) (17) encontraram uma função que ajustou bem aos dados de dengue registrados no México, no ano de 2014, de modo que todos os cálculos puderam ser feitos analiticamente. Diferentemente, os dados de dengue do Brasil, referentes aos anos 2001 e 2011, não ajustaram bem por funções que permitissem a obtenção da idade prioritária para vacinação por simples manipulação algébrica e técnicas de resolução de derivadas e integrais. Desta forma, optou-se por obter numericamente a idade ótima para vacinação contra dengue a partir de métodos de integração e derivada numérica (regra do trapézio e diferenças finitas). Para tal, gerou-se 100.000 amostras para cada conjunto de dados, com variações em torno de 30%, para obtenção do intervalo de confiança para cada idade ótima.

No cálculo das integrais e das derivadas usou-se $\mu_h = 1/70 \text{ anos}^{-1}$ e $a = \{0.5; 2.5; 7.0; 12.0; 17.0; 22.0; 27.0; 32.0; 37.0; 42.0; 47.0; 52.0; 57.0; 76.0\}$ anos, os quais correspondem aos valores médios das faixas etárias para as quais os dados foram agrupados.

Para facilitar a visualização, realizou-se a representação gráfica, para 100 simulações, da proporção de casos de dengue por faixa etária (i); do valor obtido no cálculo da expressão $(1/k(h_1(a)/h_2(a)))$ por faixa etária (ii) e; do valor obtido para a derivada da curva representada em (ii) por faixa etária. Em cada gráfico, a linha contínua preta representa a proporção de casos de dengue e o símbolo (x), em verde, representa as 100 simulações.

2.5. Aspectos Éticos

O Projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (CEP/ISC), parecer nº1.099.503.

3. RESULTADOS

A população alvo para vacinação contra dengue no Brasil, em 2001, deveria ser de 5,7 a 12,5 anos, com idade ótima de 8,7 anos. Para 2011, a idade prioritária para vacinação seria de 4,6 anos, variando de 2,4 a 7,8 anos (**Tabela 1**).

Dos 5.565 municípios brasileiros, apenas 38 (0,7%) atenderam ao critério populacional adotado dos quais, 7 (18,4%) foram incluídos neste estudo (Manaus, Fortaleza, Natal, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Campo Grande e Goiânia), por apresentarem incidência média anual (2001 a 2011), igual ou superior a 500/100.000 habitantes. Estes municípios estão localizados em quatro das cinco regiões do Brasil e foram responsáveis por 20,5% (1.057.401/5.163.755) do total de casos de dengue registrados neste país, no período do estudo.

No município de Manaus (Amazonas), as idades prioritárias indicadas para vacinação seriam de 2,4 a 10,1 anos (idade ótima de 5,8 anos) em 2001 e; 1,5 a 4,4 anos (idade ótima de 2,3 anos) em 2011. Em Fortaleza (Ceará), seria de 4,5 a 12,1 anos (idade ótima de 7,6 anos) em 2001 e; 1,6 a 5,1 anos (ótima de 2,4 anos) em 2011. Em Natal (Rio Grande do Norte), seria de 7,1 a 14,4 anos (ótima de 10,5 anos) em 2001 e; 2,1 a 7,0 anos (ótima de 3,9 anos) em 2011. No Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), seria de 6,8 a 13,2 anos (ótima de 9,4 anos) em 2001 (**Figura 1**) e; de 1,9 a 4,9 anos (ótima de 2,8 anos) em 2011 (**Figura 2**). Em Ribeirão Preto (São Paulo), seria de 9,0 a 15,5 anos (ótima de 11,4 anos) em 2001 e; 4,0 a 9,5 anos (ótima de 6,3 anos) em 2011. No município de Campo Grande (Mato Grosso do Sul), os indivíduos com idade entre 5,7 e 11,8 anos (ótima de 8,4 anos) deveriam ser alvo para vacinação em 2001 e; entre 1,7 a 6,7 anos (ótima de 2,4 anos) em 2011. Em Goiânia (Goiás), a população alvo indicada

para vacinação seria de 7,1 a 12,4 anos (ótima de 9,4 anos) em 2001 (**Figura 3**) e; 3,7 a 11,2 anos (ótima de 7,3 anos) em 2011 (**Figura 4**) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Faixa etária prioritária e idade ótima para vacinação contra dengue. Brasil e municípios selecionados. 2001 e 2011.

Município	2001		2011	
	Faixa Etária Prioritária (anos)	Idade Ótima (anos)	Faixa Etária Prioritária (anos)	Idade Ótima (anos)
Brasil	[5,7 - 12,5]	8,7	[2,4 - 7,8]	4,6
Manaus	[2,4 - 10,1]	5,8	[1,5 - 4,4]	2,3
Fortaleza	[4,5 - 12,1]	7,6	[1,6 - 5,1]	2,4
Natal	[7,1 - 14,4]	10,5	[2,1 - 7,0]	3,9
Rio de Janeiro	[6,8 - 13,2]	9,4	[1,9 - 4,9]	2,8
Ribeirão Preto	[9,0 - 15,5]	11,4	[4,0 - 9,5]	6,3
Campo Grande	[5,7 - 11,8]	8,4	[1,7 - 6,7]	2,4
Goiânia	[7,1 - 12,4]	9,4	[3,7 - 11,2]	7,3

Figura 1. Idade ótima para vacinação contra dengue. Rio de Janeiro. 2001. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.

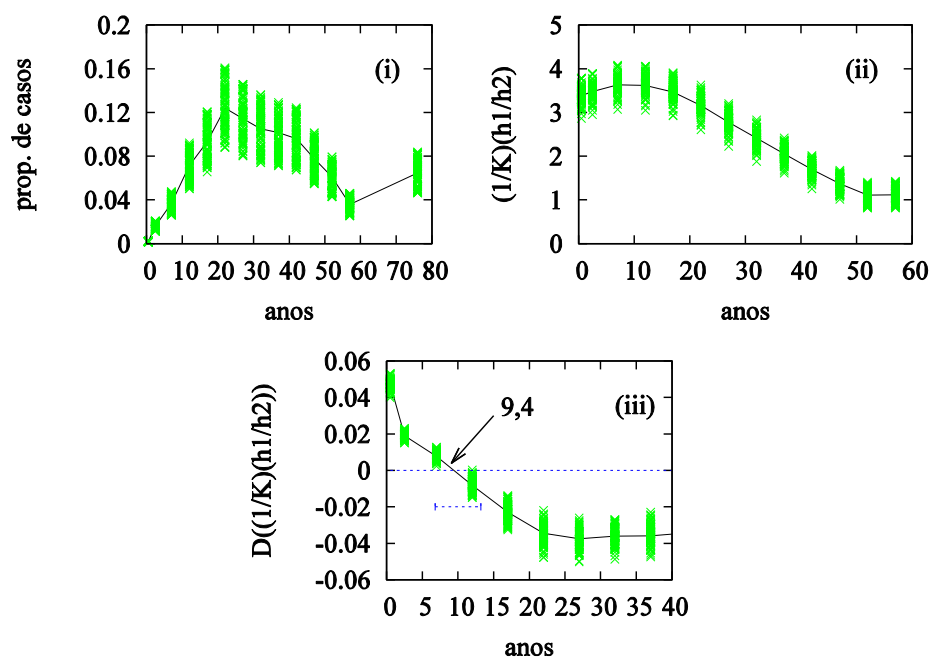


Figura 2. Idade ótima para vacinação contra dengue. Rio de Janeiro. 2011. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.

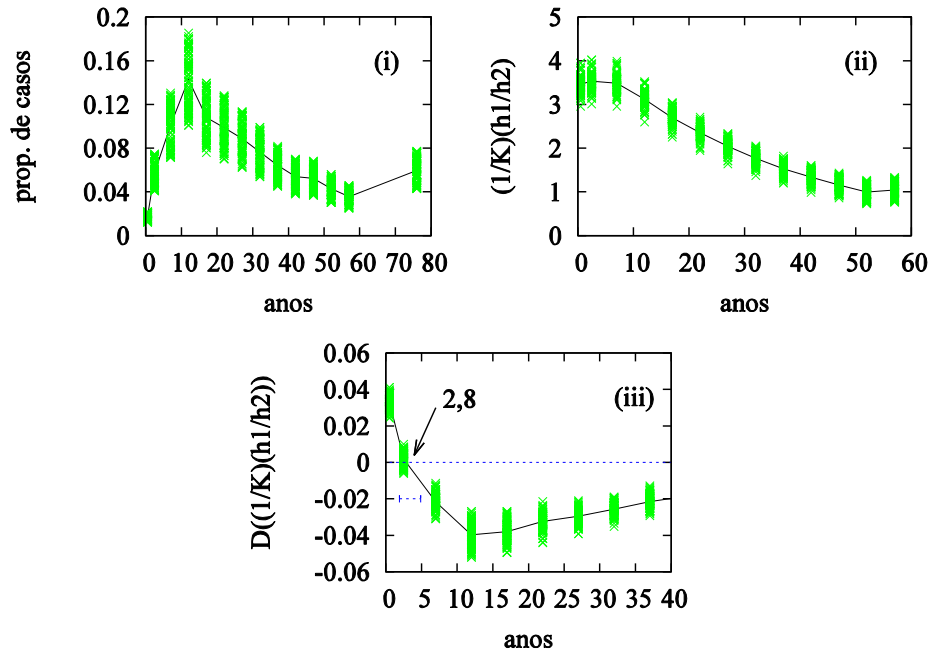


Figura 3. Idade ótima para vacinação contra dengue. Goiânia. 2001. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.

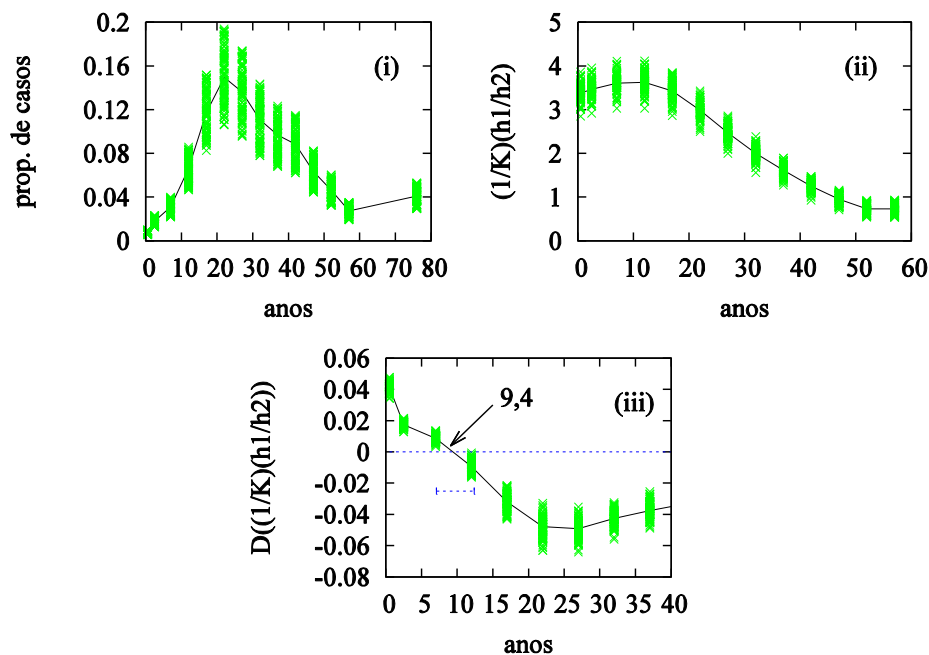
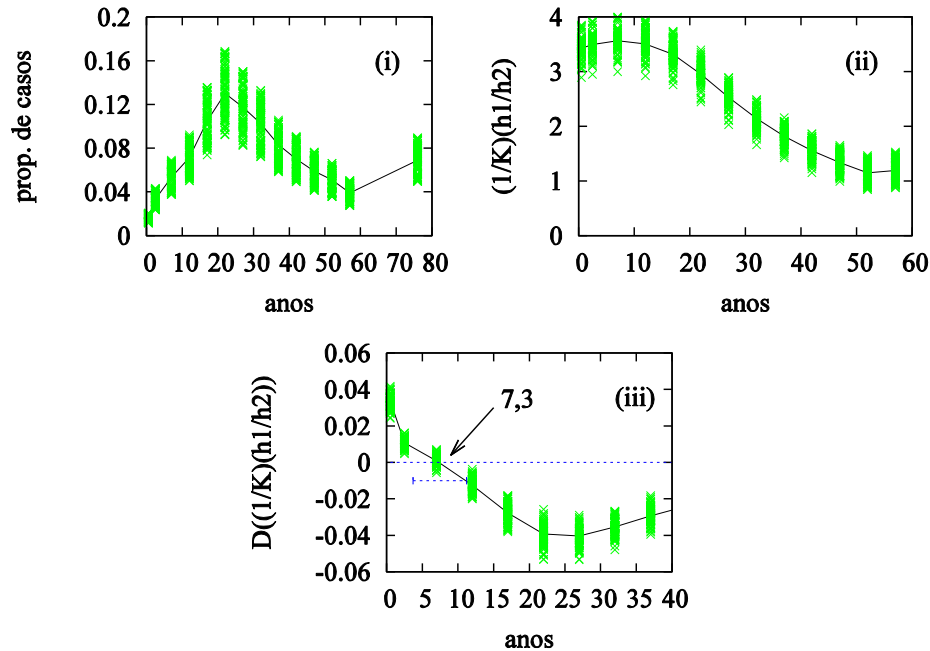


Figura 4. Idade ótima para vacinação contra dengue. Goiânia. 2011. Em (i) tem-se a proporção de casos de dengue por faixa etária; em (ii) $1/K(h_1(a)/h_2(a))$; em (iii) a derivada de $1/K(h_1(a)/h_2(a))$.



4. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos ao utilizar modelo matemático revelaram que considerando a situação epidemiológica do dengue no Brasil nos anos de 2001 e 2011, as crianças menores de 15 anos deveriam ser alvo para vacinação contra esta doença, caso houvesse um imunógeno disponível e seguro para uso em massa, independentemente das variações observadas em cada cidade e nos respectivos anos estudados. Ademais, corrobora com os resultados encontrados em outro modelo matemático (19) aplicado com os dados de um inquérito de soroprevalência de uma cidade do Nordeste do Brasil, cuja faixa etária indicada como prioritária para vacinação em massa contra dengue foi entre 3 e 14 anos.

O desenvolvimento de uma campanha vacinal que abrangesse 90% das crianças desta faixa etária, que corresponde a uma população de mais de 35 milhões de pessoas

(residentes em áreas sob risco de dengue no Brasil), teoricamente teria sido possível evitar não só os casos de dengue em menores de 15 anos como também poderia reduzir a incidência desta doença nos adultos. Contudo, o desenvolvimento científico tecnológico no campo de vacina contra dengue até os dias atuais não possibilita uma intervenção desta magnitude. Ademais, mesmo na perspectiva de se dispor de imunógeno(s) seguro(s) e eficaz(es) nos próximos anos (5) (6), não se vislumbra a expectativa de quantitativo suficiente para um contingente populacional desta magnitude. Observe-se que mais de cem países vêm sendo acometidos por epidemias de dengue e grande parte deles também demandarão por vacina, o que indica a necessidade de adequar as estratégias de vacinação ao quantitativo e custo do produto no mercado, em futuro próximo.

