

JACKSON ANDRADE FERREIRA

UM MODELO MULTIESCALAS DE AUTÔMATOS
CELULARES PARA PANDEMIA DA DENGUE

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa, como
parte das exigências do Programa de
Pós-Graduação em Física Aplicada,
para obtenção do título de *Magister
Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2009

JACKSON ANDRADE FERREIRA

**UM MODELO MULTIESCALAS DE AUTÔMATOS CELULARES
PARA PANDEMIA DA DENGUE**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa, como
parte das exigências do Programa de
Pós-Graduação em Física Aplicada, para
obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 9 de fevereiro de 2008.

Prof. Silvio da C. Ferreira Junior
(Co-Orientador)

Profª. Lucy Tiemi Takahashi

Marcelo Martins de Oliveira

Hallan Souza e Silva

Prof. Marcelo Lobato Martins
(Orientador)

... ao meu anjo e filhinha Marina,
que nasceu durante esse mestrado
e se tornou a razão do meu viver.

Agradecimentos

Primeiramente, a Deus pela vida.

Ao Prof. Marcelo L. Martins pela orientação, compreensão.

Ao Prof. Silvio C. F. Junior não só pelas discursões científicas mas, também, pelas conversas que envolveram assuntos pessoais e pela preocupação em me manter motivado.

À Tatiana, pelo amor e compreensão, que incondicionalmente me ajudou nesses anos.

Aos vários amigos da Física, de república, de Viçosa, de BH. Amigos são sempre fundamentais na vida e nesses anos de mestrado não poderia ser diferente.

Em especial ao amigo João Marcell, que me ajudou muito nos momentos mais complicados, dividindo o quarto, cuidando das minhas coisas, enviando resultados por e-mail, etc...

Aos demais professores do Depto. Física (UFV) pelo conhecimento passado.

A CAPES e FAPEMIG pelo auxílio financeiro.

Sumário

Lista de Figuras	ix
Resumo	x
Abstract	xi
1 Introdução	1
2 A epidemia da Dengue	3
2.1 Um Breve Histórico	3
2.2 Dengue	5
2.3 A Dengue no Brasil	6
2.3.1 Histórico do vírus da dengue no Brasil	6
2.3.2 A Dengue no Brasil Atualmente	8
3 A etiologia da dengue	11
3.1 O Vetor	11
3.1.1 Ciclo de vida do Vetor	12
3.2 Dinâmica da Transmissão da Dengue	12
4 Redes	15
4.1 Introdução	15
4.2 Definições	15
4.3 Redes Complexas	16
4.3.1 Tipos e Propriedades de Redes Complexas	16
4.3.2 Agregação	17
4.3.3 Distribuição de Conectividade	17
4.3.4 Redes Aleatórias	18

4.3.5	Mundo Pequeno	18
4.3.6	Livre de Escala	20
4.3.7	Rede Mista	21
5	Modelos Epidêmicos	23
5.1	Os Modelos SIS, SIR e SEIR	23
5.1.1	Sazonalidades no Parâmetro Fundamental	27
5.2	SIR e SEIR em Redes Complexas	27
6	Um Modelo de Múltiplas Escalas para a Disseminação da Dengue	30
6.1	O Cenário da Epidemia	30
6.2	A condição Inicial da Epidemia	33
6.3	As Regras de Evolução da Epidemia	34
6.3.1	A Dinâmica Natural da População Humana	35
6.3.2	A Dinâmica do Mosquito	35
7	Resultados e Discussão	39
8	Conclusões	50
	Referências Bibliográficas	52
A	Conceitos Básicos de Epidemiologia	56

Lista de Figuras

2.1	Área infestada pelo mosquito <i>Aedes aegypti</i> e área de epidemia ativa da Dengue no mundo. O mapa mostra a situação no ano de 2007. fonte: iscii.	4
2.2	Re-infestação do mosquito <i>Aedes aegypti</i> nas Américas. Fonte: PAHO - Pan American Health Organization [15].	5
2.3	Tempos de incubação e período de latência para duas transições da dengue entre mosquitos e hospedeiros humanos	6
2.4	Presença dos sorotipos do vírus da dengue no Brasil. Fonte: Ministério da Saúde.	7
2.5	Casos notificados de Dengue no Brasil de 1980 até 2005.	8
2.6	Incidência de Dengue por Município de Residência, Brasil, 2008. Fonte: Ministério da Saúde.	10
3.1	Estágios do ciclo de vida do mosquito <i>Aedes Aegypti</i> . Ovo – > larva – > pupa – > adulta e ovo – > adulto com os períodos em dias da transição entre as fases.	13
3.2	Infestação do mosquito <i>Aedes Aegypti</i> no Brasil. No final de 2006 a secretaria de saúde constatou que 3970 municípios brasileiros estavam infestados pelo mosquito.	13
4.1	Exemplo de redes complexas usadas para representar contatos entre as principais cidades de um estado.	16
4.2	Exemplo de rede aleatória com $N = 70$ nós e $\langle k \rangle = 2$	18
4.3	Comparação entre a rede regular, mundo pequeno e aleatória, onde a seta indica o aumento da aleatoriedade [29].	19
4.4	Livre caminho médio $L(p)$ e coeficiente de aglomeração $C(p)$ para o modelo SW.	19

4.5	Desenho esquemático (a) e (b), gráfico da função de distribuição (c) e (d) e modelos, respectivamente, da rede (e) mundo pequeno e (f) livre de escala.	21
4.6	Desenho esquemático de uma rede livre de escala onde cada nó é uma rede regular quadrada de tamanho $L \times L$ variado de acordo com o número de conexões. Grafo gerado pelo software PAJEK.	22
5.1	Desenho representativo do modelo epidemiológico SI. Onde S é a categoria susceptível, I é categoria infectado, β_i é a taxa com qual os indivíduos passa da categoria S para a categoria I.	24
5.2	Desenho representativo do modelo epidemiológico SIS.	24
5.3	Desenho representativo do modelo epidemiológico SIR.	25
5.4	Desenho representativo do modelo epidemiológico SIR com taxa de natalidade b e taxa de mortalidade d	26
5.5	Simulação feita com uma variável que oscila periodicamente: $\beta(t) = 2 - 1.8 \cdot \text{Cos}(5t)$ e $c = 1$, sendo $R_0 = 2$. A fração inicial de infectados é $i(0) = 0,1$ e, depois de aumentarem, esta oscila sustentadamente ao longo do tempo em torno do valor medio $i_m = 0,5$	28
5.6	Em (a) temos imagens de uma simulação onde o espalhamento é somente local ($\Gamma=0$) e em (b) utilizando os dois tipos de espalhamento, onde podemos notar a fomação de outros focos de epidemias graças ao espalhamento global. Ambas as simulações (a) e (b) foram iniciadas com apenas um indivíduo infectado no centro da rede e $\lambda=0.23$ [40].	29
6.1	Desenho simplificado de uma rede livre de escala sendo formado a partir do algoritmo de Albert-Barabasi, com $N = 2$ sítios inicialmente na rede e cada novo sítio acrescentado a rede estabelecendo $M = 2$ ligações. . .	31
6.2	Distribuição de conectividade dos $N=50.000$ nós (cidades) da rede livre de escala, simuladas pelo algoritmo de Albert-Barabasi.	32
6.3	Distribuição de tamanhos dos $N=5000$ nós (cidades) da rede livre de escala, usadas em nosso modelo, com tamanhos linear L variando de 10 a 10.000.	32
6.4	Desenho esquemático da interação entre as matrizes representativas das redes M_2 de seres humanos e M_1 de mosquitos preenchida parcialmente.	34

