

MODELAGEM DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS

Cláudia Torres Codeço^{1,*} & *Flávio Codeço Coelho*²

¹ Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil - 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 21045-900.

² Escola de Matemática Aplicada, Fundação Getúlio Vargas, Praia de Botafogo, 190, 2º andar, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 22250-900.

E-mails: codeco@fiocruz.br, fc Coelho@fgv.br

RESUMO

Há mais de um século, modelos matemáticos contribuem para o entendimento da dinâmica das doenças transmissíveis e seu controle. A aplicação do pensamento mecanicista na biologia foi uma extensão da visão positivista que dominava o pensamento científico do fim do século XIX. Este artigo descreve a emergência da modelagem matemática no estudo da dinâmica de doenças transmissíveis, como um método formal de argumentação e dedução lógica, os conceitos gerados a partir desta metodologia, em especial o limiar de suscetíveis e o número reprodutivo. Por fim, são apresentados desafios modernos que decorrem da aplicação da modelagem matemática no contexto mais aplicado de resolução de problemas de saúde pública.

Palavras-chave: Modelagem matemática; doenças transmissíveis; influenza.

ABSTRACT

MODELING OF INFECTIOUS DISEASES. For more than a century, mathematical modeling has been applied to the theoretical understanding and control of infectious diseases. Application of the mechanistic reasoning in biology emerged from positivist philosophy that dominated science by the end of the XIX century. The emergence of mathematical modeling as a formal approach to the study of transmissible diseases is described in the manuscript, together with its main concepts, such as the susceptible threshold and the reproductive number. We conclude this review presenting some of the major challenges posed by the application of mathematical models in more practical problems in Public Health.

Keywords: Mathematical modeling; transmissible diseases; influenza.

RESUMEN

MODELADO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS. Por más de un siglo, el modelado matemático ha sido aplicado al entendimiento teórico y al control de las enfermedades infecciosas. La utilización del pensamiento mecanicista en biología emergió de la filosofía positivista que dominó la ciencia hacia finales del ciclo XIX. Este artículo describe la aparición del modelado matemático como una aproximación formal en el estudio de las enfermedades de transmisión, conjuntamente con sus principales conceptos, tales como el umbral de susceptibilidad y el número reproductivo. Finalmente, se presentan algunos de los desafíos principales derivados del uso de modelos matemáticos para resolver problemas en la salud pública.

Palabras claves: Modelado matemático; enfermedades de transmisión; influenza.

INTRODUÇÃO

Há mais de um século, modelos matemáticos contribuem para a compreensão da dinâmica das doenças transmissíveis e seu controle. Tendo sido inicialmente empregados de forma tímida e

contestada, atualmente são tão conspícuos que se torna difícil navegar na literatura da área sem um conhecimento básico desta linguagem.

O início do século XX foi uma época propícia para a articulação entre a linguagem matemática, o pensamento populacional característico da

ecologia, e os problemas epidemiológicos. Os últimos abundavam e demandavam dos ingleses colonizadores, especialmente, soluções criativas para vencer os desafios da malária, febre amarela, cólera e outras doenças infecciosas que ameaçavam a ocupação e utilização de suas colônias por todo o globo, assim como a sobrevivência das suas cidades inchadas e poluídas na época da revolução industrial. Talvez por isso, os mais antigos e melhores registros de doenças sejam de origem inglesa, como as séries de mortalidade por cólera na Índia, sarampo, coqueluche e febre escarlate na Inglaterra (Bonanni 1999, Duncan *et al.* 2000). Para atender à demanda por soluções, havia o pensamento mecanicista positivista da época que embasava o raciocínio dedutivo da física e química de forma tão bem sucedida (levando ao próprio sucesso da revolução industrial), que se expressava pelo uso de modelos dinâmicos e sua representação matemática utilizando o cálculo Newtoniano (Kingsland 1995).