Diante destas limitações a definição de população alvo para vacinação contra dengue no Brasil, país de dimensão continental e que possui mais de 200 milhões de habitantes (20), tem que necessariamente considerar a estratificação etária e espacial. Assim, na impossibilidade de se vacinar todos os menores de quinze anos, poder-se-ia adotar faixas etárias mais limitadas em cada cidade de acordo com os resultados obtidos pelo modelo matemático desenvolvido por Cruz-Pacheco et al. (2012) (17), alimentado por bases de dados atualizadas provenientes dos sistemas de notificações oficiais de cada município. Por exemplo, caso houvesse imunógeno contra dengue em 2002, a faixa etária alvo para vacinação em Natal e no Rio de Janeiro poderia ser de 7 a 14 anos; em Manaus seria de 2 a 10 anos e; em Fortaleza de 4 a 12. Por outro lado, ao analisar os dados de 2011, a faixa etária prioritária para vacinação poderia ser de 1 a 5 anos em Fortaleza e no Rio de Janeiro e, de 3 a 11 anos em Goiânia. No entanto, cabe salientar que, como ainda não se dispõe de vacina para uso em populações, esta decisão estará subordinada não só à faixa etária indicada pelo modelo, mas também à faixa etária para a qual a(s) vacina(s) for(em) indicada(s) pelo(s) fabricante(s).

As diferenças observadas entre as faixas etárias indicadas como prioritárias para vacinação, entre os anos no mesmo município e, entre os municípios, devem-se ao fato da distribuição etária do dengue não estar em regime estacionário. Observa-se, por exemplo, que no Rio de Janeiro, em 2011, 55% dos casos de dengue foram registrados até os 12 anos de idade, já em Goiânia, neste mesmo ano, este percentual não foi

alcançado até os 22 anos, o que pode justificar a indicação de vacinação em faixas etárias mais avançadas neste último município. Cabe salientar, que este regime poderá demorar muito para ser alcançado, em razão da complexidade da dinâmica de transmissão da doença.

A grande vantagem da utilização de modelos matemáticos é que estes permitem a construção e teste de possíveis cenários de transmissão e controle de doenças infecciosas, de maneira rápida e eficaz. O modelo proposto por Cruz-Pacheco et al. (2012) (17) poderá ser de grande valia para a Saúde Pública por permitir a estimação da idade ótima da população que deverá ser vacinada contra doenças de transmissão indireta do tipo SIR, cuja dinâmica é descrita pelo modelo de equações diferenciais parciais proposto. Ademais, é tratável matematicamente e numericamente e passível da utilização de bases de dados reais produzidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que embute a possibilidade de poder ser facilmente utilizado com dados epidemiológicos atualizados no decorrer do tempo.

Observe-se que o fato de não ser possível trabalhar com *proxy* de imunidade coletiva sorotipo-específica, tanto pela inexistência desta informação quanto por tornar o modelo intratável matematicamente, não invalida os resultados obtidos, na medida em que todas as vacinas contra dengue que estão em fase de desenvolvimento clínico são tetravalentes, ou seja, deverão conferir imunidade simultânea para os quatro sorotipos, fato que felizmente minimiza esta limitação.

5. CONCLUSÃO

Como a perspectiva é de que quando houver uma vacina eficaz e segura para uso em massa, o quantitativo do produto será insuficiente para atender às populações sob risco de serem acometidas por dengue, um modelo matemático passível de ser manuseado numericamente, com dados de notificação compulsória registrados no(s) ano(s) anterior(es) à campanha, torna-se importante e necessário para um país com dimensão continental e diversidade epidemiológica como o Brasil. Assim, considera-se que os

achados deste estudo indicam que o modelo e a metodologia aqui utilizada pode se constituir em um valioso instrumento para auxiliar a definição de faixa etária a ser priorizada para vacinação contra dengue.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7.
2. Teixeira MG, Costa MN, Barreto ML, Barreto FR. Epidemiologia da dengue. In: *Dengue Teorias e Práticas*. Fiocruz. 2015. p. 460.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, vol. 46, n. 24, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/18/2015-029---Dengue-SE-30-publica---o.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2015.
4. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014;384(9951):1358–65.
5. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113–23.
6. George SL, Wong MA, Dube TJ, Boroughs KL, Stovall JL, Luy BE, et al. Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Flavivirus-Naive Adults: A Randomized, Double-Blinded Phase 1 Clinical Trial. *J Infect Dis*. 2015;jiv179.
7. Amarasinghe A, Mahoney RT. Estimating potential demand and supply of dengue vaccine in Brazil. *Hum Vaccin*. 2011;7(7):776–80.
8. Ooi EE, Goh KT, Gubler DJ, others. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(6):887–93.
9. Cardim LL. Definição de População Alvo para Vacina Contra Dengue no Brasil: Contribuições da Modelagem Matemática. 30 setembro 2015. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Bahia. Instituto de Saúde Coletiva. Salvador, 30 setembro 2015.

10. Watson M. Dengue vaccine roll-out: getting ahead of the game. *Bull World Health Organ.* 2011;89:476–7.
11. Tapia-Conyer R, Mendez-Galvan JF, Gallardo-Rincon H. The growing burden of dengue in Latin America. *J Clin Virol.* 2009;46:S3–6.
12. Tapia-Conyer R, Betancourt-Cravioto M, Méndez-Galván J. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32(s1):14–7.
13. Thomas SJ, Endy TP. Critical issues in dengue vaccine development. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(5):442–50.
14. Beatty M, Boni MF, Brown R, Burke D, et al. Assessing the potential of a candidate dengue vaccine with mathematical modeling. 2012 [cited 2015 Sep 7]; Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001450>
15. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:S7–16.
16. Beatty M, Boni MF, Brown R, Buathong R, Burke D, Coudeville L, et al. Dengue Vaccine Modeling Group.
17. Cruz-Pacheco G, Esteva L, Vargas C. Vaccination Strategies for SIR Vector-Transmitted Diseases. *Bull Math Biol.* 2014;76(8):2073–90.
18. Thieme HR. *Mathematics in population biology.* Princeton University Press; 2003
19. Amaku M, Coudeville L, Massad E. Designing a vaccination strategy against dengue. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2012;54:18–21.
20. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br>. Acesso em: 19 jul. 2015.

ANEXOS

Anexo 1. Modelo de equações a derivadas parciais para doenças de transmissão vetorial e com dependência da idade (17).

$$\frac{\partial s(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial s(a, t)}{\partial t} = -\alpha_h(a, t)i_v(t)s(a, t) - (\sigma(a) + \mu(a))s(a, t)$$

$$\frac{\partial i(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial i(a, t)}{\partial t} = \alpha_h(a, t)i_v(t)s(a, t) - (\mu(a) + \gamma(a))i(a, t)$$

$$\frac{\partial r(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial r(a, t)}{\partial t} = \gamma(a)i(a, t) - \mu(a)r(a, t) + \sigma(a)s(a, t)$$

$$\frac{di_v}{dt} = \frac{1}{N_h(t)} \left(\int_0^\infty \alpha_v(a')i(a', t)da' \right) (1 - i_v(t)) - \mu_v i_v(t)$$

Onde, $\alpha_h(a, t)$ = taxa de infecção do indivíduo da faixa etária a ; $\sigma(a)$ = vacinação por idade; $\mu(a)$ = taxa de mortalidade por idade; $\gamma(a)$ = taxa de recuperação por idade; $\frac{1}{N_h(t)} \left(\int_0^\infty \alpha_v(a')i(a', t)da' \right)$ = taxa de infecção do humano para o vetor; μ_v = taxa de mortalidade do vetor.

Condições iniciais dadas por: $s(a, 0) = s_0(a)$, $i(a, 0) = i_0(a)$, $r(a, 0) = r_0(a)$, $i_v(0) = i_{v0}$, $s(0, t) = B$, $i(0, t) = 0$, $r(0, t) = 0$.

Anexo 2. Número de reprodutibilidade basal do dengue dado um esquema de vacinação por idade (17).

$$R_0(V) = \int_0^{\infty} \frac{\alpha_v(a)}{N_h^*} n^*(a) e^{-G(a)} \int_0^a \frac{\alpha_h(a')}{\mu_v} V(a') e^{G(a')} da' da$$

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta Tese foi desenvolvida na esteira de um processo de discussão sobre definição de população alvo para vacina contra dengue. O inusitado desta questão é que, segundo os dirigentes do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil, esta foi a primeira vez em que se instituiu um comitê para discutir sobre vacina contra uma doença antes de se ter um produto licenciado. Esta iniciativa do Programa Nacional de Controle do Dengue (PNCD) se justificava na medida em que algumas das vacinas contra dengue em fase clínica de desenvolvimento são de vírus vivos (atenuados, quiméricos e recombinantes) (1) o que, teoricamente, poderiam resultar em efeitos adversos graves, inclusive aumentar o risco de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD), devido ao fenômeno de amplificação imunológica (ADE) (2).

Ademais, a empresa que estava com uma vacina candidata em últimos estágios de desenvolvimento, informou ao *Dengue Vaccine Initiative* e ao Ministério da Saúde que, logo nos primeiros anos após o licenciamento só teria capacidade de produzir no máximo 100 milhões de doses/ano. Este quantitativo só seria suficiente para vacinar cerca de 30 milhões de pessoas, já que o esquema vacinal proposto pelo produtor era de três doses. Assim, os Comitês Assesores da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do MS, consideraram a importância de se instituir um Sistema de Vigilância de Efeitos Adversos Pós-Vacinação e definir, com antecedência, qual(is) seria(m) a(s) população(ões) alvo(s) a serem beneficiadas com o imunógeno.

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre dengue conduzidos no Brasil vinha mostrando que, neste país, esta doença era mais incidente em adultos (3) (4), característica que chamava a atenção da comunidade científica por diferir dos países do Sudeste Asiático, onde as crianças eram, historicamente, as mais acometidas (5). Tais estudos apresentavam como unidade de análise o país como um todo e/ou suas regiões geográficas. Todavia, um dos pesquisadores do grupo de investigação em dengue do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), revelou que a evolução temporal das incidências de internações por dengue para o Brasil como um todo não refletia o que estava se sucedendo em cada espaço urbano do país (6).

Nesta perspectiva, foi elaborado o primeiro artigo desta tese que constatou a existência de heterogeneidade da distribuição etária da incidência do dengue no Brasil ao longo do tempo e, principalmente, nos seus espaços urbanos, e evidenciou a complexidade envolvida na definição de população alvo para vacinação contra esta doença no país. Tais resultados embasaram a decisão de desenvolver um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias que considerasse esta heterogeneidade na população de hospedeiro, que foi apresentado no segundo artigo.

Tal modelo possibilitou a indicação da faixa etária a ser, prioritariamente, vacinada em três grandes centros urbanos do Brasil, bem como a cobertura vacinal mínima necessária para reduzir a força de transmissão do vírus e, conseqüentemente, impedir a ocorrência de epidemias nestas cidades, nas situações em que a decisão seja de instituir estratégia de vacinação de rotina.

Ao se considerar a eficácia da vacina que se encontra em estágio mais adiantado de desenvolvimento (cerca de 60% para os quatro sorotipos), ou seja, bem aquém do desejado (7) (8) (9), observou-se que seria necessário vacinar mais de 100% da população com idade entre 1 e 9 anos, o que corresponde a uma meta irreal para o PNI. Diante da existência de outros imunógenos em estudos de fase clínica, considerou-se também, um cenário otimista em que a eficácia seria de 90%, o que resultou em uma redução na cobertura vacinal mínima necessária para 68% a 88%, que são metas factíveis para o PNI, já que vem sendo alcançadas com outros imunógenos do calendário de vacinação infantil. Torna-se importante ressaltar que na medida em que os resultados de eficácia de outras vacinas candidatas forem sendo divulgados, pode-se aplicar este modelo, de forma rápida, para determinação da proporção de indivíduos que deverão ser vacinados para alcançar a imunidade coletiva necessária para proteger a população contra dengue.

Os resultados do terceiro artigo permitiram evidenciar, mais uma vez, o quanto é complexa a dinâmica de transmissão do vírus do dengue, na medida em que, ao se aplicar numericamente o modelo matemático de equações a derivadas parciais, dependente da idade, proposto por Cruz-Pacheco et al (2014) (10), observou-se que havia variação nas faixas etárias indicadas como prioritárias para utilização do imunógeno entre as cidades e entre os anos estudados. Tais achados indicam a

necessidade de se considerar a realidade epidemiológica de cada espaço urbano do país, especialmente a distribuição etária de ocorrência da doença, quando da disponibilização de um imunógeno para uso em massa. Não obstante, essa proposição traz um grande desafio para os dirigentes e profissionais que atuam no PNI, na medida em que, historicamente, as populações alvo para as vacinas têm sido relativamente homogêneas para todo o país, propiciando tanto a adesão da sociedade quanto facilitando todo o processo operacional na rede de serviços de saúde. Cabe salientar que, desde o início, pesquisadores e gestores da comunidade nacional e internacional estavam atentos às dificuldades e cuidados especiais que seriam inerentes a vacina contra dengue, para além daquelas que são previstas quando da introdução de qualquer novo imunógeno, em virtude da complexidade da fisiopatogenia desta virose e da sua expressão epidemiológica em cada região do mundo.

Por fim, considera-se que os dois modelos matemáticos aqui apresentados podem se constituir em valiosos instrumentos a serem explorados quando da definição de população alvo para vacinação contra dengue no Brasil, já que poderão ser aplicados a outros espaços urbanos, desde que os valores dos seus parâmetros sejam atualizados com dados de notificação compulsória registrados no decorrer do tempo. Tal situação só é possível pelo fato do Sistema Único de Saúde (SUS) ter estruturado um Sistema Nacional de Vigilância em Saúde que dispõe de um sistema de informação de base municipal alimentado de modo contínuo e padronizado para todo o país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmitz J, Roehrig J, Barrett A, Hombach J. Next generation dengue vaccines: a review of candidates in preclinical development. *Vaccine*, 29: 7276-7284, 2011.
2. WHO. World Health Organization. Preparing for dengue vaccine introduction. . Disponível em: <http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/dengue/Dec_2014/en/>. Acesso em: 20 ago. 2015.
3. Siqueira-Junior J.B., Martelli C.T., Coelho G.E., Simplicio A.C.R., Hatch D.L. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil 1981-2002. *Emerging Infectious Disease*, 11(1): 48-53, 2005.
4. Teixeira M.G., Costa M.C.N., Barreto M.L., Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad. Saúde Pública*, 21 (15): 1307-1315, 2005.
5. Halstead S.B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Rev. Panam. Salud Publica*, 20 (6): 407-415, 2006.
6. Teixeira M.G. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 54 (suppl. 18): S1-S4, 2012.
7. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113–23.
8. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014;384(9951):1358–65.
9. Simmons CP. A Candidate Dengue Vaccine Walks a Tightrope. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 11]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1509442>.
10. Cruz-Pacheco G, Esteva L, Vargas C. Vaccination Strategies for SIR Vector-Transmitted Diseases. *Bull Math Biol*. 2014;76(8):2073–90.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA**

PROJETO DE TESE

**CONTRIBUIÇÕES PARA DEFINIÇÃO DE COBERTURA POR
FAIXA ETÁRIA PARA VACINAÇÃO CONTRA DENGUE NO
BRASIL, ATRAVÉS DE MODELAGEM MATEMÁTICA**

SALVADOR
JANEIRO 2014

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	5
3. PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO	11
4. OBJETIVOS	12
4.1. Objetivos Específicos	12
5. REFERENCIAL TEÓRICO	12
5.1. Marco Teórico	21
6. METODOLOGIA	21
6.1. Etapa I: Análise da Evolução Temporal do Dengue em Municípios Brasileiros	22
6.1.1 Desenho do Estudo	22
6.1.2 Área de Estudo	22
6.1.3 População e Ano	22
6.1.4 Fonte de Dados	23
6.1.5 Variáveis	23
6.1.6 Indicadores	23
6.1.7 Plano de Análise	24
6.2. Etapa II: Desenvolvimento, Análise e Validação do Modelo Matemáticos, Considerando a Heterogeneidade da População de Hospedeiro com Respeito à Faixa Etária	24
6.2.1 Formulação do Modelo	24
6.2.2 Análise e Validação do Modelo	28
6.3. Etapa III: Simulação do Possível Impacto do Uso da Vacina contra Dengue em Municípios Selecionados	29
7. ASPECTOS ÉTICOS	29
8. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	31

1. INTRODUÇÃO

O crescente aumento na incidência do dengue nas últimas décadas, a magnitude das epidemias, a ocorrência de formas graves de elevada letalidade e a ampla distribuição territorial tornaram esta virose a mais importante doença infecciosa transmitida por vetor do mundo. Aliado a isto, sua prevenção e controle representam um dos maiores desafios para os gestores dos serviços de saúde pública em razão da complexidade de fatores envolvidos na sua dinâmica de transmissão, inexistência de drogas antivirais capazes de influenciar na redução da viremia, dificuldade do controle vetorial e por ainda não dispor de vacina segura e efetiva para uso em populações (Barreto et al., 2011; Lam, 2013).