6.5	À esquerda, a taxa de reprodução do mosquito, conforme equação Gaussiana durante quatro anos, com $TRM_1 = 0,025$, $A=0,35$ e $\sigma = 45$. À direita um gráfico de pluviosidade da região nordeste brasileiro por 5 anos.	36
6.6	Evolução temporal da população de mosquitos para vários anos. Em (a) os parâmetros são $TRM_1 = 0,05$ e $A = 0,1$. Em (b) esses valores são $TRM_1 = 0,025$ e $A = 0,35$.	37
6.7	Evolução temporal da fração da população (linha mais escura) e da taxa de reprodução (linha mais clara) do mosquito para vários anos. Os valores de $TRM_1 = 0,05$, $A=0,08$ e $\sigma = 45$	38
7.1	Evolução dos casos acumulados de dengue para diferentes probabilidades de picada e $n_p = 12$ fixo.	41
7.2	Evolução temporal do número de novos casos de dengue para várias probabilidades de picadas λ_p e número de passos $n_p = 12$ fixo.	42
7.3	Probabilidade de infecção crítica para diferentes número de passos.	42
7.4	Diagrama de fases estimado no espaço de parâmetros probabilidade de infecção e número de passos.	43
7.5	Espaço de fase (estimado) com a probabilidade de infecção, número de passos do mosquito, probabilidade de viagem.	43
7.6	Expoente $\beta= 0,373$ calculado para simulações com $n_p = 12$ e valores de λ_p próximos de $\lambda_p^* = 0,337$.	44
7.7	Mapas de estado dos indivíduos infectados (esquerda) e dos mosquitos (direita) distintos por cor (0 = mais claro = imune e 1 = mais escuro = infectado). Os parâmetros usados são $n_p = 12$ e $\lambda_p = 0,34$.	46
7.8	Mapas de estado dos indivíduos distinto por cor. Os parâmetros são $n_p = 14$ e $\lambda_p = 0,34$.	47
7.9	Mapas de estado dos indivíduos distinto por cor (0 = indivíduos recuperados, 1 = infectados com sorotipo 1, e 2 = infectados com sorotipo 2). Os parâmetros são $n_p = 14$ e $\lambda_p = 0,34$.	47
7.10	Números de notificações de casos de dengue em função do tempo. Para diferentes regiões do Brasil. Começando do lado de cima e esquerdo é o Brasil e a direita região Centro-Oeste, assim por diante, Nordeste e Sudeste.	48
7.11	Números de notificações de casos de dengue em função do tempo. A rede de $N=1000$ nós com valores de $\lambda_p = 0,34$ e $n_p = 12$.	48

7.12	Números de notificações de dengue obtidos na simulação para um período de um ano (representando de março a março). Os valores de $\lambda_p = 0,28$ e $n_p = 14$ em (a) e $\lambda_p = 0,34$ e $n_p = 12$	49
7.13	Número acumulado de casos de dengue no decorrer dos meses obtidos via simulação(esquerda). Os parâmetros usados foram $\lambda_p = 0,35$ e $n_p = 12$. Número acumulado de casos de dengue no Brasil em função do tempo no período de cinco anos. Fonte: Ministério da Saúde (direita).	49

Resumo

FERREIRA, Jackson Andrade, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2009. **Um modelo multiescalas de autômatos celulares para pandemia da Dengue.** Orientador: Marcelo Lobato Martins. Co-Orientadores: Silvio da Costa Ferreira Junior e Marcelo José Vilela.

O dramático ressurgimento e a emergência da epidemia de dengue e dengue hemorrágica nas últimas duas décadas claramente definem uma pandemia global. A dispersão do vírus da dengue combina infecções locais dos seres humanos picados por mosquitos infectados dentro de uma cidade com transmissões de longo alcance por vetores não-infecciosos que se alimentam do sangue de pessoas infectadas provenientes de outras zonas urbanas. No presente trabalho um modelo de autômatos celulares para epidemias de dengue é proposto e investigado através de simulação em computador, em larga escala. O modelo leva em conta as principais características relativas à dinâmica das populações de mosquitos e seres humanos e o ciclo de transmissão da doença. Além disso, o modelo é definido em uma rede livre de escala, em que cada nó é uma rede quadrada, a fim de descrever adequadamente o meio ambiente como os centros urbanos interligados através do sistema de transporte nacional. Um limiar epidêmico diferente de zero é encontrado e é aproximado com um comportamento tipo lei de potência pela densidade de indivíduos infectados, como observado na rede mundo-pequeno de Watts-Strogatz. Também, é estudada a importância de três parâmetros na dispersão da dengue: a difusividade do mosquito, a probabilidade do mosquito picar um ser humano, e a probabilidade de viagem de pessoas entre duas cidades conectadas. Por fim, mapas de indivíduos infectados são obtidos a fim de caracterizar a difusão da epidemia.

Abstract

FERREIRA, Jackson Andrade, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2009. **A multiscale cellular automata model for the pandemic of Dengue.** Advisor: Marcelo Lobato Martins. Co-Advisors: Silvio da Costa Ferreira Junior and Marcelo José Vilela.

The dramatic resurgence and emergence of epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever in the last two decades neatly define a global pandemic. The dispersion of dengue viruses combines local infections of humans bitten by infective mosquitoes inside a city with long-range transmissions to non-infective vectors that feed the blood of infected people arriving from other urban areas. In the present work a cellular automata model for dengue epidemic is proposed and investigated through large-scale computer simulations. The model takes into account the main features concerning the population dynamics of mosquitoes and humans and the disease transmission cycle. Furthermore, the model is defined on a scale-free network in which each node is a square lattice in order to properly describe the environment as urban centers interconnected through a national transportation system. A nonzero epidemic threshold is found and it is approached with a power law behavior by the density of infected individuals, as observed in the small-world network of Watts and Strogatz. Also, it is studied the importance of three parameters for the dengue spreading: the diffusivity of the mosquitoes, the probability of a mosquito bites humans, and the travel's probability of people between two interconnected cities. Finally, maps of infected individuals are obtained in order to characterise the epidemic spreading.

Capítulo 1

Introdução

A epidemia da dengue é uma presente preocupação na vida das pessoas, principalmente no Brasil. Campanhas de combate a dengue e ao seu principal vetor, o *Aedes aegypti*, são anualmente lançadas pelo governo federal, estadual e municipal e por diversas ONG's a fim de eradicar ou ao menos controlar a doença [1, 2, 3]. Por ainda ser uma doença que não possui vacina e por possuir quatro sorotipos diferentes do vírus, a dengue é uma doença difícil de combater. Além disso, a causa de sua manifestação mais grave, a febre hemorrágica de dengue (FHD), ainda mantém-se sem uma conclusão sobre sua causa, há uma atribuição ao surgimento da FHD com a reinfeção por um segundo sorotipo da dengue. Portanto, motivação não falta para estudar e ajudar a compreender a epidemia de dengue [4, 5].

Além disso, o estudo de propagações de epidemias em redes complexas é um assunto bem difundido na física [6, 7, 8, 9, 10], sendo que alguns dos mais recentes trabalhos estudam especificamente o caso da dengue [11].

Em um trabalho anterior, adotamos o modelo de rede mista, proposto por Silva *et al.*[12], com uma estrutura que combina a rede livre de escala e a rede regular quadrada e uma dinâmica epidêmica do tipo SIS para estudar a disseminação da dengue. Nessa dissertação uma abordagem mais realista do ponto de vista biológico que inclui explicitamente vários dos parâmetros epidemiológicos da dengue foi adotada.

O objetivo da presente pesquisa foi a modelagem da dengue em uma rede livre de escala onde cada nó é uma rede regular quadrada. A compreensão da maneira como a epidemia se espalha permite o planejamento de estratégias eficientes para controlar a doença. Os dados epidemiológicos disponíveis, principalmente pelos órgãos públicos, permite uma comparação dos resultados para validação do modelo.

A presente dissertação está organizada da seguinte forma: no capítulo 2 (A epidemia

da dengue) introduzimos uma breve revisão acerca da estrutura biológica que molda uma epidemia de dengue. Apresentamos inicialmente um breve histórico e a situação atual da dengue no Brasil e no Mundo e discutimos em seguida no capítulo 3 (Modelo epidêmico) a dinâmica da transmissão da dengue, enfatizando a contribuição do vetor e seu ciclo de vida. Mais adiante, no capítulo 4 (Redes) apresentamos a teoria de redes complexas, detalhando algumas características e principais modelos, incluindo a rede mista usada nessa pesquisa. Os modelos epidêmicos, principalmente, os modelos SIS, SIR e SEIR contínuos e em redes são discutidos no capítulo 5. No capítulo 6, o nosso modelo é detalhado e é explicitado o cenário da epidemia, a condição inicial da epidemia na nossa rede e as regras de evolução da epidemia. Finalmente, no capítulo 7 estão sintetizados os principais resultados obtidos nessa dissertação e no capítulo 8 apresentamos algumas conclusões e perspectivas futuras desse trabalho. O apêndice A contém vários conceitos básicos de epidemiologia e poderá ser consultado quando houver a necessidade de uma compressão de alguns dos termos usados pela epidemiologia.

Capítulo 2

A epidemia da Dengue

A dengue tem se destacado entre as enfermidades reemergentes e é considerada a mais importante das doenças virais transmitidas por artrópodos, sendo também a arbovirose mais comum e distribuída no mundo. A dengue manifesta-se clinicamente sob duas formas principais: a dengue clássica (também chamada febre de dengue) e a forma hemorrágica, ou febre hemorrágica de dengue (FHD), às vezes com síndrome de choque de dengue (FHD/SCD). Desde o início dos anos 70, a Organização Mundial da Saúde (OMS) está envolvida, de maneira bastante ativa, no desenvolvimento e na promoção de estratégias de tratamento e controle da doença [1, 2].