A aplicação do pensamento mecanicista na biologia foi uma extensão da visão legaliforme que dominava o pensamento da época, o qual buscava, e encontrava, ‘leis da natureza’, tais como a lei de Malthus na demografia e a evolução por seleção natural de Darwin¹. A famosa conclusão de Darwin na Origem das Espécies é a melhor ilustração:

“It is interesting to contemplate an entangled bank, clothed with many plants of many kinds, with birds singing on the bushes, with various insects flitting about, and with worms crawling through the damp earth, and to reflect that these elaborately constructed forms, so different from each other, and dependent on each other in so complex a manner, have all been produced by laws acting around us. (Darwin 1859, capítulo 14, citado em Darwin 2003)”

A dinâmica de populações é uma disciplina da ecologia que emerge deste pensamento e resulta na maior profusão de aplicação da modelagem mecanicista em ecologia, a ver os modelos Lotka-Volterra que buscam explicar as oscilações entre populações de predadores e presas, e os modelos de competição por recurso e a teoria de exclusão competitiva de Gause (Kingsland 1985).

Um dos primeiros esforços de aplicação da abordagem mecanicista no campo das doenças transmissíveis ocorreu pelas mãos do bacteriologista britânico, matemático amador, poeta, escritor e médico, Sir Ronald Ross [1857-1932]. Sir Ronald Ross recebeu o Prêmio Nobel de Medicina de 1902 por ter descoberto o parasita da malária no trato intestinal de mosquitos do gênero *Anopheles* e dessa forma, provar o papel deste mosquito na transmissão da malária (Nye & Gibson 1997). Ross defendia a proposta de que seria possível reduzir a malária em humanos a partir da redução da população do vetor no ambiente. E perante a incredulidade da maioria, fez uso da matemática para provar, de forma dedutiva, sua teoria. Ross defendia o uso da linguagem matemática no entendimento de questões epidemiológicas como *“nothing but the application of careful reasoning to the problems at issue (Ross 1911, p. 651)”*. Seus modelos matemáticos buscavam representar a forma e a intensidade com que os atores envolvidos na transmissão (hospedeiros, vetores e parasitas) interagiam entre si, e como os fatores que determinavam cada uma destas interações deveriam afetar a variável de interesse final: a incidência e prevalência da doença em estudo. Com isso, Ross deduziu que o desaparecimento da malária de uma comunidade não requereria a erradicação completa da população de vetores, apenas a redução abaixo de certo limiar. A existência de uma densidade crítica de mosquitos abaixo da qual a transmissão é insustentável formou a base racional para o uso generalizado de inseticidas, apoiado pela Organização Mundial de Saúde até poucas décadas atrás (Enayati & Hemingway 2010).

Depois de Ross, um grande marco na história da modelagem de doenças transmissíveis foi o trabalho de Kermack e McKendrick de 1927 intitulado ‘A contribution to the mathematical theory of epidemics’. Este trabalho é um dos alicerces de toda a modelagem de epidemias de nossos tempos e apresenta os princípios fundamentais que levaram à construção dos modelos SIR (acrônimo para Suscetível-Infetado-Recuperado). A motivação do trabalho merece ser transcrita aqui: “Uma das características mais notáveis do estudo de epidemias é a dificuldade em se encontrar um fator causal que dê conta em explicar a magnitude das frequentes epidemias que

¹. O conceito de ‘lei da natureza’ tem origem na visão criacionista da natureza. Modernamente, não há necessidade em referir-se à leis da natureza, mas a hipóteses que embasam as teorias correntes (Gieryn 1999).

frequentemente acometem populações. É com vista a obter *insights* com relação aos efeitos de diversos fatores que governam o espalhamento de doenças transmissíveis, que este trabalho foi desenvolvido” (Kermack & Mc Kendrick 1927, p. 700).