Cerca de 2,5 bilhões de pessoas encontram-se sob risco de ser infectado pelo vírus do dengue, especialmente em países tropicais e subtropicais onde as características ambientais, climáticas e sociais favorecem a proliferação do mosquito vetor (WHO, 2007; Almeida et al., 2009). Aproximadamente 390 milhões de pessoas são infectadas por esta arbovirose anualmente no mundo (Bhatt et al., 2013); destas 50-100 milhões desenvolvem a febre do dengue (FD); 500.000 pessoas evoluem para um quadro de febre hemorrágica do dengue/síndrome do choque do dengue (FHD/SCD) e, cerca de 22.000 indivíduos vão a óbito (WHO, 2012a).

O Sudeste Asiático se constituía na região do mundo mais atingida pelo dengue até meados da década de 1990. Contudo, no século XXI, o Brasil passou a ser o país com maior número de notificações desta doença (Torres & Castro, 2007; Barreto & Teixeira, 2008; Douglas et al., 2013), sendo responsável por 78% do total de casos registrados nas Américas e 61% daqueles reportados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2012b). Atualmente, o país apresenta os sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 circulando em todas as regiões do território nacional (Guy et al., 2010); o sorotipo DENV-4 nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste (Nogueira & Eppinghaus, 2011; Rocco et al., 2012); 75% (4173/5565) dos municípios com presença do *Aedes aegypti* (Melo et al., 2007), dos quais 68% (3784/5565) com circulação viral (Camara et al., 2007).

No que pese a intensificação das ações que vêm sendo empreendidas pelo Ministério da Saúde para o controle do vetor e para vigilância desta arbovirose, a situação epidemiológica do dengue no país continua se agravando, sugerindo que o impacto destas intervenções sobre a incidência da doença é muito reduzido. De fato, a incidência de casos aumentou de 144,0/100.000 habitantes no ano de 2000 para 428,0/100.000 habitantes em 2010, ou seja, incremento de 197,2%. Também houve crescimento do número de casos das formas graves da doença e, conseqüentemente, nas taxas de hospitalizações, que se elevaram 728,3% de 2000 a 2010, passando de 6,0/100.000 para 49,7/100.000 habitantes, respectivamente (Teixeira, 2012).

Embora vacinas, contra os quatro sorotipos do vírus do dengue, venham sendo desenvolvidas, ainda não existe nenhuma disponível para uso em populações (Clements et al., 2010; Zorlu & Fleck, 2011; Lanata et al., 2012; McArthur et al., 2013). O imunógeno que está em fase mais adiantada de desenvolvimento não apresentou resultados muito promissores no ensaio clínico de fase IIb, conforme descrito em estudo publicado recentemente (Sabchareon et al., 2012). Contudo, alguns progressos vêm sendo obtidos neste campo, de modo que alguns pesquisadores (McArthur et al., 2013) e o *Dengue Vaccine Initiative* (DVI) entendem que já existem perspectivas de se dispor de um produto para uso em massa dentro de alguns anos.

Segundo Murphy & Whitehead (2011), toda a população residente em regiões endêmicas para o dengue deveria ser vacinada na fase inicial de introdução da vacina. Nos anos subsequentes, a imunização poderia ser limitada às crianças e aos viajantes de todas as idades. Sem dúvida esta seria a estratégia ideal caso o produto não apresentasse efeitos adversos e os serviços de saúde dispusessem de quantitativos suficientes para cobrir todas as populações sob risco de serem infectadas.

Entretanto, estes imunógenos serão, inicialmente, produzidos em escala insuficiente para cobrir as necessidades das populações sob risco de serem atingidas por esta doença (WHO, 2007a). Sendo esta virose um dos maiores problemas de Saúde Pública do Brasil, país com ocorrência de epidemias sucessivas de elevada magnitude e com os quatro sorotipos circulando de modo diferenciado nas faixas etárias das populações atingidas (Teixeira, 2012), faz-se necessário dispor de estratégias que possibilitem a

definição de critérios para seleção de grupos prioritários para vacinação contra dengue, de forma a conferir impacto na transmissão da doença no país (Chao et al., 2012).

Os estudos epidemiológicos sobre dengue no Brasil têm abordado a sua distribuição espacial e intensidade da circulação viral apenas em cidades específicas e a tendência temporal para o país como um todo e regiões geográficas (Teixeira et al., 2012a; Malhão et al., 2013; Costa et al., 2013). Todavia, a evolução temporal da incidência de FD e de casos graves desta doença, por idade, para o Brasil como um todo não reflete o que está sucedendo em cada espaço urbano do país, conforme observado por Teixeira (2012). Esta dinâmica possivelmente é decorrente da intensa circulação de diferentes sorotipos do vírus por mais de um quarto de século, determinando elevados níveis de anticorpos sorotipos-específicos em cada faixa etária das populações atingidas (Teixeira et al., 2009; Rodriguez-Barraquer et al., 2011), o que torna muito complexa a elaboração de critérios para definição da(s) população(ões) alvo para vacinação contra esta doença no país.

Uma das opções para subsidiar os dirigentes e profissionais responsáveis pela tomada de decisão quando se pretende definir estratégias para vacinação em Saúde Pública, tem sido a formulação de modelos matemáticos que podem informar sobre o efeito esperado, segundo a teoria vigente, do uso de um determinado imunógeno em determinados grupos populacionais. Estes modelos são sistemas de equações que possibilitam a representação de um fenômeno ou conjunto de fenômenos, e eventualmente a previsão de novos fenômenos, ou propriedades tomando por base certo número de pressupostos em geral obtidos ou testados experimentalmente, o que é raramente feito em estudos epidemiológicos (Meerschaert, 2007).

A modelagem matemática de doenças infecciosas, classicamente, é feita através de um sistema de equações diferenciais não lineares, cujas variáveis dependentes são densidades populacionais que descrevem a dinâmica de transmissão envolvida na evolução da doença, assumindo homogeneidade nas relações entre os indivíduos susceptíveis e infectados (Wearing et al., 2005; Grassler & Fraser, 2008). Os parâmetros que alimentam estes modelos podem ser oriundos de várias fontes e elos da cadeia de transmissão, a exemplo de dados reais sobre a ocorrência da doença nas populações em

cada espaço e período de tempo; quantitativo do vetor envolvido na transmissão da doença, imunidade coletiva pré-existente, dentre outros.

No Brasil, inexistem pesquisas que analisem a ocorrência do dengue em cada espaço urbano na perspectiva de evidenciar grupos etários responsáveis pela maior transmissão deste flavivírus, bem como os grupos que permanecem mais susceptíveis ao risco de ser acometido pela doença. Este tipo de conhecimento só poderia ser obtido por meio da determinação da imunidade coletiva por idade e para cada sorotipo do vírus do dengue, cujo procedimento ideal seria a realização de inquéritos sorológicos, com teste sorotipo específico, em amostras representativas da população geral. Porém, à luz dos testes sorológicos disponíveis até os dias atuais, a realização de inquéritos desta natureza nem sempre são factíveis do ponto vista técnico-operacional, especialmente pela dificuldade em realizar a soro-neutralização em grandes contingentes populacionais. (Preeling et al., 2010). Como alternativa, tem-se sugerido a condução de inquéritos para detecção de anticorpos IgG contra dengue, a fim de estabelecer a curva etária de positividade sem discriminar a soroprevalência por sorotipos. Ou seja, as informações geradas por este tipo de inquérito referem-se apenas a soroprevalência por faixa etária em cada espaço em um ponto no tempo.

Considerando a riqueza das bases de dados secundários produzidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no bojo das ações desenvolvidas pela vigilância epidemiológica e pelos programas de combate ao vetor, a exemplo de séries históricas, de quase quinze anos, de casos notificados de dengue para o país como um todo e municípios, além de informações sistemáticas sobre infestação vetorial, dentre outras, entende-se ser possível, a partir destas bases estimar valores para parâmetros de modelos matemáticos, com base na força de infecção das epidemias ocorridas, de forma a propiciar a realização de previsões quantitativas de estratégias ótimas para reduzir a transmissão do dengue no Brasil através da vacinação de população(ões) alvo(s). Assim, a proposta aqui apresentada prescinde da realização de inquéritos soro-epidemiológicos, que nas atuais circunstâncias se tornam dispendiosos, operacionalmente complexos demandando um longo período de tempo para sua execução e análise, na medida em que no Brasil, como referido anteriormente, a circulação do vírus do dengue é muito ampla (Camara et al., 2007).

Neste contexto, este projeto tem como propósito definir critérios de seleção de populações prioritárias para vacinação contra dengue no Brasil, através de modelo matemático alimentado com indicadores epidemiológicos de ocorrência de dengue, visando reduzir a transmissão da doença no país.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O dengue é uma doença febril aguda, cujo agente etiológico é um vírus RNA da família Flaviviridae, gênero Flavivirus, que apresenta quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) sorologicamente relacionados, porém antigenicamente distintos. Clinicamente este vírus pode se manifestar de forma inaparente ou como uma enfermidade febril indiferenciada (aproximadamente 70% das infecções) (Campos et al., 2013), como FD ou pode evoluir para as formas graves, como a FHD e a SCD (Honório et al., 2009; Simmons et al., 2012).

O vírus do dengue é transmitido essencialmente nos espaços urbanos por mosquitos do gênero *Aedes*, subgênero *Stegomyia*, espécies *aegypti*, *albopictus* e *polynesiensis* (Teixeira et al., 1999; Hino et al., 2010; Capeding et al., 2011). O *Aedes aegypti* é o principal vetor deste vírus em todo o mundo (Halstead, 2007; Simons et al., 2012). No Brasil, este culicídeo está presente em todos os estados e representa o único vetor com importância epidemiológica na transmissão da doença (Brasil, 2009a).

O *Ae. aegypti* tornou-se doméstico em ambientes urbanos, caracterizando-se por sua antropofilia e por possuir hábitos diurnos, usualmente em dois picos (no meio da manhã e no final da tarde). Suas larvas são encontradas em diversos tipos de depósitos artificiais, como tanques e tonéis de armazenamento de água servível, vasos de plantas, embalagens descartáveis e pneus dispostos inadequadamente no meio ambiente (Câmara et al., 2007; Barreto & Teixeira, 2008; San Pedro et al., 2009). A estimativa de vida dessa espécie é de oito a quinze dias para as fêmeas e de três a seis dias para os machos. A dispersão deste mosquito adulto é limitada, cerca de trinta a cinquenta

metros por dia para as fêmeas, o que significa que cada uma delas raramente visita mais de duas ou três casas durante sua vida (Gubler & Kuno, 2004; Halstead, 2009).

A dinâmica de transmissão do dengue é muito complexa, por ser influenciada por diversos fatores, tais como as características do vírus (existência de quatro sorotipos, virulência das cepas, sequência de infecção, intervalo de tempo entre as infecções, taxa de replicação viral); do vetor (densidade, dispersão, taxa de reprodução, adaptação ao ambiente); do hospedeiro (imunidade individual, imunidade coletiva, infecções prévias, raça, idade, etc.), além da inter-relação destas com os fatores ambientais, demográficos e sociais (Kuno, 1995; Teixeira et al., 2009; Pinho et al., 2010; WHO-VMI, 2012). Isto faz com que o vírus apresente diferenças importantes na epidemiologia e nas formas clínicas. Exemplo clássico deste pleomorfismo é a maior ocorrência de casos de FD em adultos nas Américas, ante a expressiva incidência de casos de FHD em crianças no Sudeste Asiático (Meulen et al., 2000; Malavige et al., 2004; Siqueira Junior et al., 2005; Teixeira et al., 2005; Halstead, 2006; Tapia-Conyer et al., 2012).

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar estas diferenças entre as regiões. Dentre elas destaca-se a possível subestimação dos casos de FD entre as crianças, já que a infecção neste grupo etário é frequentemente inaparente ou suave, ao contrário dos adultos, que apresentam sinais clínicos mais evidentes (Halstead, 2006). Além disso, tem sido demonstrado que as crianças da América Central, Venezuela e Colômbia podem não desenvolver permeabilidade vascular tão rapidamente como as crianças do Sudeste Asiático, após a infecção secundária pelo vírus do dengue (Mendez e Gonzalez, 2003; Balmaseda et al., 2006), e que pode haver resistência genética das populações negras e miscigenadas do Brasil e do Caribe às formas graves da doença (Kouri et al., 1989; Halstead et al., 2001; Gubler & Kuno, 2004; Blanton et al., 2008). Uma explicação adicional para os baixos números de FHD em países das Américas pode ser a subnotificação, devido a dificuldades técnicas para realizar um diagnóstico que atenda aos critérios de definição de caso da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1997; Halstead, 2006).

No Brasil, a primeira evidência de ocorrência de epidemia do dengue foi no ano de 1981, quando os sorotipos DENV-1 e DENV-4 foram isolados em Boa Vista, estado de Roraima. Essa epidemia foi contida através de medidas locais de controle do vetor e o

vírus não se expandiu para outras áreas, pois o *Ae. aegypti* ainda não estava disperso no território nacional (Osana et al., 1983; Nogueira et al., 2007; Barreto & Teixeira, 2008). O sorotipo DENV-1 foi reintroduzido no país em 1986, na cidade de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, disseminando-se para diversas cidades do Sudeste e do Nordeste e tornando-se um grande problema de Saúde Pública (Schatzmayr et al., 1986; Nogueira et al., 1999; Siqueira Junior et al., 2005). A situação do dengue no país agravou-se no ano de 1990, com a introdução do sorotipo DENV-2 também em Nova Iguaçu, momento no qual ocorreram os primeiros diagnósticos de FHD e óbitos por dengue (Nogueira et al., 1990; Teixeira et al., 2005; Nogueira et al., 2007). A circulação simultânea dos sorotipos DENV-1 e DENV-2 espalhou-se para outras áreas do território brasileiro, acompanhando a expansão do mosquito vetor. Em 2001, o sorotipo DENV-3 foi isolado no Rio de Janeiro, espalhando-se rapidamente por quase todos os municípios e estados do país, praticamente substituindo os sorotipos DENV-1 e DENV-2 nos anos subsequentes (Nogueira et al., 2001; Nogueira et al., 2005; Teixeira et al., 2009; Araujo et al., 2012). Em 2010, os primeiros casos de DENV-4 foram registrados em Boa Vista, Roraima. Posteriormente, este sorotipo foi detectado na região Norte (estados do Amazonas e Pará), Nordeste (estados da Bahia, Pernambuco e Piauí) e Sudeste (estados do Rio de Janeiro e São Paulo) (Brasil, 2011; Nogueira & Eppinghaus, 2011; Rocco et al., 2012).

A co-circulação dos quatro sorotipos do vírus do dengue no Brasil, associada à dispersão do *Ae. aegypti*, em mais de dois terços dos seus municípios têm contribuído para o agravamento da situação epidemiológica da doença, com aumento do número de casos nas formas graves e com possibilidade crescente de ocorrência de epidemias, especialmente em áreas populosas dos grandes centros urbanos (Melo et al., 2007; Brasil, 2010; Barbosa et al., 2012).