A re-emergência de epidemias de dengue clássica e a emergência da febre hemorrágica de dengue são alguns dos maiores problemas de Saúde Pública da segunda metade do século XX. Para tanto, têm ocorrido algumas mudanças demográficas e o intenso fluxo migratório rural-urbano, que geraram um crescimento desordenado nas cidades, ausência de boas condições de saneamento básico e, como consequência, a proliferação do vetor. Vários surtos têm sido informados, em todos os cinco continentes. A distribuição geográfica da febre de dengue é mundial e envolve países tropicais e subtropicais [4].

2.1 Um Breve Histórico

A dengue foi detectada pela primeira vez no Sudoeste Asiático, na cidade de Java, no final do século XVIII, e quase na mesma época nos Estados Unidos, na Filadélfia.

Os primeiros casos de FHD notificados datam de meados da década de 50, nas Filipinas e Tailândia. Após a década de 60, a presença do vírus intensificou-se nas Américas [13]. Pesquisadores identificaram vários sorotipos da doença, que foram numerados de 1 a 4

(DENV1-DENV4), a medida que foram descobertos e identificados.

O sorotipo 1, o mais leve, foi detectado oficialmente pela primeira vez em 1977, inicialmente na Jamaica, e a partir de 1980 foram notificadas epidemias desse sorotipo em vários países.

O sorotipo 2, encontrado primeiramente em Cuba, foi o responsável pelo primeiro surto de febre hemorrágica ocorrida fora do Sudoeste Asiático e Pacífico Ocidental. O segundo surto ocorreu na Venezuela, em 1989.

O sorotipo 3 é o principal responsável pelas epidemias nos dias atuais, principalmente no Brasil. E o sorotipo 4 ainda está pouco ativo.

Hoje, como mostrado na figura 2.1, a doença já ocupa uma área significativa no quadro mundial e a amplitude da infestação do mosquito, o qual é responsável também pelas endemias de febre amarela, nos induz a acreditar que a dengue ainda está longe de ser erradicada [4].

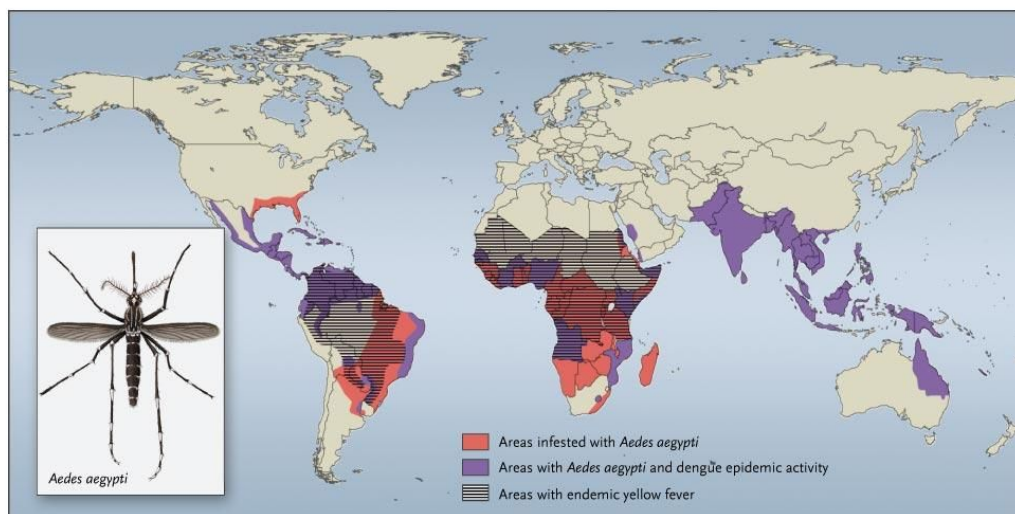


Figura 2.1: Área infestada pelo mosquito *Aedes aegypti* e área de epidemia ativa da Dengue no mundo. O mapa mostra a situação no ano de 2007. fonte: iscii.

Nas Américas o *Aedes aegypti* chegou quase a ser erradicado nas décadas de 50, 60 e 70 [14]. No Brasil foi considerado totalmente erradicado na década de 70, quando houve uma infestação desenfreada [15], como mostra a figura 2.2.

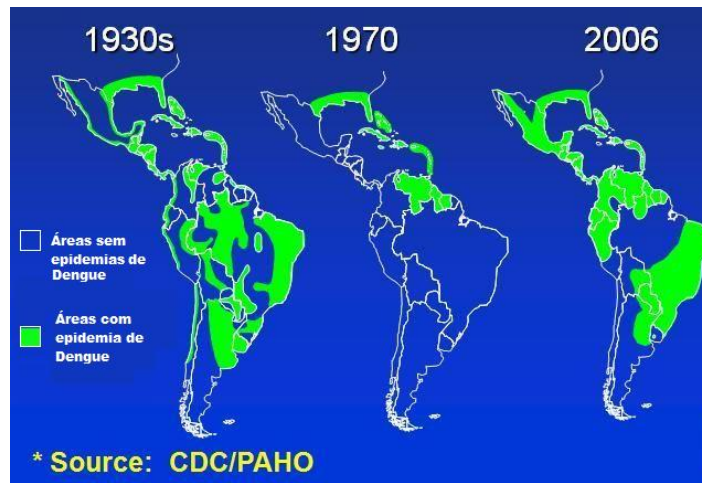


Figura 2.2: Re-infestação do mosquito *Aedes aegypti* nas Américas. Fonte: PAHO - Pan American Health Organization [15].

2.2 Dengue

A dengue é uma doença febril aguda, que pode apresentar resultado benigno ou grave, dependendo da forma como se apresenta. A transmissão do vírus ocorre principalmente pela picada do mosquito vetor, o *Aedes aegypti*, mas sabe-se que o *Aedes albopictus*, e *Aedes polynesiensis* podem transmitir a doença se infectados. Somente após entrar em contato com sangue contaminado, e incubá-lo, o mosquito está apto para a transmissão.

Não há transmissão pelo contato de um doente ou suas secreções com uma pessoa sã, ou com fontes de água ou alimento.

O Período de transmissibilidade divide-se em dois ciclos [16]: A transmissão do ser humano para o mosquito, que ocorre enquanto o vírus estiver no sangue do ser humano (período de viremia). Este ciclo começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o sexto dia da doença. Se durante esse período uma fêmea do mosquito tem um repasto de sangue infectado, o vírus vai se alojar em suas glândulas salivares, onde se multiplica depois de oito a doze dias de incubação. Após este período a fêmea do mosquito é capaz de transmitir a doença e assim permanece até o final de sua vida, que dura, em média, de seis a oito semanas (aproximadamente 45 dias). Veja figura 2.3 [17]. Nela a contagem de tempo começa a partir da infecção de um humano 1, e após um período de viremia que coincide em alguns dias com o surgimento dos sintomas, o vírus é incubado extrinsecamente no mosquito que em seguida passa a transmitir o vírus. O período de incubação intrínseco é a incubação ocorrida no ser humano, no

caso da figura ?? sugere a infecção em um humano 2, para que continue o ciclo.

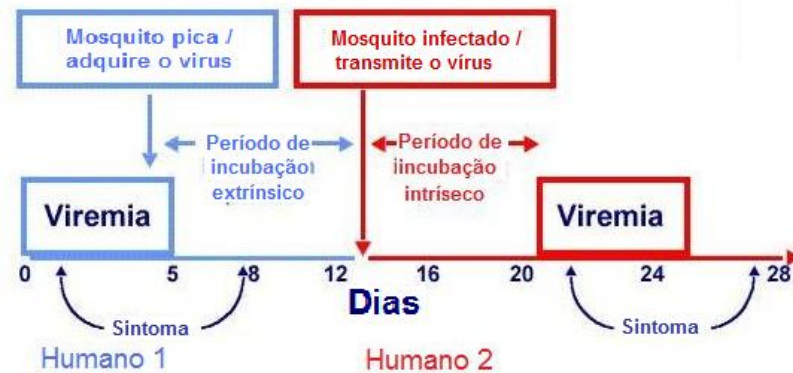


Figura 2.3: Tempos de incubação e período de latência para duas transições da dengue entre mosquitos e hospedeiros humanos

O tratamento da dengue clássica é à base de analgésicos e antipiréticos, podendo ser feito no domicílio, mas com vistoria médica entre 48 e 72 horas após o início dos sintomas.