Então com esta motivação, a modelagem matemática é utilizada para buscar explicações causais para os fenômenos observados, no caso as flutuações e regularidades na ocorrência de doenças. Em particular, havia o debate sobre o que levava as epidemias a chegarem ao fim. A Figura 1 exemplifica uma típica onda epidêmica, no caso, a causada pelo vírus influenza AH1N1 que emergiu em 2009 (Fraser *et al.* 2009, Oliveira *et al.* 2009). Debates na época de Kermack e McKendrick ocorriam em torno das causas dos terminos das epidemias: ocorreriam por causa do esgotamento da população de suscetíveis? Ou será que durante o curso da epidemia, a virulência do agente causador decairia gradualmente? Através de uma argumentação matemática, os autores demonstraram que o balanço entre infectividade, recuperação e mortalidade poderia resultar no término da epidemia em um momento em que ainda havia suscetíveis na população. Isso aconteceria mesmo sem alteração na virulência do agente causador. Desta argumentação, nasceu o conceito fundamental da epidemiologia, a imunidade de rebanho (*herd immunity*).

O MODELO DE KERMACK E MCKENDRICK

A história natural de uma infecção em uma população poderia ser grafada como uma sequência de datas de início e fim do período infectado de seus indivíduos. A partir desses dados seria possível calcular a incidência (número de *novos* casos por dia) e a prevalência (número de pessoas infectadas a um dado momento). A curva epidêmica, como a da figura 1, seria simplesmente o gráfico de incidência x tempo. Kermack e McKendrick interpretaram estes dados como resultantes de dois processos, um seria a ‘formação de novos casos’ e o outro seria a ‘remoção de casos’. A proporção de pessoas dentro do compartimento variaria ao longo do tempo de acordo com o balanço entre estas duas forças, denominadas força de infecção e taxa de recuperação (λ e r), respectivamente. Matematicamente, a dinâmica resultante é expressa como uma equação de iteração,

expressa de forma discreta ou contínua².

$$I(t+1) = I(t) + \lambda I(t) - rI(t) \quad (1)$$

Ou

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I(t) - rI(t) \quad (2)$$

onde I é a fração de pessoas infectadas na população no tempo t . A partir destas expressões, é fácil deduzir que a prevalência aumentará se $\lambda > r$ e decairá se $\lambda < r$. É título de nota que os valores assumidos pelos parâmetros do modelo discreto e contínuo não serão necessariamente os mesmos, uma vez que o primeiro trata de taxas de variação em um intervalo de tempo finito e o segundo de taxas instantâneas.

² Esta é a versão simplificada do Modelo de Kermack-MacKendrick (1927) que, no original, assume que a taxa de remoção depende do tempo de infecção.

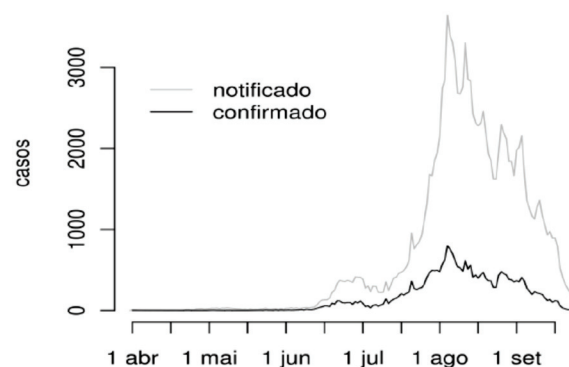


Figura 1. Curva de incidência de casos notificados e confirmados de Influenza H1N1 no Brasil, em 2009 (Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde, MS, Brasil).

Figure 1. Incidence curve of reported and confirmed cases of Influenza H1N1 in Brazil, 2009 (Source: Secretaria de Vigilância em Saúde, MS, Brasil)

O processo que regula a formação de novos casos é dependente da doença. Em doenças de transmissão direta, tais como a gripe e o sarampo, a geração de novos casos depende do contato próximo entre pessoas suscetíveis (S) e infectadas (I). Para representar matematicamente este processo, os autores recorreram a um princípio básico da química chamado “princípio de ação de massas”, que diz que em uma solução homogeneizada, a taxa de geração do produto é proporcional ao produto da concentração dos reagentes. Traduzindo em termos

epidemiológicos, novos casos são gerados conforme pessoas infectadas e suscetíveis encontram-se a uma taxa β vezes o produto de suas densidades.