Atualmente, a única medida disponível para a prevenção do dengue é o combate ao vetor *Ae. aegypti*, através de inspeção visual para detectar larvas / pupas, aplicação de larvicida em habitats aquáticos, utilização de agentes biológicos como peixes larvicidas (*Poecilia reticulata*, *Gambusia affinis*) e remoção de depósitos de água (Barreto et al., 2011; Gamal, 2012; Bärnighausen et al., 2013; Boccia et al., 2013). No entanto, estas medidas apresentam eficácia limitada no controle da doença (Vaughn et al., 2000;

Horstick et al., 2010). Nos últimos anos, várias vacinas candidatas contra os quatro sorotipos do vírus do dengue estão em fases de desenvolvimento clínicos e pré-clínicos (Amarasinghe & Mahoney, 2011; Coller & Clements, 2011; Lam et al., 2011; Schmitz et al., 2011; Chao et al., 2012; DVI, 2012).

O imunógeno que se encontra em fase mais adiantada está sendo desenvolvido pela *Sanofi Pasteur* e é conhecido como ChimeriVax. Trata-se de uma vacina tetravalente que contém vírus recombinantes atenuados e que tem como base a cepa da vacina 17D contra a febre amarela (Guy et al., 2010; Douglas et al., 2013). Os ensaios clínicos de fase I e II foram realizados de acordo com as recomendações da OMS (Hombach, 2009) em coortes de adultos e crianças residentes em vários países endêmicos da Ásia e da América Latina e demonstraram que o regime de três doses administradas em um período de doze meses provoca respostas de anticorpos neutralizantes equilibradas contra os quatro sorotipos do vírus em diferentes contextos epidemiológicos (Poo et al., 2011; Capeding et al., 2011; Lanata et al., 2012; Leo et al., 2012). No entanto, os ensaios clínicos da fase IIb, realizados em crianças de quatro a onze anos de idade, residentes no distrito de Muang, Tailândia, mostraram que a eficácia geral da vacina é de apenas 30,2%, sem evidência de proteção contra o sorotipo DENV-2 (Sabchareon et al., 2012). Os ensaios clínicos de fase III iniciaram em dezembro de 2010 e estão em andamento em mais de 30 mil voluntários, residentes em 10 países da Ásia e da América Latina, nas faixas etárias de 2-14 anos e de 9-16 anos, respectivamente, com conclusão prevista para 2016 (WHO-VMI, 2012; McArthur et al., 2013).

A vacina tetravalente (TDV) desenvolvida pela *Walter Reed Army Institute of Research* e *GlaxoSmithKline* compreende quatro cepas de vírus vivos monovalentes (DENV 1-4), atenuados por passagens seriadas em células de rim canino. Esta vacina foi testada em ensaios clínicos de Fase I e II, em regime de duas doses, com intervalos de seis meses, em crianças, adolescentes e adultos residentes em países endêmicos, mostrando-se segura e imunogênica em faixas etárias que variaram de 12 meses a 45 anos (Simasathien et al., 2008; Sun et al., 2009; Watanaveeradej et al., 2011). Apesar dos desafios inerentes ao desenvolvimento da TDV e as expectativas geradas ao se vislumbrar um possível controle da doença (Edelman et al., 2003; Kitchener et al., 2006;

Sun et al., 2006) não existem planos para execução de novos ensaios clínicos para este imunógeno (Osório et al., 2011).

A vacina LAV DENV produzida pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) e *Inviragen*, originou-se de uma cepa de vírus atenuado DENV-2, denominado PDK-53 e gerado por 53 passagens seriadas em células de rim canino (Yoksan et al., 1986). Formulações monovalentes (DENV2 PDK-53) deste imunógeno foram testadas, em regime de dose única, em ensaios clínicos de Fase I, realizados em adultos residentes nos Estados Unidos da América e na Tailândia. Tais estudos demonstraram que o referido imunógeno é seguro, bem tolerado e imunogênico, por provocar respostas imunes (humoral e celular) ao DENV-2 à longo prazo (Bhamarapavati et al., 1987; Dharakul et al., 1994), requisitos importantes que a tornaram candidata também a formulações multivalentes (Bhamarapavati & Yoksan, 1989; Bhamarapavati & Sutee, 2000).

A vacina quimérica tetravalente, denominada DENVax, está sendo produzida pela *Shantha Biotechnics*, através da substituição dos genes estruturais de pré-Membrana (prM) e de Envelope (E) da DENV2 PDK-53 pelos genes prM e E do tipo selvagem dos sorotipos DENV 1, DENV 3 ou DENV 4 (Huang et al., 2003). Evidências indicam que as três formulações da DENVax, testadas em primatas, em regime de 1 dose ou de 2 doses com intervalo de 2 meses, são seguras, imunogênicas, e induzem à proteção contra a viremia (Osorio et al., 2011a). Ensaios clínicos de Fase I (2011-2013) estão sendo conduzidos com a DENVax em adultos residentes na Colômbia (área indene) e nos Estados Unidos da América. Os ensaios de Fase II (2013) estão sendo realizados em crianças e adultos da Colômbia, Porto Rico, Singapura e Tailândia. O ensaio de Fase IIb está previsto para iniciar em 2014 (Osorio et al., 2011b; Huang et al., 2013).

A vacina tetravalente de subunidade recombinante com base na proteína E do vírus do dengue (80E), patrocinada pela *Hawaii Biotech/Merck* e desenvolvida em células S2 de *Drosophila* (Robert et al., 2005; Clements et al., 2010) esta sendo testada em ensaio clínico de Fase I, em regime de 3 doses com intervalo de 1 mês, em adultos de 18 a 45 anos residentes em Missouri, Estados Unidos da América (McArthur et al., 2013; www.clinicaltrials.gov).

Quando a vacina estiver disponível, inicialmente, não haverá quantidade suficiente para cobrir as necessidades das 2,5 bilhões de pessoas em risco de serem acometidas pela dengue (WHO, 2007a). Desta forma, para obtenção de sucesso na introdução de vacinas em populações, vários fatores precisam ser considerados antecipadamente, dentre eles a definição de grupos etários de maior risco para a doença, as regiões alvo para a utilização do imunógeno, as estratégias de vacinação que serão realizadas, os custos econômicos, dentre outros (Tapia-Conyer et al., 2009; 2012; WHO, 2012c). Além disso, é importante antecipar como a implantação de tais vacinas afetará a transmissão do vírus do dengue e os indicadores de morbidade e mortalidade (Thomas & Endy, 2011; Beatty et al., 2012).

A análise da viabilidade de estratégias para a introdução de imunobiológicos em populações pode ser realizada através de modelos matemáticos, devido à impossibilidade operacional da realização de ensaios clínicos randomizados em toda a população (WHO/VMI, 2012; McArthur et al., 2013). Alguns estudos sobre a identificação de populações prioritárias para vacinação contra dengue, através da utilização de modelagem matemática, têm sido desenvolvidos nos últimos anos (Amaku et al., 2012; Chao et al., 2012; Mbah et al., 2014). Os resultados destes estudos aplicam-se a regiões específicas já que os modelos requerem a utilização de dados regionais para a definição dos parâmetros e da força de transmissão do agente. Vale ressaltar, ainda, que a análise destes modelos é pautada em confrontar as curvas de incidência reais e simuladas, e na obtenção de grandezas importantes (números básicos e efetivos de reprodução) para estabelecer a imunidade coletiva.

Amaku et al (2012) desenvolveram um modelo matemático para identificar a idade ótima para introduzir a vacina contra o dengue em três áreas com níveis distintos de endemicidade da doença, na cidade do Recife, Pernambuco, bem como para identificar a faixa etária prioritária para a campanha da vacinação. Os autores utilizaram dados de um inquérito de soroprevalência por idade e encontraram que a idade ideal para introduzir a vacina no programa de imunização de rotina é aos dois anos e a vacinação em massa de 3 a 14 anos.

Chao et al (2012) utilizaram um modelo de transmissão do dengue para avaliar o efeito de diferentes estratégias de vacinação em uma população da Tailândia que apresenta

transmissão hiperendêmica do vírus. Os autores demonstraram que a vacinação de crianças é efetiva na redução da incidência e da taxa de hospitalização da doença. Entretanto, para o controle da transmissão torna-se necessário, também, a vacinação de adultos em anos subsequentes.

Mbah et al. (2014) desenvolveram um modelo de transmissão do dengue, considerando a heterogeneidade da população com respeito à faixa etária, para determinar a população prioritária para introdução do imunógeno no Brasil e na Tailândia, de forma a minimizar a incidência da FHD. Os autores demonstraram que para diminuir a ocorrência das formas graves da doença, inicialmente, a vacinação contra dengue deve ser direcionada às crianças de 0,5 a 12 anos de idade na Tailândia e aos adultos jovens, com idades entre 18 e 34 anos, no Brasil.

Tasman et al. (2012) desenvolveram um modelo matemático baseado em populações de duas classes etárias, levando em conta fatores migratórios, a fim de apontar a necessidade do estabelecimento de políticas de quarentena para imigrantes infectados bem como a necessidade da inserção dos fatores migratórios nas análises de modelos matemáticos com vacinas.

Supriatna et al. (2008) construíram um modelo baseado em populações de duas classes etárias visando evidenciar que a vacinação em massa de crianças infectadas poderá ser contra-producente. Estes autores mostraram que o número básico de reprodução poderá assumir valores superiores a 1 (um) em situações com altas coberturas vacinais.

Diante da expectativa da finalização das fases de testes das vacinas contra dengue, espera-se que mais estudos sejam feitos nesta direção.

3. PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Quais os critérios de seleção de população alvo para vacinação contra dengue em municípios brasileiros com diferentes características epidemiológicas desta doença?

4. OBJETIVOS

Definir critérios de seleção de populações alvo para vacinação contra dengue em diferentes cidades do Brasil, no propósito de contribuir para reduzir a força de transmissão da doença nestes espaços.

4.1. Objetivos Específicos

4.1.1. Analisar a evolução, por faixa etária, da incidência do dengue de municípios brasileiros, no período de 2001 a 2011;

4.1.2. Desenvolver, analisar e validar um modelo matemático, considerando a heterogeneidade da população de hospedeiro com respeito à faixa etária;

4.1.3. Simular, com base no modelo matemático desenvolvido, o possível impacto do uso da vacina contra dengue em diferentes cenários epidemiológicos.

4.1.4. Definir esquema de vacinação que otimize o impacto da vacina contra dengue em diferentes cenários epidemiológicos.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

O Programa Nacional de Imunização (PNI) têm como principal objetivo reduzir a força da infecção de um determinado agente nos grupos populacionais mais responsáveis pela transmissão da doença (Johansson et al., 2011). Neste sentido, a meta destes programas de Saúde Pública é atingir cobertura vacinal suficiente para estabelecer imunidade coletiva capaz de proteger a totalidade da população contra doenças específicas (Brisson & Edmunds, 2003; Plan-Rubió, 2012). Assim, a efetividade destes programas depende tanto da proteção direta conferida aos indivíduos vacinados, quanto da proteção indireta

proporcionada aos indivíduos não vacinados, decorrente da redução do número de susceptíveis na população (Roy & May, 1985; Johansson et al., 2011).

Para atingir este objetivo os PNIs, necessitam eleger, para cada imunógeno específico, critérios para definição de população(ões) alvo(s) para serem beneficiadas, os quais se baseiam, principalmente, nas características epidemiológicas da doença, ou seja, sua distribuição no espaço, no tempo e nas características das pessoas acometidas. Além disso, consideram-se também as particularidades dos imunógenos no que se referem à eficácia, efeitos adversos esperados, contra-indicações, via de administração, estabilidade do produto, número de doses, período de tempo entre administração e proteção dos indivíduos, dentre outros. Ademais, a disponibilidade de recursos financeiros, estrutura da rede de serviços de saúde, quantitativo do produto no mercado são outros fatores que determinam a(s) estratégia(s) a ser(em) adotada(s) (Hadler et al., 2008).

A epidemiologia é a disciplina que fornece os subsídios técnico-científicos para auxiliar a seleção da(s) população(ões) alvo(s). Por exemplo, as vacinas contra poliomielite e sarampo são administradas logo no primeiro ano de vida, na medida em que estas doenças atingem as crianças na primeira infância. Entretanto, quando se obtém elevadas coberturas vacinais nesta faixa etária muitas das vezes se observa mudanças epidemiológicas com deslocamento para outras faixas, indicando a necessidade de definir outros grupos populacionais de modo a reduzir, ou mesmo, impedir a circulação do vírus. Exemplo concreto desta situação foi a ocorrida na epidemia de sarampo de São Paulo, em 1997, quando esta doença atingiu os adultos jovens após quase dez anos de efetivo controle, devido à elevada cobertura vacinal contra esta doença em menores de cinco anos de idade. Este é um exemplo emblemático para a Saúde Pública, e indica a necessidade de monitoramento permanente da situação epidemiológica e das coberturas vacinais por faixa etária, no propósito de se lançar mão de métodos epidemiológicos na perspectiva de se construir modelos de predição.

Sendo a dinâmica de transmissão de um agente infeccioso influenciada por muitos fatores, torna-se difícil nos estudos considerar todas as variáveis envolvidas neste processo, mesmo quando se lança mão das novas e mais complexas ferramentas computacionais e estatísticas. Visando tornar factível o processo de decisão-ação em

saúde, em geral, se elege alguns fatores que consensualmente são considerados mais importantes na determinação da circulação do agente nas populações.

No caso específico do dengue, doença de transmissão vetorial, cujo agente etiológico tem quatro sorotipos antigenicamente distintos, e que atinge, especialmente, grandes centros urbanos, a complexidade deste processo de decisão-ação se torna bem maior. Ademais, no que se refere às características epidemiológicas do dengue no Brasil, observa-se que esta virose vem se expandindo no seu território, atingindo municípios de todos os portes populacionais. No entanto, os maiores contingentes populacionais acometidos pela doença residem nos centros urbanos de grande porte e com altas densidades de população humana (Siqueira Junior et al., 2005; Dias, 2006; Maciel et al., 2008; Banu et al., 2011). A estação de maior transmissão do vírus do dengue ocorre durante os meses de janeiro a maio, quando o clima é mais quente e úmido (Braga & Valle, 2007), contudo em algumas regiões deste país esta estação se estende até julho.

No que se refere ao sexo, alguns estudos apontam maiores incidências do dengue em mulheres do que em homens, entretanto não tem se observado diferença estatisticamente significativa para esta variável, na maioria dos estudos realizados no Brasil (Ribeiro et al., 2006; Cordeiro et al., 2007; Cunha et al., 2008). Da mesma forma, não existe diferença no risco de ser infectado pelo vírus do dengue entre raças (Teixeira, 2000). A resistência genética das populações negras e miscigenadas que vem sendo descrita, diz respeito apenas ao desenvolvimento de formas graves da doença (Halstead, 2006; Blanton et al., 2008).

Em acordo com o que foi descrito anteriormente sobre a epidemiologia do dengue no Brasil, na vigência de se dispor de vacina contra dengue para uso em populações, além dos indivíduos que sempre são prioridades para vacinação (imunodeprimidos e grupo ocupacional saúde), deve-se considerar também aqueles que são portadores de algumas co-morbidades específicas (diabetes, alergias, hipertensão, dentre outras), por apresentarem maior risco de desenvolverem formas graves desta doença (Figueiredo et al, 2010; Pang et al, 2013) e aqueles residentes em espaços urbanos. Ademais, o período de aplicação deverá ser definido em acordo com a estação de transmissão do agente, número de doses do imunógeno e tempo necessário para conferir proteção aos vacinados.