Para a FHD o tratamento depende dos sinais clássicos e da evolução da hemoconcentração. Se for constatada, deve ser feita hospitalização imediata para início dos procedimentos.

É preciso controlar as epidemias, além de reduzir o risco de transmissão nas áreas afetadas e reduzir a letalidade de FHD, por meio de diagnóstico precoce e tratamento adequado.

2.3 A Dengue no Brasil

2.3.1 Histórico do vírus da dengue no Brasil

As primeiras referências à dengue no Brasil remontam ao período colonial. Em 1865 foi descrito o primeiro caso de dengue no Brasil, na cidade de Recife. Sete anos depois, em Salvador, uma epidemia de dengue levou a 2.000 mortes. Em 1846, a dengue é considerada como epidêmica, atingindo vários estados, como Rio de Janeiro e São Paulo. Até 1916, São Paulo foi atingido por várias epidemias de dengue.

A primeira epidemia de dengue no Brasil nos tempos atuais foi em 1981, em Roraima.

Em 1986 houve uma epidemia de dengue no Rio de Janeiro e algumas áreas urbanas do Nordeste com disseminação do vírus DEN1 e mais de 50.000 casos. Em 1990, houve a introdução do vírus 2 no Rio de Janeiro, atingindo várias áreas do Sudeste[18].

Em 1998, houve uma pandemia com mais de 500.000 casos no país. O vírus se espalhou por todo o país, com excessão da região sul, com o Nordeste atingindo o maior número de casos. Em 2000, o vírus 3 foi isolado no Rio de Janeiro, e uma nova epidemia de dengue aconteceu entre 2001 e 2003, quando vários estados do Sul foram atingidos pela primeira vez.

De um modo geral, as arboviroses (deriva da expressão inglesa Arthropod Borne Viruses) predominam nos trópicos onde existem condições climáticas mais favoráveis para sua propagação contínua.

Sorotipos circulantes

Brasil, 2006

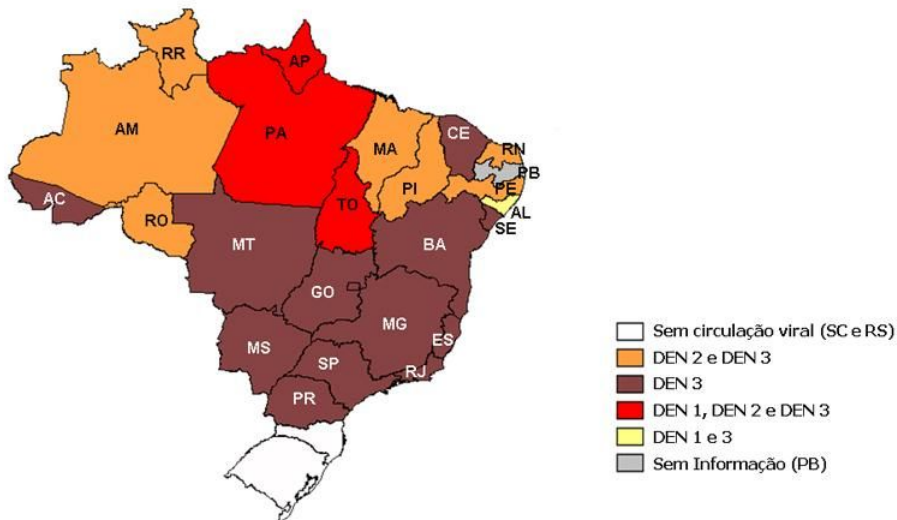


Figura 2.4: Presença dos sorotipos do vírus da dengue no Brasil. Fonte: Ministério da Saúde.

No Brasil, ao encontrar condições favoráveis, a transmissão da dengue tornou-se um problema de saúde pública em nível nacional e tem sido registrada anualmente desde 1986, com crescente expansão da sua área de ocorrência. No ano de 1998 foi registrada a cifra de 537.507 casos distribuídos em 24 estados, sendo que em 9 destes foi constatada a ocorrência de 98 casos de dengue hemorrágica.

Diversos são os fatores que tem contribuição para a re-emergência da dengue no Brasil

nos últimos tempos, inclusive a deterioração das condições sociais e o aumento da densidade demográfica em grandes centros.

Em pouco tempo os diversos sorotipos de dengue vêm se difundindo no Brasil, sendo que dos 4 tipos de vírus existentes, 3 já estão confirmados na grande maioria dos estados (figura 2.4). O quarto vírus, apesar da suspeita, ainda não tem confirmada a sua presença [5].

Na figura 2.5 é mostrada a incidência da dengue no decorrer dos anos, de 1980 a 2007. No ano de 2002 foi quando ocorreu a maior epidemia em nível nacional, quando foram notificados quase 800.000 casos da doença devido a chegada do vírus DEN-3.



Figura 2.5: Casos notificados de Dengue no Brasil de 1980 até 2005.

2.3.2 A Dengue no Brasil Atualmente

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) registrou em 2008 até semana epidemiológica 14 (13 a 20 de abril), 230.829 casos suspeitos de dengue, 1.069 casos confirmados de FHD e a ocorrência de 77 óbitos por FHD resultando em uma taxa de letalidade para FHD de 7,2%. Também foram notificados 3.298 casos de dengue com complicação com 53 óbitos. Em função da circulação de três sorotipos do vírus da dengue, o número de casos de FHD e a sua taxa de letalidade

vêm aumentando no país [19].

Em relação aos casos de FHD confirmados em 2008, 64,2% dos casos estão concentrados no Rio de Janeiro, 10,2% no Ceará, 6,4% no Rio Grande do Norte e 5,7% no Amazonas. Por regiões geográficas, o quadro de incidência da dengue é mostrado na tabela 2.1.

Em relação à distribuição dos casos por porte do município, mostrado na figura 2.6 39,7% ocorreram em cidades com menos de 100.000 habitantes, 22,3% com população entre 100.000 e 500.000 habitantes, 8,2% com população acima de 500.000 habitantes e menos de 1.000.000 de habitantes, e 29,8% com população maior ou igual a 1.000.000 habitantes.

O monitoramento da circulação viral demonstra que o sorotipo DEN-3 continua predominando no país, representando 66% das amostras isoladas. Entretanto, observa-se também um percentual importante de isolamentos do sorotipo DEN-2 (31%), sendo esse sorotipo predominante nos Estados do Ceará (89%), Rio de Janeiro (69%) e São Paulo (60%). O sorotipo DEN-1 foi isolado em 2% das amostras.

Tabela 2.1: Taxas de Incidência dos Casos Notificados de Dengue por Região de Residência, Brasil, 2008. Fonte: Ministério da Saúde.

Regiões	Taxas de Incidência /100.000 habitantes	Incidência
Sul	24,5	Baixa
Nordeste	103,8	Média
Sudeste	141,4	Média
Centro-Oeste	154,9	Média
Norte	227,4	Média
Brasil	121,9	Média

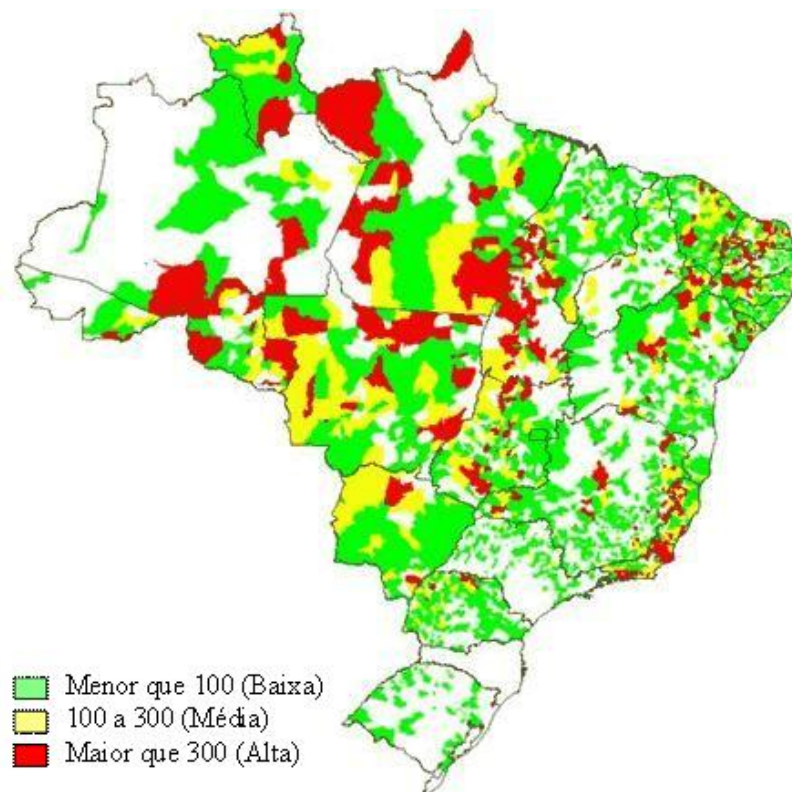


Figura 2.6: Incidência de Dengue por Município de Residência, Brasil, 2008. Fonte: Ministério da Saúde.