$$\lambda = \beta S(t) \tag{3}$$

Substituindo (3) em (1) ou (2), tem-se que a prevalência aumentará quando $\beta S > r$ e decairá quando $\beta S < r$. Rearranjando de forma a ressaltar o papel da população de suscetíveis, deduz-se o aumento da prevalência quando a população de suscetíveis é maior que r/β e a redução da prevalência quando $S < r/\beta$.

Define-se assim um conceito fundamental da teoria de doenças transmissíveis, que é o limiar de suscetíveis, abaixo do qual uma parasita não é capaz de desencadear uma epidemia. Do mesmo modo, vê-se que o declínio da epidemia não exige mudanças no padrão de virulência do parasita, nem mesmo o esgotamento completo dos suscetíveis, mas a redução abaixo de um limiar maior do que zero.

Estudos subsequentes de aplicação desta teoria levaram à definição de limiares de suscetíveis para várias doenças e o desenho de campanhas vacinais para alcançar esses limiares (Keeling & Rohani 2008). Quanto mais transmissível uma doença é (maior β/r) menor será o limiar de suscetíveis e maior o esforço de vacinação (para sarampo, uma doença altamente transmissível, a cobertura de vacinação necessária excede os 90%). Quanto mais rápida a recuperação (maior r), maior o limiar de suscetíveis.

O rearranjo desta fórmula resulta no indicador mais conhecido de risco de transmissão, o número reprodutivo R :

$$R = \frac{\beta S}{r} \tag{4}$$

Quando $S=1$, ou seja, toda a população é suscetível, temos um caso especial, denominado R_0 , ou número reprodutivo basal. O R_0 é definido como o número médio de casos secundários gerados por caso primário numa população de suscetíveis (Massad *et al.* 2004). Quando R_0 for maior do que 1, o modelo prediz que a introdução de pelo menos um indivíduo infeccioso na população acarretará uma epidemia. Por outro lado, quando R_0 for menor do que 1, a doença se extinguirá independentemente de qualquer intervenção.

EXPANDINDO O MODELO PARA OUTRAS FORMAS DE TRANSMISSÃO

O modelo SIR forma o arcabouço básico para construção da maioria dos modelos epidêmicos e a derivação de limiares de transmissão (Keeling & Rohani 2008). De especial interesse são as doenças transmitidas por vetores, tais como a dengue e a malária, nas quais o processo de formação de novos casos depende do número de mosquitos no ambiente e de sua capacidade vetorial (Luz *et al.* 2003). Com a emergência da AIDS, novos desafios se colocaram para a modelagem de doenças transmissíveis. Contato sexual não se adéqua ao princípio de ação de massas: isto é, contatos não são aleatórios e não ocorre a uma taxa constante por toda a população. Uma das primeiras tentativas de contornar esse problema considerou que a incorporação no modelo de uma heterogeneidade na taxa de contato (Anderson *et al.* 1991). A análise destes modelos introduz o conceito de grupos centrais (*core groups*), um conjunto pequeno de pessoas responsável pelo maior número de transmissões. Mais tarde, outro conceito correlato – *superspreaders* - surge no contexto da epidemia de SARS (Lloyd-Smith *et al.* 2005). A percepção da importância da heterogeneidade entre indivíduos na dinâmica de doenças - com melhor potencial de explicação dos dados - levou a uma explosão de trabalhos que buscam incorporar heterogeneidades no termo de transmissão, sejam estas temporais (variações climáticas ou comportamentais dependentes da época do ano), espaciais, estrutura etária da população, comportamentos, etc (Keeling & Rohani 2008).

Essa introdução de detalhes, associada ao aumento do poder computacional, fez com que modelos tornassem cada vez maiores, por um lado ganhando em descrição, por outro lado perdendo em representatividade e fadiga de dados.