No Brasil, até 2006, o dengue predominou na faixa etária de 20 a 40 anos (Siqueira Junior et al., 2005; Teixeira et al., 2005; Halstead, 2006). Em 2007, súbita mudança neste padrão etário foi registrado, quando a doença passou a ser mais frequente em crianças. Naquele ano, 53,3% das hospitalizações por FHD registradas no país como um todo, foram em menores de 15 anos, sendo esta proporção ainda maior (63,2%) na região nordeste (Teixeira et al., 2008; 2009). Desde 2009, a incidência do dengue neste país vem ocorrendo com intensidade em todas as faixas etárias, mas apresenta padrões diferenciados em cada espaço urbano em particular (Cavalcanti et al., 2011; Teixeira 2012). Na medida em que a doença vem atingindo adultos e crianças com maior ou menor intensidade de forma diferente em cada cidade, a imunidade coletiva que se estabelece por cada grupo etário varia em cada espaço. Assim sendo, entende-se que este fator deve ser um dos mais considerados quando da definição de critérios de seleção de população(ões) alvo(s) a ser(em) beneficiada(s) no momento em que o Brasil dispuser de uma vacina contra o dengue.

Evidentemente, que o ideal seria vacinar a totalidade das populações, residentes nas cidades sob maior risco de circulação do vírus do dengue, e que não apresentem contra-indicação ao produto (Murphy & Whitehead 2011). Entretanto, inicialmente, não haverá produção suficiente do imunógeno para vacinar todas as áreas de maior risco de ocorrência de epidemias de dengue do Brasil (WHO, 2007a), visto que hoje este contingente está estimado em mais de 100 milhões de pessoas. Esta realidade concreta torna premente a necessidade de se estabelecer a faixa etária como um dos mais importantes critérios epidemiológicos capazes de imprimir efetividade às ações de vacinação.

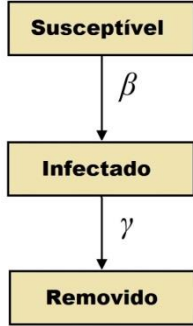
A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem recomendado a utilização de modelos matemáticos para avaliar o impacto dos programas de imunização e para elaboração de estratégias para introdução de vacinas em populações, de forma a maximizar este impacto (WHO-VMI, 2012). Modelo matemático é um sistema de equações que descreve como um dado processo (físico, biológico, social ou econômico) evolui no tempo, permitindo analisar situações que são difíceis de reproduzir na vida real (Nunes et al., 2013). O uso destes modelos no âmbito da Epidemiologia baseia-se em equações que descrevem a dinâmica das populações de susceptíveis e infectados a um

determinado agente etiológico, sendo possível estabelecer como as curvas da incidência da doença em questão são modificadas, a partir da variação dos parâmetros envolvidos no modelo, os quais são, por sua vez, estimados a partir de dados epidemiológicos (Zhang & Zhao, 2007; WHO-VMI, 2012).

A modelagem matemática aplicada às doenças infecciosas transmitidas por vetores originou-se com o estudo da transmissão da malária, realizado por Ronald Ross em 1916. Este cientista reconheceu que estas doenças são regidas por um sistema de equações, cujos termos não lineares acoplam as equações dos humanos e dos vetores (Ross, 1916). O caráter não-linear da dinâmica das doenças transmissíveis pode tornar a avaliação intuitiva da trajetória natural de uma epidemia e/ou da eficácia de uma intervenção de saúde praticamente impossível, sem a utilização de modelagem matemática (Luz et al., 2010). Com o advento dos computadores e os avanços na área de sistemas dinâmicos, na segunda metade do século XX, novo impulso foi dado a este campo de conhecimento, pois estas ferramentas permitiram obter soluções para equações diferenciais não-lineares, o que contribuiu para o enorme progresso na área de modelagem de sistemas dinâmicos, em particular de sistemas vivos (Brauer & Castillo-Chávez, 2001).

O modelo epidêmico Suscetível – Infectado – Removido (SIR) descrito por Kermack-McKendrick em 1927, tornou-se o paradigma da epidemiologia matemática por ser um dos primeiros a expressar um limiar para a existência de epidemias em doenças de transmissão direta. Segundo estes modelos, as doenças transmissíveis só ocorrem em populações em que a densidade de indivíduos susceptíveis esteja acima de um valor crítico (Massad et al., 2004). Este modelo divide a população total em três classes (Suscetível, Infectado e Removido), cujas densidades $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ na unidade de tempo t obedecem a um sistema de equações diferenciais não-lineares, que depende apenas das taxas médias de infecção (β) e de remoção (γ), sendo esta última representada pelo somatório das taxas de mortalidade e de cura da doença (**Figura 1**) (Kermack & McKendrick, 1927).

Figura 1. Modelo epidêmico Susceptível – Infectado – Removido, descrito por Kermack-Mc.Kendrick.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt}(t) = -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR}{dt}(t) = \gamma I(t) \end{cases}$$


Um dos primeiros modelos matemáticos para descrever a dinâmica de transmissão do dengue foi proposto por Newton e Reiter, em 1992 (Newton & Reiter, 1992). A partir daí, um grande número de modelos determinísticos foi desenvolvido para entender a dinâmica da infecção e avaliar a eficácia e/ou custo-efetividade das estratégias de controle desta doença (Pongsumpun et al., 2008; Robert et al., 2013). Tais modelos, em geral, são estabelecidos a partir de uma estrutura básica similar do tipo SIR (Susceptível – Infectado – Removido) para os humanos e do tipo SI (Susceptível – Infectado) para o *Ae. aegypti*, sendo que os termos não lineares associados à transmissão envolvem os humanos susceptíveis e vetores infectados, bem como os humanos infectados e vetores susceptíveis. Além disso, alguns modelos apresentam na sua estrutura a categoria de latentes ou expostos, que corresponde aos indivíduos e/ou vetores infectados, mas que ainda não são infecciosos, e termos associados ao controle do vetor (Johansson et al., 2011; Andraud et al., 2012).

Ademais, para obtenção de resultados mais próximos da realidade, alguns autores introduzem nos modelos aplicados à dengue, variáveis adicionais, representantes das heterogeneidades da população hospedeira, como por exemplo, a estrutura etária da população (Pongsumpun & Tang, 2003; Supriatna et al., 2008; Tasman et al. 2012) e a co-existência de diferentes sorotipos, que produzem imunidade temporária para outros sorotipos e imunidade permanente para o mesmo sorotipo (Esteva & Vargas, 2003; Adams et al., 2006). Embora a maioria destes modelos não inclua a vacinação na sua

formulação, eles fornecem a plataforma necessária para o desenvolvimento de novos modelos para avaliar o impacto da introdução da vacina contra o dengue em populações e para auxiliar na definição de critérios de seleção de população(ões) alvo(s) para ser(em) vacinadas contra esta doença.

O desenvolvimento de um modelo matemático envolve quatro etapas fundamentais: formulação do problema (seleção de características essenciais do fenômeno que se deseja prever); concepção do modelo (definição das variáveis dependentes e dos parâmetros, bem como as inter-relações entre elas, estabelecidas através do sistema de equações); análise do modelo (técnicas matemáticas baseadas na teoria das equações diferenciais) e validação do modelo (interpretação dos resultados obtidos) (Meerschaert, 2007).

Apesar da existência de uma grande variedade de modelos aplicados ao estudo do dengue, nenhum destes apresenta na sua formulação todos os elementos envolvidos na dinâmica de transmissão da doença, em razão da complexidade de sua determinação, que abrange uma variedade de fatores socioambientais e aqueles relacionados ao hospedeiro, ao vetor e ao agente etiológico (Banu et al., 2011; Racloz et al., 2012). Desta forma, para que seja possível obter informações relevantes, a partir de um modelo matemático que considere a introdução de imunobiológicos em populações, deve-se desenvolver um modelo suficientemente simples para que se possa obter grandezas passíveis de interpretação epidemiológica, mas suficientemente complexo de modo a considerar aspectos importantes da pergunta de investigação, sem torná-lo intratável matematicamente. No caso da vacina contra dengue torna-se premente levar em conta a heterogeneidade da população de hospedeiros com respeito à faixa etária.

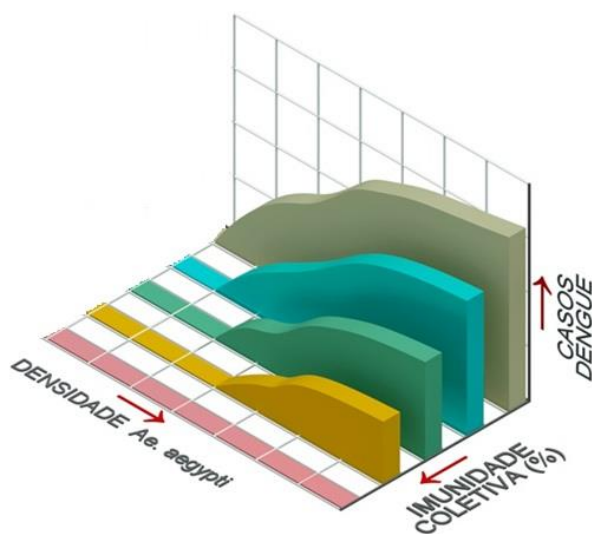
Existem duas formas de incluir a estrutura etária nos modelos de doenças infecciosas: a primeira consiste em dividir a população em classes etárias, por exemplo, classe criança e classe adulta e, a segunda considera a idade como variável contínua, o que leva a uma maior complexidade na técnica utilizada para construção do modelo (equações a derivadas espaciais) (Pongsumpun & Tang, 2003; Amaku et al., 2012). Dentre as diversas grandezas que podem ser obtidas através da modelagem destas doenças cita-se o R_0 (*The Basic Reproduction Number* - Número de Reprodutibilidade Basal), que corresponde ao número médio de infecções secundárias produzidas, quando um

indivíduo infectado é introduzido em uma população hospedeira completamente susceptível (Anderson & May, 1991).

O R_0 é um importante indicador de transmissibilidade das doenças: se for maior do que um, o número de casos aumenta e a epidemia pode vir a ocorrer na população e, se for menor do que um cada caso não será substituído e o processo epidêmico não se efetiva (Hethcote, 2000; Halstead, 2008; Luz et al., 2010; Feng et al., 2011). Quando as infecções ocorrem, a imunidade acumula e a transmissão é reduzida a um fator $1 - p$, em que p é a proporção da população com imunidade adquirida. A efetividade de uma vacina depende da cobertura que deve atingir proporção mínima da população (I_c) de forma a garantir $R_0 (1 - p) < 1$. Portanto, $I_c = 1 - 1/R_0$ (Johansson et al., 2011; Plans-Rubió, 2012).

O esquema teórico proposto por Reiter (1992) foi utilizado como plataforma para desenvolvimento deste trabalho. Este pesquisador mostrou que a redução no número de casos de dengue na população depende, em grande parte, do aumento da imunidade coletiva, uma vez que a transmissão do vírus pode ocorrer em situações em que as densidades de mosquito são muito baixas (**Figura 2**).

Figura 2. Densidade vetorial, imunidade coletiva e transmissão de dengue em um esquema teórico.



Reiter, 1992

Com base nestes fatores, foi construído um modelo teórico (**Figura 3**), voltado para explicar como se dará o estabelecimento de critérios para definição de populações prioritárias para vacinação contra o vírus do dengue em municípios brasileiros. Este diagrama está fortemente relacionado com o modelo matemático que será desenvolvido neste estudo, já que considera que a efetividade desta intervenção na eliminação ou erradicação da doença está intrinsecamente relacionada com a capacidade dos programas de vacinação em reduzir o R_0 a valores menores do que um, por meio da vacinação de uma proporção mínima da população, ou seja, a fração crítica de vacinação, para alcançar o limiar da imunidade coletiva e, conseqüentemente, reduzir a transmissão do dengue no país. Evidentemente, que as ações de controle do *Ae. aegypti*, já executadas em todo o território nacional deverão ter continuidade na medida em que a diminuição da densidade vetorial, através destas ações também auxiliam na redução do R_0 , que é diretamente proporcional a razão vetor/hospedeiro.

O Infestação Predial Média (IPM), que corresponde à quantidade de imóveis onde se encontram larvas de mosquito, será o indicador entomológico que se utilizará como *proxi* da densidade do *Ae. aegypti*, por ser disponível para todas as cidades. Portanto, o controle vetorial e a vacinação deverão ser combinados, especialmente durante os primeiros anos após a introdução do imunógeno, quando a cobertura vacinal poderá não ser suficiente para alcançar a imunidade coletiva necessária à redução da transmissão do dengue no Brasil.

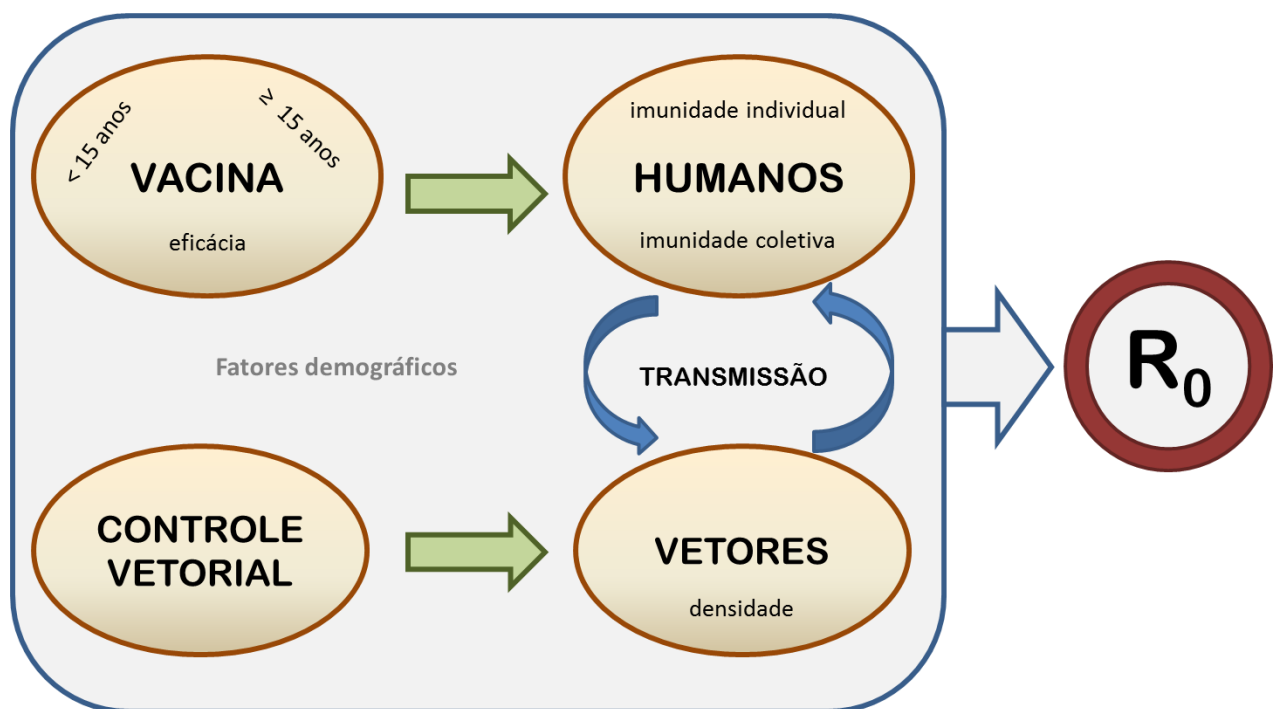
Os fatores demográficos serão considerados no modelo através da incorporação de parâmetros como as dinâmicas vitais (nascimentos, mortes e transições de faixa etária). A taxa de transmissão, que influencia na dinâmica de transmissão do dengue, está associada ao número médio de encontros entre humanos susceptíveis e mosquitos infectados por unidade de tempo, e vice versa (Hethcote, 2000).