Capítulo 3

A etiologia da dengue

3.1 O Vetor

Aedes (*Stegomyia*) *aegypti* (aedes do grego “odioso” e *ægypti* do latim “do Egípto”) é a nomenclatura taxonômica para o mosquito que é popularmente conhecido como mosquito da dengue. Ele é uma espécie de mosquito da família Culicidae proveniente da África, atualmente distribuído por quase todo o mundo, com ocorrência nas regiões tropicais e subtropicais, sendo dependente da concentração humana no local para se estabelecer [20]. É um mosquito pequeno cujo corpo é escuro com marcas brancas bem evidentes e pernas articuladas.

O mosquito está bem adaptado a zonas urbanas, mais precisamente ao domicílio humano onde consegue reproduzir-se e depositar os seus ovos em pequenas quantidades de água limpa, pobres em matéria orgânica em decomposição e sais.

O seu controle é difícil, por ser muito versátil na escolha dos criadouros onde deposita seus ovos, que são extremamente resistentes.

O mosquito normalmente se reproduz em recipientes artificiais como vasos de flor, latas, e plásticos em geral. Os ovos conseguem resistir à dissecação por até um ano, e eclodem quando esses recipientes são inundados por água desoxigenada. Uma vez imersos, os ovos desenvolvem-se rapidamente em larvas, que dão origem às pupas, das quais surge o adulto. Como em quase todos os outros mosquitos, somente as fêmeas sugam sangue; os machos sugam apenas substâncias vegetais e açucaradas.

O *Aedes aegypti* é o principal vetor de transmissão do vírus causador da Dengue e da Febre Amarela. Costuma alimentar-se de sangue, dando preferência ao sangue humano, ao amanhecer ou ao entardecer. Porém, pode também picar à noite sob iluminação

artificial. O *Aedes aegypti* não resiste a baixas temperaturas, nem a altitudes elevadas.

3.1.1 Ciclo de vida do Vetor

O *Aedes aegypti* apresenta duas fases ecológicas distintas e interdependentes: a aquática com três etapas de desenvolvimento (o ovo, a larva e a pupa) e a terrestre, também chamada de fase alada que corresponde ao mosquito adulto, veja a figura 3.1. A duração do ciclo de vida, em condições favoráveis (oferta de alimentos e temperatura) é em média 30 dias, a partir da ovulação até sua morte, e como mostra a figura 3.1 de aproximadamente 10 dias a partir da ovulação até a fase adulta.

Os ovos são depositados pelas fêmeas, fora da água, mas bem próximos da superfície, ficando agregados à superfície dos recipientes. Os ovos são incubados por 2 a 3 dias, em condições de elevados níveis de umidade e temperatura. Após este período estarão prontos para eclodir [2, 19].

As larvas são providas de grande mobilidade e têm como função primária o crescimento. Alimentam-se de substâncias orgânicas, bactérias, fungos e protozoários existentes na água. Porém, as larvas são sensíveis às concentrações elevadas de matéria orgânica. Em boas condições, a fase larval dura de 5 a 10 dias, mas pode se prolongar por até algumas semanas dependendo das condições da água.

As pupas, terceira e última fase aquática, não se alimentam, apenas respiram e são dotadas de boa mobilidade. Elas são pouco afetadas por ação de larvicida. Em condições favoráveis a duração da fase pupal é de 2 dias.

3.2 Dinâmica da Transmissão da Dengue

A difusão da dengue é determinada pela densidade e pela dispersão principalmente do mosquito *Aedes aegypti*, apesar de já ter detectado a transmissão dessa doença pelos mosquitos *Aedes albopictus*, e do *Aedes polynesiensis*. Estes vetores têm uma escala limitada de vôo (aproximadamente 200 m para o *Aedes aegypti*), entretanto sabe-se que eles podem voar cerca de 1km para obtenção de alimento.

O mosquito tem fácil adaptação ao ambiente e está sempre em constante difusão. Como podemos observar na figura 3.2, o *Aedes Aegypti* está presente em grande parte do território nacional brasileiro.

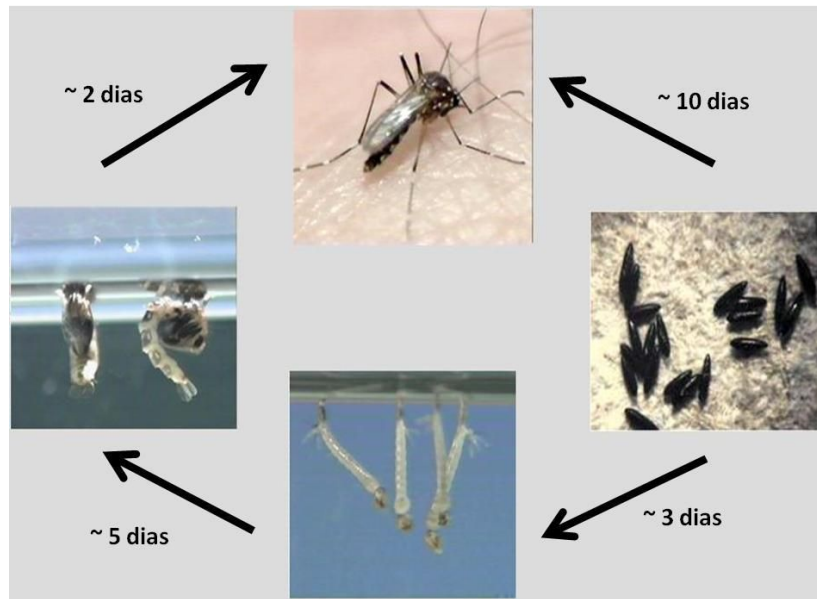


Figura 3.1: Estágios do ciclo de vida do mosquito *Aedes Aegypti*. Ovo – > larva – > pupa – > adulta e ovo – > adulto com os períodos em dias da transição entre as fases.



Figura 3.2: Infestação do mosquito *Aedes Aegypti* no Brasil. No final de 2006 a secretaria de saúde constatou que 3970 municípios brasileiros estavam infestados pelo mosquito.

Devido ao alcance limitado do mosquito, pode-se afirmar que a dengue e febre amarela se espalham local e independentemente da rede de contato social humano. Entretanto, na cadeia epidemiológica:

Mosquito infectado – > *hospedeiro humano suscetível* – > *indivíduo infectado*
– > *mosquito infectado*

existem períodos, ou latências, entre cada estágio da cadeia. Portanto, se considerarmos as viagens rápidas e freqüentes de pessoas infectadas assintomáticas, as mesmas podem ser fatores importantes que condicionam a circulação viral numa visão global. Especialmente no mundo atual em que o trânsito de pessoas em escalas nacional e internacional se realiza em intervalos de tempo curtos ou comparáveis aos estágios da cadeia epidemiológica de transmissão da dengue [2].

Portanto, a dinâmica da circulação do vírus da dengue combina um processo local de contato entre mosquitos e indivíduos em torno de suas casas com a dispersão estocástica de longo alcance através das pessoas infectadas assintomáticas que viajam entre as cidades. Então, se quisermos descrever a pandemia global de dengue devemos levar em conta as redes de transportes nacional e internacional conectando os centros urbanos. A estrutura dessas redes nos leva ao assunto do próximo capítulo.

Capítulo 4

Redes

4.1 Introdução

Muitas estruturas ou fenômenos naturais, como os relacionamentos entre as pessoas, diversos tipos de sistemas biológicos, o conjunto das estradas de um país ou estado (figura 4.1), tem a forma de redes de múltiplas conexões, conhecidas como redes complexas [21, 22, 23].

É importante observar que estas redes, que podem atingir níveis consideráveis de complexidade, podem emergir de regras de construção relativamente simples.

4.2 Definições

Uma rede é um conjunto de elementos, chamados de nós, vértices ou sítios, conectados entre si. A importância do estudo das redes vem da sua identificação nas mais diversas situações.