EPIDEMIOLOGIA DE REDES

Logo no início da epidemia de AIDS, Klov Dahl (1985) reconheceu que a extensão da transmissão da epidemia dependeria da estrutura das relações pessoais e que a compreensão destas estruturas seria útil para estimação do seu potencial epidêmico. O que estava sendo proposto era a troca do olhar sobre

a população como um conjunto de grupos sociais, por um sistema composto por indivíduos articulados em redes de contato. A definição do contato varia de doença para doença, e a rede de contatos surge do compartilhamento de comportamentos interacionais que “podem” servir de rotas para o espalhamento do agente infeccioso, no caso da AIDS, sendo o sexo inseguro e/ou o compartilhamento de seringas não esterilizadas.

A simulação do espalhamento de uma infecção em redes está baseada no princípio de que a taxa de geração de novos casos depende da presença de infectados dentre os contatos do suscetível e que o número de pessoas com quem um indivíduo tem contatos (a rede pessoal) pode variar de tamanho. A distribuição do tamanho das redes pessoais, assim como os padrões de transitividade na rede (triângulos - o amigo do meu amigo, também é meu amigo) afetam a dinâmica de transmissão e estudos de campo buscam, por várias técnicas, descrever a topologia das redes humanas. De forma geral, a restrição do espaço de interações atrasa a transmissão e as epidemias geradas por modelos em rede são mais lentas do que aquelas geradas em modelos de mistura homogênea (Keeling & Eames 2005).

INCERTEZAS

A breve descrição dos requisitos para uma modelagem aplicada à tomada de decisão da seção anterior nos põe em contato com outro conceito que ronda constantemente toda a atividade de modelagem: a incerteza. Modelos determinísticos assumem total certeza quanto aos mecanismos geradores da dinâmica modelada. Entretanto, por mais que a desejemos, tal certeza na maioria das vezes está além do alcance. Existem quatro fontes básicas de onde a incerteza em modelos determinísticos emana: a ignorância resultante da presença de parâmetros para os quais não se conhece o valor, ou os quais não são mensuráveis; erros de medida, quando valores de parâmetros que representam grandezas físicas precisam ser medidos através de experimentos - e toda mensuração experimental carrega em si uma margem de erro, além da estocasticidade natural resultante de parâmetros que apresentam uma variabilidade natural (por exemplo, o número de ovos posto por uma fêmea de *Aedes aegypti*). Se o modelo for muito sensível

ao valor deste parâmetro, representá-lo por sua média não é suficiente. E finalmente, a própria estrutura do modelo, pois um modelo é uma hipótese, e pode haver hipóteses alternativas para descrever o mesmo fenômeno, e naturalmente, diferentes modelos têm diferentes capacidades de se ajustar aos dados (Giere 1999). O tratamento da incerteza no caso dos parâmetros é resolvido por meio da representação dos mesmos como variáveis aleatórias e da utilização de metodologias de Monte Carlo para determinar o mapeamento das incertezas no nível dos parâmetros na incerteza sobre os resultados do modelo. No caso especial da incerteza quanto à formulação do modelo, o modelador pode recorrer a métodos bem estabelecidos para comparação do desempenho dos vários modelos. Esta é uma área de atividade recente.

DESAFIOS ATUAIS

Modelos matemáticos para doenças transmissíveis foram originalmente desenvolvidos, nas palavras de Ronald Ross, para ajudar na elaboração de raciocínios lógicos na presença de muitos elementos e não linearidades, como é o caso das doenças transmissíveis. Como tal, modelos tornaram-se importantes instrumentos para organização do conhecimento, proposição de hipóteses, identificação de lacunas e potenciais falhas lógicas de raciocínio (Giere 1999). Contudo, já no passado e cada vez mais hoje em dia, modelos matemáticos são oferecidos como fundamentais para a tomada de decisão em situações de crise ou limitação de recursos. No passado, a política de combate à malária através do uso maciço de DDT foi embasada nos modelos matemáticos de McDonald (Enayati & Hemingway 2010). Atualmente, diante da emergência da SARS e do novo vírus influenza H1N1, a Organização Mundial da Saúde convocou equipes de modeladores com o propósito de realizar modelagem em tempo real de epidemias e auxiliar nas tomadas de decisão (WHO 2009). A esses esforços em tempo real, somam-se políticas baseadas em modelos, como a estocagem de antivirais para intervenção em massa dada a emergência de um novo vírus influenza (Longini *et al.* 2005), e as estratégias de contenção da Febre aftosa (Louz *et al.* 2010).