Por ser considerada um fator importante na dinâmica de transmissão do dengue no Brasil, a estrutura etária da população (Pongsumpun & Tang, 2003) deverá ser utilizada no modelo para aumentar o seu realismo e auxiliar na obtenção de uma decisão mais fundamentada derivada do modelo (Supriatna et al., 2008; Tasman et al., 2012). De acordo com o modelo matemático a ser desenvolvido, poderemos comparar, com base no valor de R_0 , o impacto da vacina, sobre a imunidade coletiva, variando a taxa de

indivíduos vacinados acima e abaixo de 15 anos, bem como a eficácia do produto. Desta forma, poderemos indicar os cenários correspondentes a situações em que o R_0 atingirá valores abaixo da unidade. Ademais poderemos fazer um estudo da ação combinada, da vacina e do controle do vetor, sobre a imunidade coletiva.

5.1. Modelo Teórico

Figura 3. Modelo Teórico-conceitual



6. METODOLOGIA

Para atingir o objetivo geral deste estudo será necessário dar cumprimento a três etapas, descritas à seguir:

6.1. Etapa I - análise da evolução temporal do dengue em municípios brasileiros, de 2001 a 2011.

6.1.1. Desenho do estudo

Ecológico de agregados espacial e temporal, tendo municípios e ano calendário como unidades de análise.

6.1.2. Área de estudo

Brasil, país da América Latina responsável por aproximadamente 80% das notificações de dengue do continente americano (WHO, 2012b). O Brasil possui grande extensão geográfica, com área territorial equivalente a 8.515.692,272 km². Sua organização político administrativa compreende 27 Unidades Federadas e 5.565 municípios. Com aproximadamente 191 milhões de habitantes é o quinto país mais populoso do mundo, estando atrás apenas da China, Índia, Estados Unidos e Indonésia. As densidades demográficas das cinco grandes regiões que o compõe diferem bastante entre si. A região Norte, de menor densidade, possui somente 4,1 hab/km² enquanto a região Sudeste tem 86,9 hab/km². Esta é seguida da região Sul com 48,6 hab/km² e das regiões Nordeste e Centro-Oeste que possuem, respectivamente, 34,2 e 8,8 hab/km² (Brasil, 2010b).

Esse país já era urbano desde o final do século XX e, em 2010, aproximadamente 84,4% da sua população concentrava-se na zona urbana. As características urbanas que configuram suas principais cidades revelam um ambiente diversificado, com acentuadas desigualdades ambientais e sociais, conferindo assim particularidades inerentes a cada espaço geográfico, tornando-o um país bastante desigual em relação à sua geografia física, política e social (Brasil, 2010b). Esta diversidade cria condições que favorecem distribuição desigual da ocorrência das doenças no espaço e no tempo, inclusive o dengue visto que seu mosquito vetor, o *Ae. aegypti*, tem preferência por locais urbanizados, com grande concentração humana (San Pedro et al., 2009).

6.1.3. População e ano

O estudo abrangerá os residentes em municípios brasileiros, de 2001 a 2011. Serão selecionados para o estudo municípios de médio e grande porte populacional

(municípios com população acima de 100.000 habitantes), com incidência média do dengue superior ou igual a 500/100.000 habitantes, que sejam representantes das diferentes formas de expressão das epidemias de dengue, e que apresentem dados oriundos do Levantamento Rápido do Índice de Infestação pelo *Aedes aegypti* (LIRA) de no mínimo oito anos.

6.1.4. Fontes de dados

- Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN):

Casos notificados de dengue (exceto os descartados).

- Sistema Nacional de Febre Amarela e Dengue (SISFAD) da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS):

Índice de Infestação Predial pelo *Aedes aegypti* (IIP)

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE):

Informações sobre área e população (total e por faixa etária).

6.1.5. Variáveis

- Casos notificados de dengue;

- Município de residência do caso;

- Ano de ocorrência;

- Idade;

- Sexo;

- População (total e por faixa etária).

6.1.6. Indicadores

- Coeficiente de incidência de dengue;

- Infestação Predial Média (IPM) pelo *Ae. aegypti*.

6.1.7. Plano de Análise

Para verificar a existência de padrões de distribuição etária serão construídas curvas temporais (2001 a 2011) a partir dos coeficientes de incidência de FD, de acordo com grupos etários específicos para cada município selecionado.

Em cada curva, será assinalado o sorotipo que produziu a respectiva epidemia e o ano de sua introdução. Na análise da série temporal, além das flutuações dos indicadores, observados na inspeção visual de cada curva serão considerados o sorotipo predominante em cada ano, a sequência de introdução de cada sorotipo no município e a infestação predial média.

6.2. Etapa II – Desenvolvimento, análise e validação do modelo matemático, considerando a heterogeneidade da população de hospedeiro com respeito à faixa etária.

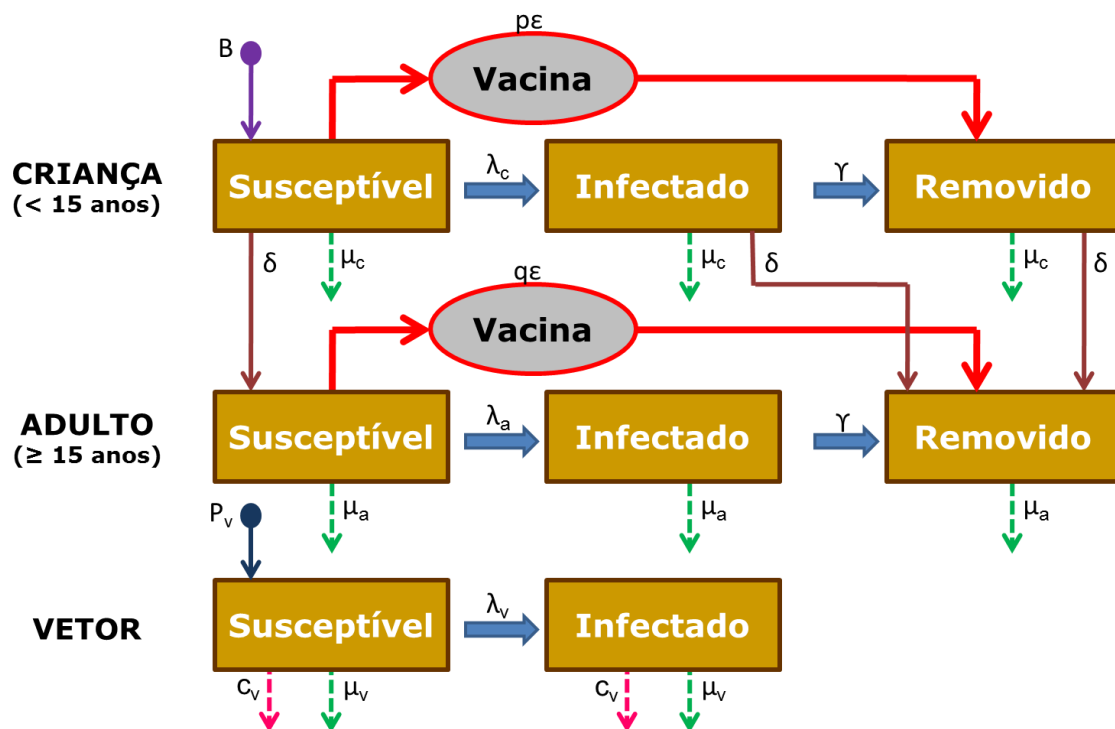
6.2.1. Formulação do modelo:

A formulação do modelo deste estudo será baseada nos modelos descritos por Supriatna et al. (2008) e Tasman et al. (2012), cujo diagrama de transmissão encontra-se na **Figura 4**. A população humana será dividida em duas classes: criança (menores do que quinze anos) e adulto (indivíduos com idades maiores ou iguais a quinze anos). Cada classe apresentará três subclasses: susceptível, infectado e removido. A população susceptível será composta pelos indivíduos saudáveis, mas que poderão adquirir a doença. O período de latência (fase exposta) não será utilizado no modelo, assim, os indivíduos susceptíveis não vacinados tornar-se-ão infectados e infectantes logo após o contato com o vetor infectado. Da mesma forma, o vetor susceptível tornar-se-á infectado e infectante logo após o contato com o humano infectado. A transição da subclasse susceptível para infectada dependerá da taxa de transmissão (número médio de encontros entre humanos susceptíveis e mosquitos infectados por unidade de tempo), da probabilidade de transmissão (probabilidade da picada promover a transmissão do vírus) bem como do número de indivíduos susceptíveis e infectados de cada espécie.

Considerar-se-ão removidos todos os indivíduos que apresentarem imunidade para o vírus do dengue, seja através da vacinação ou através da recuperação após a infecção.

A população do vetor será dividida em susceptível e infectada. A classe removida não será considerada no modelo, pois a fêmea do *Ae. aegypti* uma vez infectada permanece com o vírus por todo o estágio adulto, mesmo após fazer numerosos repastos sanguíneos (Halstead, 2008b).

Figura 4. Modelo de transmissão do dengue com heterogeneidade da população de hospedeiros.



A mortalidade por outras causas e a transição criança-adulto serão analisadas em todas as subclasses. Considerar-se-á a transição criança infectada para adulto removido, já que o período de viremia do dengue é curto, podendo persistir desde um a dois dias antes do aparecimento dos sintomas, até oito dias após o seu início (Kuno, 1995). Apesar dos anticorpos maternos afetarem o risco de contrair a doença durante os primeiros seis meses de vida (Murphy & Whitehead, 2011), todos os nascidos vivos serão

considerados susceptíveis aos quatro sorotipos do vírus do dengue, mas não serão vacinados no modelo. A transmissão vertical entre os vetores não será considerada no modelo, pois não tem papel relevante na transmissão do vírus para o humano (Esteve e Vargas, 1998).

O modelo, escrito como um sistema de equações diferenciais ordinárias encontra-se abaixo:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\bar{S}_c}{dt} &= B - p\varepsilon\bar{S}_c - \frac{\lambda_c\bar{S}_c\bar{I}_v}{N_H} - (\delta + \mu_c)\bar{S}_c \\
 \frac{d\bar{I}_c}{dt} &= \frac{\lambda_c\bar{S}_c\bar{I}_v}{N_H} - (\gamma + \mu_c)\bar{I}_c - \delta\bar{I}_c \\
 \frac{d\bar{R}_c}{dt} &= p\varepsilon\bar{S}_c + \gamma\bar{I}_c - (\delta + \mu_c)\bar{R}_c \\
 \frac{d\bar{S}_a}{dt} &= -q\varepsilon\bar{S}_a + \delta\bar{S}_c - \frac{\lambda_a\bar{S}_a\bar{I}_v}{N_H} - \mu_a\bar{S}_a \\
 \frac{d\bar{I}_a}{dt} &= \frac{\lambda_a\bar{S}_a\bar{I}_v}{N_H} - (\gamma + \mu_a)\bar{I}_a \\
 \frac{d\bar{R}_a}{dt} &= q\varepsilon\bar{S}_a + \delta\bar{R}_c + \gamma\bar{I}_a - \mu_a\bar{R}_a + \delta\bar{I}_c \\
 \frac{d\bar{S}_v}{dt} &= P_v - \lambda_v\bar{S}_v\frac{(\bar{I}_c + \bar{I}_a)}{N_H} - \mu_v\bar{S}_v - c_v\bar{S}_v \\
 \frac{d\bar{I}_v}{dt} &= \lambda_v\bar{S}_v\frac{(\bar{I}_c + \bar{I}_a)}{N_H} - \mu_v\bar{I}_v - c_v\bar{I}_v
 \end{aligned}
 \tag{I}$$

em que $\frac{dX}{dt}$ corresponde à variação instantânea da quantidade da classe populacional X.

Os parâmetros p e q serão as taxas de crianças e adultos que serão vacinados; ε representará a eficácia da vacina; B as taxas de nascimentos; μ_c , μ_a e μ_v serão as taxas de mortalidades das crianças, adultos e vetores; δ representará a transição da classe criança para a classe adulta; γ será a taxa de recuperação; P_v a taxa de recrutamento do vetor, que representará os mosquitos na fase aquática; c_v corresponderá ao controle do

vetor; λ_c , λ_a e λ_v , serão as taxas de contatos nas crianças, adultos e vetores. A determinação da taxa de transmissão para transmissão do dengue depende da probabilidade de contato entre uma fêmea do *Ae. aegypti* infectada e uma pessoa susceptível ou de um indivíduo na fase de viremia e um mosquito não infectado, bem como da probabilidade da picada promover a transmissão do vírus.

As variáveis dependentes \bar{S}_c , \bar{I}_c e \bar{R}_c representarão o número de crianças susceptíveis, infectadas e removidas, respectivamente. Similarmente, utilizar-se-á o subscrito *a* para a população adulta. N_c , N_a e N_H representarão a população de criança, de adulto e a população total, sendo que esta última será considerada como constante e será representada pelo somatório de N_c e N_a , logo $N_H = \bar{S}_c + \bar{I}_c + \bar{R}_c + \bar{S}_a + \bar{I}_a + \bar{R}_a$. Em outras palavras, somando as seis primeiras equações do sistema (I) tem-se:

$$\frac{dN_H}{dt} = \frac{dN_c}{dt} + \frac{dN_a}{dt} = B - \mu_c N_c - \mu_a N_a = 0; \text{ portanto } N_a = \frac{B - \mu_c N_H}{\mu_a - \mu_c}$$

Para o vetor susceptível e infectado utilizar-se-á \bar{S}_v e \bar{I}_v , respectivamente. A população do vetor também será considerada como constante, mesmo com as ações do programa de vetor executadas em nível nacional, uma vez que a população total de mosquitos tende rapidamente para a capacidade de suporte ambiental, que neste modelo

corresponde a $\frac{P_v}{\mu_v + c_v}$, de forma a ser possível assumir que $N_v = \bar{S}_v + \bar{I}_v$ ou, em outras

palavras, que $\bar{S}_v + \bar{I}_v = \frac{P_v}{\mu_v + c_v}$, pois a soma das duas últimas equações do sistema (I)

corresponde a: $\frac{dN_v}{dt} = P_v - (\mu_v + c_v) N_v = 0$.

Como as populações dos humanos e dos vetores serão consideradas constantes, trabalhar-se-á com as seguintes proporções:

$$S_c = \frac{\bar{S}_c}{N_c}, \quad I_c = \frac{\bar{I}_c}{N_c}, \quad R_c = \frac{\bar{R}_c}{N_c}, \quad S_a = \frac{\bar{S}_a}{N_a}, \quad I_a = \frac{\bar{I}_a}{N_a}, \quad R_a = \frac{\bar{R}_a}{N_a}, \quad S_v = \frac{\bar{S}_v}{P_v / (\mu_v + c_v)}, \quad t$$

Desta forma, $R_c = 1 - S_c - I_c$; $R_a = 1 - S_a - I_a$; e $S_v = 1 - I_v$. Logo, o sistema de equações poderá ser descrito como um sistema não linear equivalente, com $N_c = N_H - N_a$

$$\begin{aligned} \frac{dS_c}{dt} &= \frac{B}{N_c} - p\varepsilon S_c - \frac{\lambda_c S_c I_v P_v}{N_H(\mu_v + c_v)} - (\delta + \mu_c) S_c \\ \frac{dI_c}{dt} &= \frac{\lambda_c S_c I_v P_v}{N_H(\mu_v + c_v)} - (\gamma + \mu_c) I_c - \delta I \\ \frac{dS_a}{dt} &= -q\varepsilon S_a + \frac{\delta S_c N_c}{N_a} - \frac{\lambda_a S_a I_v P_v}{N_H(\mu_v + c_v)} - \mu_a S_a \\ \text{(II)} \quad \frac{dI_a}{dt} &= \frac{\lambda_a S_a I_v P_v}{N_H(\mu_v + c_v)} - (\gamma + \mu_a) I_a \\ \frac{dI_v}{dt} &= \frac{\lambda_v (1 - I_v)(I_c N_c + I_a N_a)}{N_H} - (\mu_v + c_v) I_v \end{aligned}$$

6.2.2. Análise e Validação do Modelo

A determinação dos parâmetros do modelo será baseada na literatura e nos dados dos sistemas nacionais de informações sobre dengue.