Grafos são definidos matematicamente como estruturas compostas por um conjunto de vértices (nós) e por um conjunto de pares destes vértices (arestas). As arestas freqüentemente são usadas para indicar alguma espécie de relação entre os nós que ligam, em conformidade com o problema modelado. Questões de interesse incluem como caminhar na estrutura, se é possível e como fazer para, a partir de um nó, atingir outro, etc.

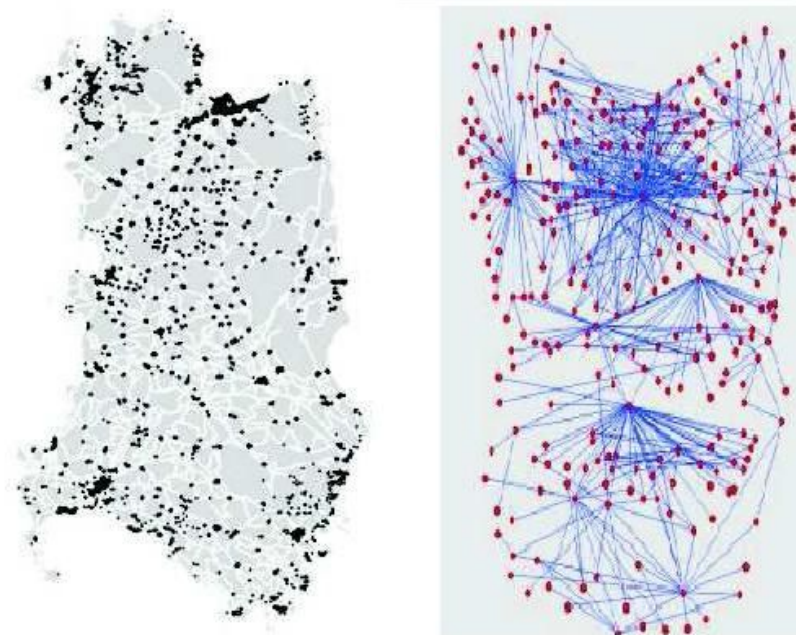


Figura 4.1: Exemplo de redes complexas usadas para representar contatos entre as principais cidades de um estado.

4.3 Redes Complexas

Uma rede complexa é definida como aquela cuja estrutura não segue um padrão regular.

No entanto, há uma dificuldade em se encontrar na literatura uma conceituação clara e universalmente aceita de padrão regular aplicável a este contexto. Alguns trabalhos entendem redes complexas como aquelas que modelam grandes sistemas, privilegiando o tamanho e, ou, contando com o senso comum para delimitar seu escopo [24].

As redes complexas foram estudadas primeiramente pelos matemáticos húngaros Paul Erdos e Alfred Renyi. Trata-se da rede aleatória descrita na seção a seguir.

O objetivo do estudo de redes complexas nos dias de hoje é compreender a estrutura das redes biológicas, sociais e tecnológicos bem como a influência de suas topologias sobre a dinâmica desses sistemas.

4.3.1 Tipos e Propriedades de Redes Complexas

Duas das principais propriedades de redes complexas serão detalhadas a seguir, são elas: agregação e distribuição de conectividade. Os modelos de redes complexas mais conhecidos e mais usados são: watts-strogatz (aleatória), mundo pequeno e livre de

escala. Algumas características desses modelos são discutidas nas subseções seguintes.

4.3.2 Agregação

A agregação de nós de uma rede é uma propriedade de redes aleatórias particularmente importantes no contexto de redes sociais. Observa-se seu predomínio, por exemplo, em uma rede de amigos virtuais [23]. A agregação é caracterizada pelo coeficiente de agregação C . Para um nó i que possui k_i vizinhos, podem existir até $k_i(k_i - 1)/2$ ligações entre eles. C_i é definido como a razão entre o número de ligações existentes entre os vizinhos, denotada por E_i , e o número total permitido, ou seja:

$$C_i = \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (4.1)$$

O coeficiente de agregação, C , é uma média de C_i sobre todos os nós da rede. O coeficiente de agregação fornece a probabilidade de encontrarmos uma conexão entre dois vizinhos de um nó [25].

Erdos e Renyi atentaram para um fato importante: Quanto mais links são adicionados à rede, maior a probabilidade de serem gerados clusters, ou seja, grupos de nós aglomerados [26, 28].

Uma rede, portanto, poderia ter um conjunto de clusters (grupos de nós) que, de tempos em tempos, se desfizesse de modo que a mesma média $\langle k \rangle$ fosse mantida.

4.3.3 Distribuição de Conectividade

A distribuição de conectividade de uma rede está associada ao fato do número de ligações de cada um dos N nós não ser constante. O que caracteriza essa quantidade é uma função de distribuição $P(k)$, que dá a probabilidade de que um nó aleatório selecionado tenha exatamente k ligações [26].

Em vários modelos mais comuns, como a rede aleatória e a rede watts-Strogatz, as ligações são geradas de forma completamente aleatória, fazendo com que os nós tenham aproximadamente o mesmo número de ligações, aproximadamente igual ao valor médio $\langle k \rangle$. Estas redes exibem uma distribuição de Poisson para $P(k)$, a qual possui um máximo em $\langle k \rangle$. Por outro lado, os resultados empíricos recentes mostram que para a grande maioria das redes observadas o grau de distribuição difere significativamente de uma distribuição de Poisson, resultando, por exemplo, numa distribuição do tipo lei de potência, que é o caso das redes livres de escala.

4.3.4 Redes Aleatórias

Desenvolvido por Erdős e Rényi [29], ele pode ser considerado o modelo mais simples de redes complexas. Esse modelo gera uma rede a partir de um número N de vértices isolados, ligando aleatoriamente esses vértices através de arestas. Cada par de nós é conectado com probabilidade p . Quando $p = 1$ eventualmente obtemos um grafo totalmente conectado com número de arestas dado por $n = N(N - 1)/2$. No caso geral temos que o número médio de conexões de cada vértice é dado por $\langle k \rangle = 2n/N = p(N - 1)$ [29]. No caso para qualquer valor de p a rede aleatória terá $n = p \cdot N(N - 1)/2$ ligações. Na figura 4.2 podemos ver um exemplo deste tipo de rede.

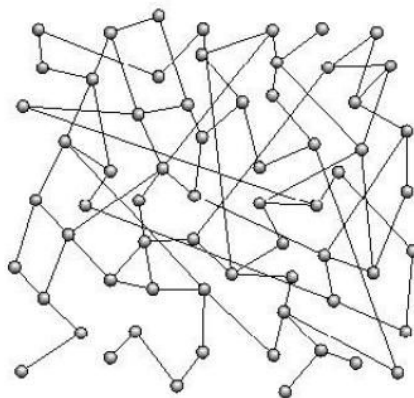


Figura 4.2: Exemplo de rede aleatória com $N = 70$ nós e $\langle k \rangle = 2$.

4.3.5 Mundo Pequeno

As redes complexas conhecidas como mundo pequeno (small-world networks: SW), ou também como redes Watts-Strogatz, foram introduzidas como uma proposta de topologia mais adequada à descrição de algumas propriedades observadas em sistemas de redes reais, que incluem sistemas biológicos, tecnológicos e sociais [28, 29]. A dinâmica das redes SW demonstra que apesar do tamanho considerável das referidas redes, na maioria delas há uma trajetória relativamente curta entre dois nós quaisquer. Tal propriedade é mostrada na figura 4.3, na qual podem ser observadas uma rede regular e outra completamente aleatória, sendo a SW intermediária as duas no que se refere à aleatoriedade.

A distância entre dois nós, l , consiste na menor quantidade de ligações existente no caminho mais curto entre eles. A figura 4.4 mostra a relação entre o livre caminho

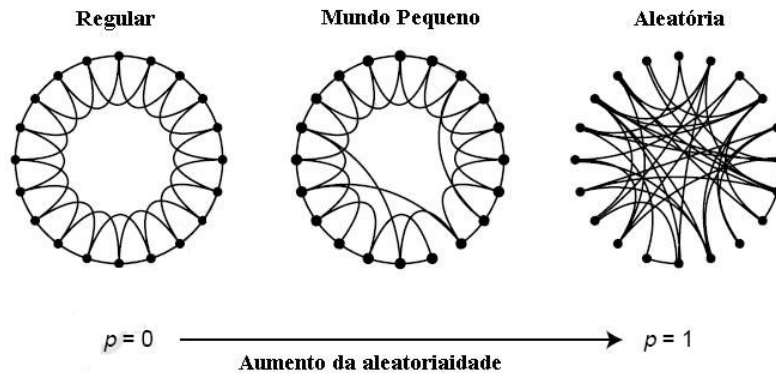


Figura 4.3: Comparação entre a rede regular, mundo pequeno e aleatória, onde a seta indica o aumento da aleatoriedade [29].

médio em função da aleatoriedade, $L(p)$ e o coeficiente de aglomeração também em função da aleatoriedade, $C(p)$. Observa-se na figura que apesar do livre caminho médio cair significativamente com o aumento de p , o coeficiente de aglomeração não o faz. Portanto, para uma rede SW, é claramente visível a característica de clusters, mesmo com livre caminho médio tão baixo.