Desafios novos se colocam quando o uso de modelos passa de uma perspectiva mais contemplativa

para uma de subsídio à ação. No primeiro caso, não havia a necessidade de adequação quantitativa do modelo à realidade, o que se buscava era a identificação das leis da natureza e posteriormente a testagem de hipóteses, para as quais a concordância qualitativa entre a dinâmica observada e a predita pelo modelo seria suficiente. Para a ação, porém, é preciso identificar quantidades, associar logísticas e, para isso, modelos mais precisos (mais aderentes à escala real do fenômeno) são necessários. Precisão demanda dados para parametrização e estes nem sempre podem ser obtidos na velocidade, qualidade e quantidade necessárias. Por exemplo, dados de incidência são fundamentais para o ajuste de modelos (ver Boelle 2009 para um exemplo com influenza), mas se a subnotificação for alta, ou erros de diagnóstico forem comuns, o ajuste que será feito não necessariamente refletirá a situação epidemiológica (Nishiura *et al.* 2010).

Na medida em que a linguagem matemática invade a literatura biológica e, em especial, a área de doenças transmissíveis, o desafio maior que surge é a capacitação matemática dos profissionais da área da saúde e meio ambiente. O currículo atual não é suficiente de forma alguma. E não há como escapar desta discussão. Até onde se pode avistar, a matemática estará presente na construção do conhecimento biológico e na definição de políticas. Não há como questionar a ciência e suas decisões sem conhecer matemática.

AGRADECIMENTOS: Este estudo contou com o apoio do CNPq (Projeto Universal e Bolsa de Produtividade).

REFERÊNCIAS

ANDERSON, R.M.; MAY, R.M.; BOILY, M.C.; GARNETT, G.P. & J.T. ROWLEY. 1991. The spread of HIV-1 in Africa: sexual contact patterns and the predicted demographic impact of AIDS. *Nature*, 352(6336): 581-589, <http://dx.doi.org/10.1038/352581a0>

BOELLE, P.Y., BERNILLON P., DESENCLOS, J.C. 2009. A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A (H1N1) from the outbreak in Mexico, March-April 2009. *Eurosurveillance*, 14(19): 1-4.

BONANNI, P. 1999. Demographic impact of vaccination: a review. *Vaccine*, 17 Suppl 3: S120-S125, [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00306-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00306-0)

DARWIN, C. 2003. *The Origin of Species: 150th anniversary edition*. Signet Classics, Penguin Group, EUA, 576p.

DUNCAN, S.R.; SCOTT, S. & DUNCAN, C.J. 2000. Modelling the dynamics of scarlet fever epidemics in the 19th century. *European Journal of Epidemiology*, 16(7): 619-626, <http://dx.doi.org/10.1023/A:1007645110006>

ENAYATI, A. & HEMINGWAY, J. 2010. Malaria management: past, present, and future. *Annual Review of Entomology*, 55: 569-591, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-ento-112408-085423>