Serão realizadas simulações computacionais do modelo sem vacina, através do *software* MatLab, visando estabelecer séries temporais simuladas e quantidade de humanos removidos ao final das epidemias.

A validação do modelo dar-se-á a partir da comparação das séries temporais de incidências do dengue nos municípios selecionados com as incidências de dengue simuladas a partir do modelo.

Uma vez validado, serão realizadas simulações computacionais do modelo com vacina, através da variação da eficácia da vacina e da taxa de indivíduos (abaixo e acima/ou igual a 15 anos) vacinados no modelo, visando estabelecer séries temporais simuladas e quantidade de humanos removidos ao final das epidemias.

A magnitude do R_0 , por município selecionado, será estimada pela técnica de Van den Driessche (Pinho et al. 2010), a partir da força de infecção total estabelecida com base nos dados secundários na fase inicial de crescimento das epidemias e nos parâmetros do modelo a serem considerados.

6.3. Etapa III – Simulação do possível impacto do uso da vacina contra dengue em municípios selecionados.

O impacto do uso da vacina tetravalente contra dengue em municípios brasileiros com diferentes cenários epidemiológicos da doença será testado a partir da análise do R_0 , obtido através da variação da eficácia da vacina e da taxa de indivíduos (abaixo e 15 anos e acima/ou igual a 15 anos) vacinados no modelo. Desta forma, indicar-se-ão os cenários epidemiológicos correspondentes a situações em que o R_0 atingirá valores abaixo da unidade.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto será submetido ao Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA) e atenderá as orientações da Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS) que apresenta as diretrizes para pesquisas com seres humanos e que as define como “qualquer pesquisa que

individualmente ou coletivamente, envolva o ser humano de forma direta ou indireta em sua totalidade ou partes dele”.

Por se tratar de estudo de agregados espaciais e temporais realizados com dados secundários de acesso livre, não haverá contato com os sujeitos da pesquisa, dispensando, portanto, a utilização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados referentes aos sorotipos circulantes serão solicitados aos Laboratórios Centrais (LACENs), constituindo-se apenas das informações sumarizadas, sem identificação dos indivíduos. Assim, serão assegurados confidencialidade e sigilo de dados. Os mesmos serão utilizados apenas para os propósitos do estudo e seus resultados divulgados em revistas científicas, congressos e/ou seminários contendo apenas os quantitativos analisados, ou seja, sem qualquer possibilidade de permitir a identificação nominal dos sujeitos.

8. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Atividades	Ano / Trimestre															
	1º Ano				2º Ano				3º Ano				4º Ano			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Revisão bibliográfica / Estado da arte do tema	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Coleta dos dados											x					
Cálculo dos indicadores											x					
Construção das curvas temporais dos indicadores												x				
Análise de série temporal dos indicadores													x			
Formulação do modelo matemático											x	x				
Determinação dos parâmetros do modelo													x			
Análise e validação do modelo														x		
Cálculo do R_0														x		
Simulação do possível impacto da vacina em municípios selecionados														x		
Produto final (artigos científicos)													x	x	x	
Entrega da tese																x
Defesa da tese																x

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams B, Holmes EC, Zhang C, Mammen MP, Nimmannitya S, Kalayanaroj S et al. Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in Bangkok. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 (38): 14234-14239, 2006.

Almeida A.S., Medronho R.A., Valencia L.I.O. Análise espacial da dengue e o contexto socioeconômico no município do Rio de Janeiro, RJ. *Rev. Saúde Pública*, 43 (4): 666-673, 2009.

Amaku M, Coudeville L, Massad E. Designing a vaccination strategy against dengue. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 54 (supl.18): S18-21, 2012.

Amarasinghe A, Mahoney RT. Estimating potential demand and supply of dengue vaccine in Brazil. *Hum Vaccines*, 7 (7): 776-780, 2011.

Andraud M, Hens N, Marais C, Beutels P. Dynamic Epidemiological Models for Dengue Transmission: A Systematic Review of Structural Approaches. *PLoS ONE* 7(11): e49085, 2012.

Anderson RM & May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford. 1991.757p.

Araújo JM, Bello G, Romero H, Nogueira RM. Origin and evolution of dengue virus type 3 in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, 6 (9): e1784, 2012.

Balmaseda A, Hammond SN, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, Cuadra R, Rocha J, Pérez MA, Silva S, Rocha C, Harris E. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg.*, 74 (3):449-456, 2006.

Banu S, Hu W, Hurst C, Tong S. Dengue transmission in the Asia-Pacific region: impact of climate change and socio-environmental factors. *Trop. Med. Int. Health*, 16 (5): 598-607, 2011.

Barbosa IR, Araújo LF, Carlota FC, Araújo RA, Maciel IJ. Epidemiologia do dengue no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 21 (1): 149-157, 2012.

Bärnighausen T, Bloom DE, Cafiero ET, O'Brien JC. Valuing the broader benefits of dengue vaccination, with a preliminary application to Brazil. *Seminars in Immunology*, 25 (2): 104-113, 2013.

Barreto F.R., Teixeira M.G., Costa M.C.N., Carvalho M.S., Barreto M.L. Spread pattern of the first dengue epidemic in the city of Salvador, Brazil. *BMC Public Health*, 8 (51): 1-20, 2008.

Barreto M.L., Teixeira M.G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados*, 22 (64): 53-72, 2008.

- Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *The Lancet*, 377: 1877–1889, 2011.
- Beatty M, Boni MF, Brown S, Buathong R, Burke D, et al. Assessing the potential of a candidate dengue vaccine with mathematical modeling. *PLoS Negl Trop Dis*, 6 (3): e1450, 2012.
- Bhatt, S., Gething, P.W., Brady, O.J., Messina, J.P., Farlow, A.W., Moyes, C.L., Drake, J.M., Brownstein, J.S., Hoen, A.G., Sankoh, O., Myers, M.F., George, D.B., Jaenisch, T., Wint, G.R., Simmons, C.P., Scott, T.W., Farrar, J.J., Hay, S.I., 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496 (7446): 504–507, 2013.
- Bhamarapavati N, Yoksan S, Chayanitayothin T, Angsubphakorn S, Bunyaratvej A. (1987). Immunization with a live attenuated dengue-2 virus candidate vaccine (16681-PDK53): clinical, immunological and biological response in adult volunteers. *Bulletin of the World Health Organization*. 65 (2):189-95.
- Bhamarapavati N, Yoksan S. (1989). Study of bivalent dengue vaccine in volunteers. *Lancet*. 13; 1 (8646): 1077.
- Bhamarapavati N, Sutee Y. Live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2000 May 26;18 Suppl 2:44-7
- Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PR, Reis EA, Goddard KA, Nunes MR, Rodrigues SG, Vasconcelos PF, Castro JM, Reis MG, Barreto ML, Teixeira MG. Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 16(6): 762–765, 2008.
- Boccia TMQR, Burattini MN, Coutinho FAB, Massad AE. Will people change their vector-control practices in the presence of an imperfect dengue vaccine? *Epidemiol Infect.*, 5: 1-9, 2013.
- Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 16 (2): 113–118, 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue. Informe epidemiológico da dengue. Semanas de 1 a 30 de 2009. Brasília, 2009a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Isolamento do sorotipo DENV 4 em Roraima/Brasil. Nota técnica 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nt_denv_5_revisada_23_08_2010.pdf>. Acesso em: 10 jan 2012.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. 2010b. Acesso em: 20 out. 2012.

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Balanço Dengue. Informes Técnicos. 2011;1:1-12. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1525>. Acesso em: 17 out 2012.
- Brauer F, Castillo-Chávez C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. New York: Springer-Verlag, 2001. 417p.
- Brisson M., Edmunds W.J. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med. Decis Making*, 23: 76-82, 2003.
- Camara F.P., Theophilo R.L.G., Santos G.T., Pereira S.R.F.G., Câmara D.C., Matos R.R.C. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40 (2): 192-196, 2007.
- Campos R.M., Veiga C.S., Meneses M.D., de Souza L.M., Fernandes C.A., Malirat V., Albuquerque J.P., Tanuri A., Schmidt-Chanasit J., Ferreira D.F. Emergence of Dengue virus 4 genotypes II b and I in the city of Rio de Janeiro. *J. Clin. Virol.*, 56 (1): 86-88, 2013.
- Capeding R.Z., Luna I.A., Bornasang E., Lupisan S., Lang J. et al. Live-attenuated, tetravalent dengue vaccine in children, adolescents and adults in a dengue endemic country: Randomized controlled phase I trial in the Philippines. *Vaccine*, 29: 3863-3872, 2011.
- Cavalcanti L.P., Vilar D., Souza Santos R., Teixeira M.G. Change in age pattern of persons with dengue, northeastern Brazil. *Emerging Infectious Disease*, 17 (1): 132-134, 2011.
- Chao DL, Halstead SB, Halloran ME, Longini IM Jr. Controlling dengue with vaccines in Thailand. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6 (10): e1876, 2012.
- Clements D.E., Collier B.A.G., Lieberman M.M., Ogata S., Wang G., Harada K.E., Putnak J.R., Ivy J.M., McDonnell M., Bignami G.S., Peters I.D., Leung J., Weeks-Levy C., Nakano E.T., Humphreys T. Development of a recombinant tetravalent dengue virus vaccine: Immunogenicity and efficacy studies in mice and monkeys. *Vaccine* 28 (15): 2705-2715, 2010.
- Collier BA, Clements DE. Dengue vaccines: progress and challenges. *Current Opinion in Immunology*, 23 (3): 391-398, 2011.
- Cordeiro M.T., Schatzmayr H.G., Nogueira R.M.R., Oliveira V.F., Melo W.T., Carvalho E.F. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995-2006. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40 (6): 605-6011, 2007.
- Costa JV, Donalisio MR, Silveira LV. Spatial distribution of dengue incidence and socio-environmental conditions in Campinas, São Paulo State, Brazil, 2007. *Cad Saude Publica*, 29 (8):1522-32, 2013.

Cunha M.C.M, Caiaffa W.T., Oliveira C.L., Kroon E.G., Pessanha J.E.M., Lima J.A., Proietti F.A. Fatores associados à infecção pelo vírus do dengue no município de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil: características individuais e diferenças intra-urbanas. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 17 (3): 217-230, 2008.

Dharakul T, Kurane I, Bhamarapavati N, Yoksan S, Vaughn DW, Hoke CH, Ennis FA. (1994). Dengue virus-specific memory T cell responses in human volunteers receiving a live attenuated dengue virus type 2 candidate vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 170, 27-33.

Dias J.P. Avaliação da efetividade do programa de erradicação do *Aedes aegypti*. Brasil, 1996-2002 [Tese Doutorado]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2006.

Douglas DL, DeRoeck DA, Mahoney RT, Wichmann O. Will Dengue Vaccines Be Used in the Public Sector and if so, How? Findings from an 8-country Survey of

Policymakers and Opinion Leaders. *Plos Neglected Tropical Disease*, 7 (3): 1-9, 2013.

DVI. Dengue Vaccine Initiative. Report of the Americas Dengue Prevention Board meeting: points for consideration for first introductions of dengue vaccines, Bucaramanga, Colombia, 2012. Disponível em: <http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/AmDPB_July2012_PointsforConsideration.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2013.

Edelman R, Wasserman SS, Bodison SA, et al. Phase I trial of 16 formulations of a tetravalent live-attenuated dengue vaccine. *Am J Trop Med Hyg*, 2003; 69:48–60.

Esteva L, Vargas C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical Biosciences* 150: 131-151, 1998.

Esteva L, Vargas C. Coexistence of different serotypes of dengue virus. *J Math Biol.* 46 (1): 31-47, 2003.

Feng Z, Towers S, Yang Y. Modeling the Effects of Vaccination and Treatment on Pandemic Influenza. *The AAPS Journal*, 13 (3): 427-437, 2011.

Figueiredo M.A.A., Rodrigues L.C., Barreto M.L., Lima J.W.O., Costa M.C.N., Morato V., Blanton R., Vasconcelos P.F.C., Nunes M.R.T., Teixeira M.G. Allergies and diabetes a risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *Plos Neglected Tropical Disease*, 4 (6): 1-6, 2010.

Gamal ZA. Effectiveness of *Gambusia holbrooki* fish in domestic water containers and controlling *Aedes aegypti* larvae (Linnaeus, 1762) in southwest Saudi Arabia (Jeddah). *J Egypt Soc Parasitol.*, 42 (1): 1-10, 2012.

Grassler NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat. Rev. Micro*, 6 (6): 477-87, 2008.

Gubler DJ, Kuno G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. London: Library of Congress. 478p. 2004.

- Guy B, Guirakhoo F, Barban V, Higgs S, Monath TP, et al. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses. *Vaccine*. 28 (3): 632–49, 2010.
- Hadler SC, Dietz V, Okwo-Bele JM, Cutts FT. Immunization in developing countries. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Elsevier: British Library, 5 ed, 1725p, 2008.
- Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russell K, Sun W, Kanasa-Thanan N, Hayes CG, Watts DM. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg.*, 65 (3):180–183, 2001.
- Halstead S.B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Rev. Panam. Salud Publica*, 20 (6): 407-415, 2006.
- Halstead S.B. Dengue. *The Lancet*. 370: 1644–1652, 2007.
- Halstead S.B. Dengue Virus-Mosquito Interactions. *Annual Review of Entomology*, 53: 273-291, 2008.
- Halstead SB. *Dengue*. London: Imperial College Press. 484p. 2008b.
- Halstead SB. *Dengue*. London: Imperial College Press. vol 5. 2009.
- Hethcote HW. The Mathematics of Infectious Diseases. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 42 (4): 599–653, 2000.
- Hino P., Santos C.C., Santos M.O., Cunha T.N., Santos C.B. Evolução temporal da dengue no município de Ribeirão Preto. *Ciênc. Saúde Coletiva*, 15 (1): 233-238, 2010.
- Hombach J. Guidelines for clinical trials of dengue vaccine in endemic areas. *J Clin Virol*, 46: S7–9, 2009.
- Honório N.A., Nogueira R.M., Codeço C.T., Carvalho M.S., Cruz O.G., Magalhães M.de A., de Araújo J.M., de Araújo E.S., Gomes M.Q., Pinheiro L.S, da Silva Pinel C., Lourenço-de-Oliveira R. Spatial Evaluation and Modeling of Dengue Seroprevalence and Vector Density in Rio de Janeiro, Brazil. *Plos Neglected Tropical Disease*, 3 (11): 1-11, 2009.
- Horstick O, Runge-Ranzinger S, Nathan MB, Kroeger A. Dengue vector-control services: How do they work? A systematic literature review and country case studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 104: 379–86, 2010.
- Huang CY, Butrapet S, Tsuchiya KR, Bhamarapavati N, Gubler DJ, Kinney RM. Dengue 2 PDK-53 virus as a chimeric carrier for tetravalent dengue vaccine development. *J. Virol*. 77 (21): 11436–11447, 2003.
- Huang CY-H, Kinney RM, Livengood JA, Bolling B, Arguello JJ, et al. Genetic and Phenotypic Characterization of Manufacturing Seeds for a Tetravalent Dengue Vaccine (DENVax). *PLoS Negl Trop Dis*, 7(5): e2243, 2013.

Johansson MA, Hombach J, Cummings DA. Models of the impact of dengue vaccines: a review of current research and potential approaches. *Vaccine* 29 (35): 5860–5868, 2011.

Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. A.*, 115 (772): 700-721, 1927.