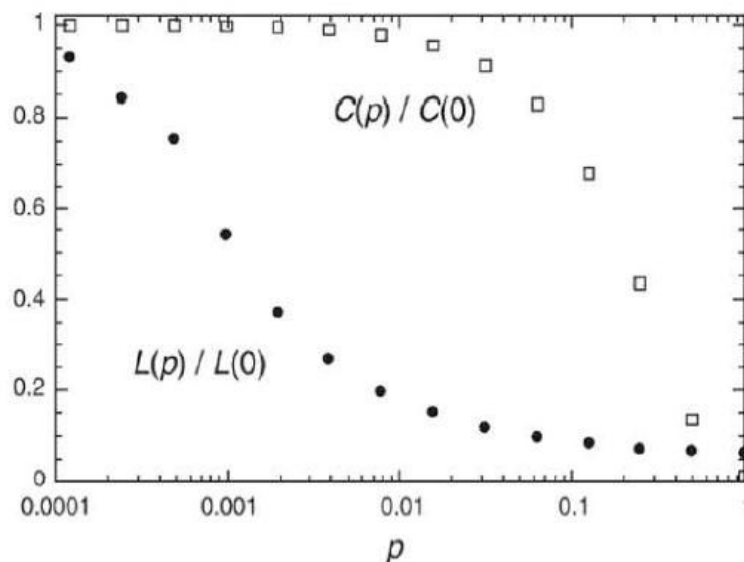


Figura 4.4: Livre caminho médio $L(p)$ e coeficiente de aglomeração $C(p)$ para o modelo SW.

A mais famosa rede SW foi descoberta em uma pesquisa pioneira realizada pelo psicólogo social Stanley Milgram, em 1967. Ele concluiu que havia uma ligação dos

amigos com um comprimento teórico aproximadamente seis entre a maioria de pares de pessoas nos Estados Unidos. Esta propriedade da SW parece caracterizar muitas redes complexas como: as redes de colaboração entre atores de filme, de citações em artigos, de amigos virtuais, etc [29, 30].

4.3.6 Livre de Escala

Diferentemente das redes mundo pequeno, Barabasi [30] mostrou que as redes reais, incluindo a World-WideWeb, a Internet ou as redes metabólicas, possuem uma função de distribuição de conexões que cai com uma lei de potência:

$$P(k) \approx k^{-\alpha} \quad (4.2)$$

As redes que seguem esse tipo de distribuição são denominadas redes livres de escala.

A lei ou padrão de estruturação básico que gera uma rede livre de escala foi estabelecido por Albert Barabasi e consiste em “the rich get richer” (os ricos ficam mais ricos), isto é, quanto mais conexões um nó possui, maiores as chances dele estabelecer novas conexões. Esta característica é chamada também de “preferential attachment” ou conexão preferencial [26]. Um novo nó tende a se conectar com um nó pré-existente com maior número de conexões.

Portanto, tais redes possuem nós que são altamente conectados (hubs ou conectores) e uma grande maioria de nós com poucas conexões. Os hubs seriam os “ricos”, que tenderiam a receber sempre mais conexões ao se adicionar mais nós na rede.

A rede livre de escala difere da rede mundo pequeno principalmente pela função de distribuição. A distribuição de conectividade da rede mundo pequeno tem um valor médio $\langle k \rangle$, concentrando a maioria dos sítios com esse valor de conectividade, já a função distribuição da rede livre de escala mostra uma concentração de sítios com pouca conectividade e poucos sítios com muitas conexões como podemos ver na figura 4.5, portanto a propriedade de “preferential attachment” é predominante nas redes livres de escala.

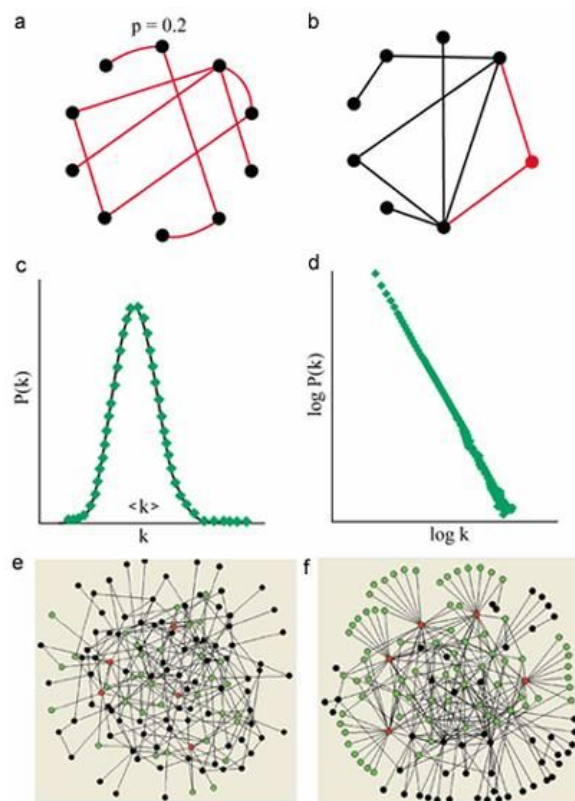


Figura 4.5: Desenho esquemático (a) e (b), gráfico da função de distribuição (c) e (d) e modelos, respectivamente, da rede (e) mundo pequeno e (f) livre de escala.

4.3.7 Rede Mista

A rede mista, aplicada nesse trabalho, e descrita primeiramente no trabalho de Silva [12], consiste em uma rede livre de escala gerada pelo modelo de Barabasi e no ataque preferencial, porém cada um de seus sítios são redes regulares quadradas, podendo variar ou não de tamanho. A figura 4.6 ilustra um tipo de rede mista em que as redes regulares têm tamanhos variados.

Na formação da rede mista são utilizados os mesmos processos de formação de uma rede livre de escala, principalmente a conexão preferencial. Assim, haverá muitos sítios (redes quadradas) com poucas conexões e haverá poucos sítios com muitas conexões.

Esse modelo pode representar bem a estrutura de conexões entre as cidades em um país, onde existem as grandes metrópoles, altamente conectadas, e muitas cidades interioranas que se conectam com poucas cidades. O método usado na construção da rede será mais bem detalhado na seção 6.

No capítulo anterior foi analisado os aspectos biológicos principais da dengue: o ciclo

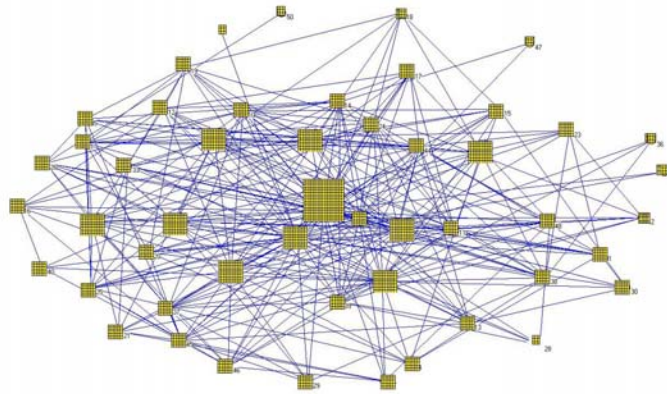


Figura 4.6: Desenho esquemático de uma rede livre de escala onde cada nó é uma rede regular quadrada de tamanho $L \times L$ variado de acordo com o número de conexões. Grafo gerado pelo software PAJEK.

de vida de seu vetor principal, os ciclos de transmissão do vírus entre o vetor e hospedeiro e vice-versa.

Nesse capítulo, por sua vez, discutimos as noções básicas e as características marcantes das redes complexas que parecem ser mais adequadas para descrever o cenário físico no qual se dá a dispersão da dengue. Falta-nos, portanto, fornecer uma idéia geral dos métodos matemáticos usados para se investigar a dispersão de epidemias. Este é o objetivo do próximo capítulo. Ao final dele teremos uma visão global que nos permitirá descrever o modelo de multiplas escalas para a dengue proposto nesta dissertação.