FRASER, C.; DONNELLY, C. CAUCHEMEZ, S. ; HANAGE, W.P.; VAN KERKHOVE, M.D., HOLLINGSWORTH, T.D., GRIFFIN, J; BAGGALEY, R.F.; JENKINS, H.E., LYONS, E.; JOMBART, T.; HINSLEY, W.R. ; GRASSLY, N.C.; BALLOUX, F.; GHANI, A.C.; FERGUSON, N.M.; RAMBAUT, A.; PYBUS, O.G.; LOPEZ-GATELL, H.; ALPUCHE-ARANDA, C.M.; CHAPELA, I.B.; ZAVALA, E. P.; GUEVARA, D.M.E., CHECCHI, F.; GARCIA, E.; HUGONNET, S.; ROTH, C. & THE WHO RAPID PANDEMIC ASSESSMENT COLLABORATION. 2009. Pandemic potential of a strain of influenza a (H1N1): early findings. *Science*, 324(5934): 1557-1561, <http://www.sciencemag.org/content/324/5934/1557.abstract-aff-6>

GIERE, R.N. 1999. *Science without laws*. The University of Chicago Press, Chicago, 285p.

KEELING, M. & EAMES, K.T.D. 2005. Networks and epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*, 2(4): 295-307, <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2005.0051>

KEELING, M. & ROHANI, P. 2008. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, Princeton, 367p.

KERMACK, W.O. & MCKENDRICK, A.G. 1927. Contributions to the mathematical theory of diseases. *Proceedings of the Royal Society*, 115A: 700-721.

KINGSLAND, S.E. 1985. *Modeling Nature: Episodes in the History of Population Ecology*. University of Chicago, Chicago, 315p.

KLOVDAHL, A.S. 1985. Social networks and the spread of infectious diseases: the AIDS example. *Social Science and Medicine*, 21(11): 1203-1216, [http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536\(85\)90269-2](http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536(85)90269-2)

LLOYD-SMITH, J.O.; SCHREIBER, S.J.; KOPP, P.E. & GETZ, W.M. 2005. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*, 438(7066): 355-359, <http://dx.doi.org/10.1038/nature04153>

LONGINI, I.M.; NIZAM, A.; XU, S.; UNGCHUSAK, K.; HANSHAOWORAKUL, W.; CUMMINGS, D.A.T. & HALLORAN, M.E. 2005. Containing pandemic influenza at the source. *Science*, 309(5737): 1083-1087, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1115717>

LOUZ, D.; BERGMANS, H.E., LOOS, B.P. & HOEBEN, R.C. 2010. Emergence of viral diseases: mathematical modeling as a tool for infection control, policy and decision making. *Critical Review on Microbiology*, 36(3): 195-211, <http://dx.doi.org/10.3109/10408411003604619>

LUZ, P.M.; CODEÇO, C.T., MASSAD, E. & STRUCHINER, C.J. 2003. Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 98(7): 871-878, <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762003000700002>

MASSAD, E.; MENEZES, R.X.; SILVEIRA, P.S.P.; ORTEGA, N.R.S. 2004. *Métodos Quantitativos em Medicina*. Manole Ed., Barueri, 561 p.

NISHIURA, H., CHOWELL, G., SAFAN, M. & CASTILLO-CHAVEZ, C. 2010. Pros and cons of estimating the reproduction number from early epidemic growth rate of influenza a (H1N1) 2009. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7: 1, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4682-7-1>

NYE, E.R. & GIBSON, M.E. 1997. *Ronald Ross: Malariologist and Polymath: a biography*. St. Martin's Press, New York, 316 p., <http://dx.doi.org/10.1057/9780230377547>

OLIVEIRA, W.Q.; CARMO, E.H.; PENNA, G.O.; KUCHENBECKER, R.S.; SANTOS, H.B.; ARAUJO, W.N.; MALAGUTI, R. & SURVEILLANCE TEAM FOR THE PANDEMIC INFLUENZA A(H1N1) 2009 IN THE MINISTRY OF HEALTH. 2009. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Eurosurveillance*, 14(42): 1-6.

ROSS, R. 1911. *The Prevention of Malaria*. E.P. Dutton & Co., New York, 432p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2009. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Weekly Epidemiological Record*, 84(34): 341-348.

Submetido em 22/11/2010

Aceito em 08/07/2011