Kitchener S, Nissen M, Nasveld P, et al. Immunogenicity and safety of two live-attenuated tetravalent dengue vaccine formulations in healthy Australian adults. *Vaccine* 2006, 24:1238–41.

Kyle J.L, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annu. Rev. Microbiol.* 62: 71–92, 2008.

Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health*, 67 (4): 375–380, 1989.

Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev*, 17 (2): 321-335, 1995.

Lam SK, Burke D, Capeding MR, Chong CK, Coudeville L, Farrar J, et al. Preparing for introduction of a dengue vaccine: recommendations from the 1st Dengue v2V Asia-Pacific Meeting. *Vaccine*, 29 (51): 9417-9422, 2011.

Lam SK. Challenges in reducing dengue burden; diagnostics, control measures and vaccines. , 12 (9): 995-1010, 2013.

Lanata C.F., Andrade T., Gil A.I., Terrones C., Valladolid O., Zambrano B., Saville M., Crevat D. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2-11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru. *Vaccine*, 30 (41): 5935-5941, 2012.

Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S, Shek LP, Chong CY, Leong HN, Low CY, Oh ML, Bouckennooghe A, Wartel TA, Crevat D. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2-45 y: phase II randomized controlled trial in Singapore. *Hum Vaccin Immunother* , 8(9): 1259-71, 2012.

Luz PM, Struchiner CJ, Galvani AP. Modeling Transmission Dynamics and Control of Vector-Borne Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 4 (10): e761, 2010.

Maciel I.J., Siqueira Junior, J.B., Martelli C.M.T. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. *Revista de Patologia Tropical*, 37 (2): 111-130, 2008.

Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J*, 80: 588–601, 2004.

Malhão TA, Resende CM, Gamerman D, Medronho Rde A. Um modelo bayesiano para investigação de sobremortalidade durante epidemia de dengue na Região Metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil, 2007-2008. *Cad Saude Publica*, 29 (10): 2057-70, 2013.

- Massad E, Menezes RX, Silveira PSP, Orlega NRS. Métodos Quantitativos em Medicina. São Paulo: Manole, 2004. 561p.
- Mbah MLN, Durham DP, Medlock J, Galvani AP. Country and age-specific optimal allocation of dengue vaccines. *Journal of Theoretical Biology*, 342 (7): 15-22, 2014.
- McArthur MA, Sztein MB, Edelman R. Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current Candidates. *Expert Rev. Vaccines*, 12(8): 933-953, 2013.
- Meerschaert MM. *Mathematical Modeling*. Oxford: Elsevier. 3 ed. 335p. 2007.
- Melo P.R.S., Reis E.A.G., Ciuffo I.A., Góes M., Blanton R.E., Reis M.G. The dynamics of dengue virus serotype 3 introduction and dispersion in the State of Bahia, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 102 (8): 905-912, 2007.
- Mendez A, Gonzalez G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience. *Biomedica*, 23 (2):180–193, 2003.
- Meulen J, Grau M, Lenz O, Emmerich P, Schmitz H, Oh F, et al. Isolation and partial characterization of dengue virus type 2 and 4 strains from dengue fever and dengue haemorrhagic fever patients from Mindanao, Republic of Philippines. *Trop Med Int Health*, 5: 325–9, 2000.
- Mondini A., Chiaravalloti Neto F., Sanches M.G., Lopes J.C.C. Análise espacial da transmissão de dengue em cidade de porte médio do interior paulista. *Rev. Saúde Pública*, 39 (3): 444-451, 2005.
- Murphy BR, Whitehead SS. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine. *Annu Rev Immunol.*, 29: 587-619, 2011.
- Newton EAC, Reiter P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of Ultra-Low Volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 47 (6): 709-720, 1992.
- Nogueira RMR, Miagostovich MP, Lampe E, Schatzmayr HG. Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 85 (2): 253, 1990.
- Nogueira RMR, Miagostovich MP, Schatzmayr HG, dos Santos FB, de Araujo ES, de Filippis AM, et al. Dengue in the state of Rio de Janeiro, Brazil 1986-1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 94 (3): 297-304, 1999.
- Nogueira RMR, Miagostovich MP, Filippis AMB, Pereira MAS, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 96 (7): 925–926, 2001.
- Nogueira RM, Schatzmayr HG, de Filippis AM, dos Santos FB, da Cunha RV, Coelho JO, de Souza LJ, Guimarães FR, de Araújo ES, De Simone TS, Baran M, Teixeira G Jr, Miagostovich MP. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis* 11 (9): 1376–1381, 2005.

- Nogueira RM, de Araujo JM, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. *Rev Panam Salud Publica* 22 (5): 358–363, 2007.
- Nogueira RMR, Eppinghaus AL. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 106 (3): 255-6, 2011.
- Nunes JK, Cárdenas V, Loucq C, Maire N, Smith T, Shaffer C, Måseide K, Brooks A. Modeling the public health impact of malaria vaccines for developers and policymakers. *BMC Infect Dis*. 13(1): 295, 2013.
- Osanaí C.H., Travassos da Rosa A.P., Tang A.T., Amaral R.S., Passos A.D., Tauil P.L. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 25 (1): 53-4, 1983.
- Osorio JE, Huang CY, Kinney RM, Stinchcomb DT. Development of denvax: A chimeric dengue-2 pdk-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever. *Vaccine*, 29 (42): 7251–60, 2011.
- Osorio JE, Brewoo JN, Silengo SJ, Arguello J, Moldovan IR, Tary-Lehmann M, Powell TD, Livengood JA, Kinney RM, Huang CYH, Stinchcomb DT. Efficacy of a Tetravalent Chimeric Dengue Vaccine (DENVax) in *Cynomolgus* Macaques. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84(6), 2011a, pp. 978–987.
- Osorio JE, Huang CY, Kinney RM, Stinchcomb DT. Development of DENVax: a chimeric dengue-2 PDK-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever. *Vaccine*. 2011b;29(42):7251–7260. (em Simmons 2013)
- Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, et al. (2012) Diabetes with Hypertension as Risk Factors for Adult Dengue Hemorrhagic Fever in a Predominantly Dengue Serotype 2 Epidemic: A Case Control Study. *PLoS Negl Trop Dis* 6(5): e1641.
- Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nature Reviews Microbiology* , S30-S37, 2010.
- Pimenta Jr FG. Instrumento para avaliar a implantação do Programa Nacional de Controle do Dengue no âmbito municipal, Dissertação de Mestrado Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ, 2005. In: Câmara F.P., Theophilo R.L.G., Santos G.T., Pereira S.R.F.G., Câmara D.C., Matos R.R.C. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40 (2): 192-196, 2007.
- Pinho ST, Ferreira CP, Esteva L, Barreto FR, Morato e Silva VC, Teixeira MG. Modelling the dynamics of dengue real epidemics, 28: 5679-93, 2010.
- Plans-Rubió. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 8 (2): 184-188, 2012.
- Pongsumpun P, Tang IM. Transmission of dengue hemorrhagic fever in an age structured population. *Math Comput Modelling*, 37: 949–961, 2003.

- Pongsumpun P, Garcia Lopez D, Favier C, Torres L, Llosa J, Dubois MA. Dynamics of dengue epidemics in urban contexts. *Trop Med Int Health*, 13 (9): 1180-7, 2008.
- Poo JL, Galán Herrera JF, Forrat R, Zambrano B, Lang J, Dayan G. Live-attenuated tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve children, adolescents and adults in Mexico city: randomized controlled phase 1 trial of safety and immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J*, 30: e9–17, 2011.
- Racloz V, Ramsey R, Tong S, Hu W. Surveillance of dengue fever virus: a review of epidemiological models and early warning systems. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 6 (5): e1648, 2012.
- Reiter P. Status of current *Aedes aegypti* control methodologies. IN: Halstead SB, Gomez-Dantas H. *Dengue: a Worldwide problem, a common strategy*. 1^a ed. 1992. 329p.
- Ribeiro A.F., Marques G.R.A.M., Voltolini J.C., Condino M.L.F. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. *Rev. Saúde Pública*, 40 (4): 671-676, 2006.
- Robert Putnak J, Coller BA, Voss G et al. An evaluation of dengue type-2 inactivated, recombinant subunit, and live-attenuated vaccine candidates in the rhesus macaque model. *Vaccine* 23(35): 4442–4452, 2005.
- Robert MA, Okamoto K, Lloyd AL, Gould F. A reduce and replace strategy for suppressing vector-borne diseases: insights from a deterministic model. *PLoS One*, 8 (9): e73233, 2013.
- Rocco IM, Silveira VR, Maeda AY, Silva SJS, Spenassatto C, Bisordi I, Suzuki A. First isolation of dengue 4 in the state of São Paulo, Brazil, 2011. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 54 (1): 49-51, 2012.
- Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza WV, Marques ET, Cummings DA. From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 5(1): e935, 2011.
- Ross R. An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry - Part I. *Proc R Soc Lond, A* 92: 204–230, 1916.
- Roy A.M., May R.M. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature*, 318: 323-329, 1985.
- Sabchareon A., Wallace D., Sirivichayakul C., Limkittikul K., Chanthavanich P., Suvannadabla S. et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomized, controlled phase 2b trial. *The Lancet*, 380 (9853): 1559-1567, 2012.
- San Pedro A., Souza-Santos R., Saborza P.C., Oliveira R.M. Condições particulares de produção e reprodução da dengue em nível local: estudo de Itaipu, Região Oceânica de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 25 (9): 1937-1946, 2009.

Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Travassos Da Rosa APA. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 81: 245–246, 1986.

Schmitz J, Roehrig J, Barrett A, Hombach J. Next generation dengue vaccines: a review of candidates in preclinical development. *Vaccine*, 29: 7276–7284, 2011.

Simasathien S, Thomas SJ, Watanaveeradej V, Nisalak A, Barberousse C, Innis BL, Sun W, Putnak JR, Eckels KH, Hutagalung Y, Gibbons RV, Zhang C, De La Barrera R, Jarman RG, Chawachalasai W, Mammen MP Jr. Safety and immunogenicity of a tetravalent live-attenuated dengue vaccine in flavivirus naive children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 78(3): 426–433, 2008.

Simmons C.P., Farrar J.J., Nguyen V.V., Wills B. Dengue. *N. Engl. J. Med.*, 366 (15): 1423–1432, 2012.

Siqueira-Junior J.B., Martelli C.T., Coelho G.E., Simplicio A.C.R., Hatch D.L. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil 1981–2002. *Emerging Infectious Disease*, 11(1): 48–53, 2005.

Sun W, Nisalak A, Gettayacamin M, Eckels KH, Putnak JR, Vaughn DW, Innis BL, Thomas SJ, Endy TP. Protection of Rhesus Monkeys against Dengue Virus Challenge after Tetravalent Live Attenuated Dengue Virus Vaccination. *JID*, 2006;193: 1658–1665.

Sun W, Cunningham D, Wasserman SS, Perry J, Putnak JR, Eckels KH, Vaughn DW, Thomas SJ, Kanesa-Thanan N, Innis BL, Edelman R. Phase 2 clinical trial of three formulations of tetravalent live-attenuated dengue vaccine in flavivirus-naïve adults. *Hum Vaccin.* 5 (1):33–40, 2009.

Supriatna AK, Soewono E, Van Gils SA. A two-age-classes dengue transmission model. *Mathematical Biosciences*, 216: 114–121, 2008.

Tapia-Conyer R, Méndez-Galvana JF, Gallardo-Rincona H. The growing burden of dengue in Latin America. *Journal of Clinical Virology*, 46 (S2): S3–S6, 2009.

Tapia-Conyer R, Betancourt-Cravioto M, Méndez-Galvan J. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. *Paediatr Int Child Health*, 32 suplemento 1: 14–17, 2012.

Tasman H, Supriatna AK, Nuraini N, Soewono E. A Dengue Vaccination Model for Immigrants in a Two-Age-Class Population. *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, 2012: 1–15, 2012.

Teixeira M.G., Barreto M.L., Guerra Z. Epidemiologia e medidas de prevenao do dengue. *Informe Epidemiologico do SUS*, 8: 5–33, 1999.

Teixeira MG. Dengue: circulaao viral e medidas de controle. Tese (Doutorado). Instituto de Saude Coletiva. Universidade Federal da Bahia. 2000.

Teixeira M.G., Costa M.C.N., Barreto M.L., Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad. Saúde Pública*, 21 (15): 1307-1315, 2005.

Teixeira M.G., Costa M.C.N., Coelho G., Barreto M.L. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerging Infectious Disease* 14 (10): 1663, 2008.

Teixeira M.G., Costa M.C.N., Barreto F., Barreto M.L. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 25 (suplemento): 7-18, 2009.

Teixeira MG, Morato V, Barreto FR, Mendes CM, Barreto ML, Costa MD. Risk factors for the incidence of dengue virus infection in preschool children. *Trop Med Int Health*, 17 (11): 1391-1395, 2012a.

Teixeira M.G. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 54 (suppl. 18): S1-S4, 2012.

Thomas SJ, Endy TP. Critical issues in dengue vaccine development. *Curr Opin Infect Dis.*, 24 (5): 442-50, 2011.

Torres J.E., Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad. Saúde Pública*, 23 (suplmem. 1): S23-S31, 2007.

Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Endy TP, Raengsakulrach B, Rothman AL, Ennis FA, Nisalak A. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis*, 181 (1): 2-9, 2000.

Watanaveeradej V, Simasathien S, Nisalak A, Endy TP, Jarman RG, Innis BL, Thomas SJ, Gibbons RV, Hengprasert S, Samakoses R, Kerdpanich A, Vaughn DW, Putnak JR, Eckels KH, Barrera Rde L, Mammen MP Jr. Safety and immunogenicity of a tetravalent live-attenuated dengue vaccine in flavivirus-naive infants. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 85 (2): 341-351, 2011.

Wearing HJ, Rohani P, Keeling MJ. Appropriate models for the management of infectious diseases. *PLoS Med.*, 2 (7): 621-627, 2005.

WHO. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever; diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. Geneva, 1997. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>>. Acesso em 12 set 2013.

WHO. World Health Organization. Report of the Scientific Working Group meeting on dengue (2007a). Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/swgreport-dengue>>. Acesso em: 10 jul 2013.

WHO. World Health Organization. Scientific Working Group Report on Dengue (2007). Disponível em: <http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/swg-report-dengue/pdf/swg_dengue_2.pdf>. Acesso em: 18 jan 2013.

WHO. World Health Organization. Dengue and dengue severe. Fact sheet n° 117. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>>. Acesso em: 23 out. 2012a.

WHO. World Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Fact sheet n° 217. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>>. Acesso em: 30 ago. 2012b.

WHO. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper. 2012c. Recommendations. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_pneumococcal_April_2012_summary.pdf>. Acesso em: 30 ago 2012.

WHO-VMI. World Health Organization - Dengue Vaccine Modeling Group. Beatty M, Boni MF, Brown S, Buathong R, Burke D, Coudeville L, Cummings DA, Edelman R, Farrar J, Focks DA, Gomes MG, Guignard A, Halstead S, Hombach J, Knerer G, Koelle K, Lam FC, Lang J, Longini I, Medlock J, Namgyal P, Powell M, Recker M, Rohani P, Standaert B, Struchiner C, Teysou R, Wearing H. PLoS Negl Trop Dis., 6 (3): e1450, 2012.

Yoksan S, Bhamarapavati N, Halstead SB. (1986). Dengue virus vaccine development: study on biological markers of uncloned dengue 1-4 viruses serially passaged in primary kidney cells. Arbovirus Research in Australia. Proceedings of the Fourth Symposium, 1986. 35-38.

Zhang F, Zhao X. A periodic epidemic model in a patchy environment. J. Math. Anal. Appl., 325, 496-516, 2007.

Zorlu G, Fleck F. Dengue vaccine roll-out: getting ahead of the game. Bull World Health Organ, 89 (7): 476-477, 2011.