Capítulo 5

Modelos Epidêmicos

O estudo de epidemias por meio de modelos matemáticos tem sido feito há quase um século. A primeira epidemia a ser matematicamente modelada foi a Grande Peste de Londres de 1665-66, que matou cerca de 1/6 da população da cidade. Uma das características da Grande Peste foi aparecer muito rapidamente, crescer de intensidade e depois desaparecer, deixando uma parte da população susceptível não infectada. O mesmo tipo de dinâmica foi observado em outras epidemias, tanto no caso de doenças fatais como no caso de doenças em que os infectados se recuperam e adquirem imunidade [31].

Um dos grandes triunfos da modelagem epidemiológica, desde as primeiras décadas do século 20, foi o desenvolvimento de modelos muito simples, capazes de reproduzir este tipo de dinâmica. No que se segue apresentam-se os princípios básicos destes modelos.

5.1 Os Modelos SIS, SIR e SEIR

Os modelos têm uma estrutura baseada na divisão da população de hospedeiros em várias categorias (S, E, I, R ou outra) cada categoria representa um estado que um indivíduo pode ter, S - susceptível, E - exposto, I - infectado e R - recuperado, essas categorias serão melhor detalhadas na subseção seguinte. Assim os hospedeiros podem fluir entre as categorias, segundo taxas que, em geral, dependem das características biomédicas da doença.

Considere-se o caso muito simples em que só existem as categorias de indivíduos susceptíveis (S) e infectados (I) na população. Os susceptíveis convertem-se em infectados com taxa βI por unidade de tempo. Os infectados podem nunca se recuperar da doença

ou podem se recuperar a uma taxa c , tornando-se imediatamente susceptíveis caso a recuperação não confira imunidade. Nesse caso, não existe a categoria recuperada R . Se não há recuperação, temos o modelo SI e se há recuperação ou reposição podemos considerar o modelo SIS. Representando por quadrados as categorias de indivíduos e por setas o sentido do seu fluxo, tem-se, esquematicamente, os modelos SI e SIS nas figuras 5.1 e figura 5.2:

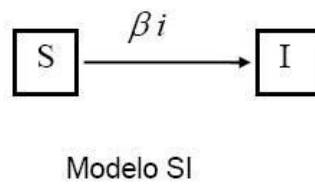


Figura 5.1: Desenho representativo do modelo epidemiológico SI. Onde S é a categoria susceptível, I é categoria infectado, βi é a taxa com qual os indivíduos passa da categoria S para a categoria I .

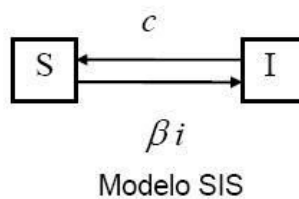


Figura 5.2: Desenho representativo do modelo epidemiológico SIS.

O sistema de equações diferenciais ordinárias que representam o modelo SIS e o significado de cada termo segue abaixo:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = +cI - \beta iS \quad (5.1)$$

+ Recuperados - Infectados

$$\frac{\partial I}{\partial t} = -cI + \beta iS \quad (5.2)$$

- Recuperados + Infectados

onde S e I são, respectivamente, os números de susceptíveis e de infectados. β é o numero de contactos de cada infectado por unidade de tempo, por vezes designado coeficiente de transmissão. O termo βiS assume transmissão dependente de frequências,

ou seja, o número de contactos por indivíduo por unidade de tempo (β) está de alguma forma limitado.

Na maioria dos casos assume-se que o total de indivíduos ($N=S+I$) não varia, logo o coeficiente de mortalidade b e o coeficiente de natalidade d , devem ser iguais, $b = d$ utilizando-se o símbolo b para representar ambas as taxas. Assume-se inicialmente que a doença não causa um acréscimo significativo de mortes entre os infectados. Desta forma o sistema de equações receberiam os termos que representam mortes e nascimentos dos indivíduos e então passa a ser:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = bN - bS + cI - \beta iS \quad (5.3)$$

+Nascimentos - Mortes + Recuperados - Infectados

$$\frac{\partial I}{\partial t} = -bI - cI + \beta iS \quad (5.4)$$

- Mortes - Recuperados + Infectados

Entretanto, existem várias doenças em que os indivíduos infectados podem se recuperar da doença e adquirir imunidade, sendo removidos da classe I. A duração média dessa imunidade varia de doença para doença. Assim, comparando-os aos modelos SI e SIS, inclui-se a categoria dos removidos (R) ou recuperados e imunes [32, 33]. Esta categoria inclui os indivíduos que transitam para fora dos infecciosos (com taxa c) porque recuperaram da infecção e adquiriram imunidade. O modelo compartimental é mostrado na figura 5.3.

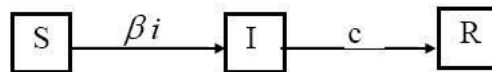


Figura 5.3: Desenho representativo do modelo epidemiológico SIR.

Podemos dizer que em geral os modelos SIR são apropriados para doenças virais que conferem imunidade, como o dengue, o sarampo, a parotidite e a rubéola. Analogamente os modelos SIS são apropriados para várias doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não protege contra uma reinfecção, como a meningite, a malária e a doença do sono. O modelo SIR de Kermack e McKendrick é o mais conhecido modelo matemático para propagação de epidemias [34]. Este modelo inclui também uma taxa de mortalidade d e natalidade b , figura 5.4, e é descrito pelo sistema de ODEs:

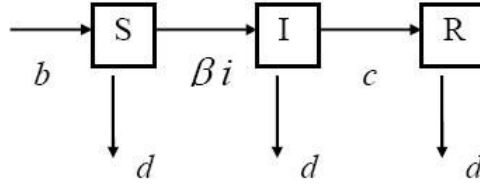


Figura 5.4: Desenho representativo do modelo epidemiológico SIR com taxa de natalidade b e taxa de mortalidade d .

$$\frac{\partial S}{\partial t} = bN - dS - \beta iS \quad (5.5)$$

+Nascimentos - Mortes - Infectados

$$\frac{\partial I}{\partial t} = -dI - cI + \beta iS \quad (5.6)$$

+ Mortes - Recuperados + Infectados

$$\frac{\partial R}{\partial t} = -dR + cI \quad (5.7)$$

+ Mortes + Recuperados

onde S , I e R representam, respectivamente, as populações de suscetíveis, infectados e recuperados; β , b , c e d são o taxa de transmissão, de natalidade, de recuperação e de mortalidade, respectivamente.

Os modelos descritos até esse ponto supõem que o tempo de latência, ou período de viremia, é aproximadamente zero. Contudo, na realidade raramente isto é observado. Por exemplo, o período de latência é de aproximadamente 5 dias no caso da dengue, 10 dias no sarampo e 2 dias na gripe. Todos estes modelos podem acomodar a existência de uma categoria de indivíduos latentes, considerados também como indivíduos expostos (E), isto é, já infectados, mas não-transmissores, situada entre a dos suscetíveis e a dos infectados. Se considerarmos que existe latência, podemos construir os modelos SEI, SEIS, SEIR. Entretanto, a resolução desses modelos via equações diferenciais ordinárias mostra que não existe mudança na dinâmica da epidemia em razão da inclusão dessa nova categoria [35, 36, 37].

Freqüentemente os modelos têm as taxas de natalidade e mortalidade, respectivamente, b e d , pois a taxa de natalidade afeta a categoria dos suscetíveis. As taxas de mortalidade afetam todas as categorias e podem variar entre elas. No caso mais simples em

que se pressupõe que N , o número total de hospedeiros, não varia significativamente, a natalidade e a mortalidade igualam-se, isto é, $b = d$, um pressuposto bastante razoável para muitas populações humanas.

A maior parte dos parâmetros epidemiológicos destes modelos, chamados de taxas vitais, como a taxa de recuperação da doença e taxa de perda de imunidade, podem ser medidas diretamente por estudos apropriados. Já o coeficiente de transmissão β combina fatores biológicos, sociais e ambientais, sendo difícil a sua medição direta.

5.1.1 Sazonalidades no Parâmetro Fundamental

Na população humana, observam-se algumas doenças que, mesmo que não conferindo imunidade, exibem uma prevalência caracterizada por oscilações sazonais ou com períodos de vários anos. Estas oscilações não são previstas pelo modelo SIS elementar. Obviamente, nem todos os pressupostos apresentados para o modelo elementar são em geral respeitados.

Um pressuposto que pode ser violado é que β seja constante sempre. Há várias razões para que uma variação de β possa acontecer. Fatores fortemente sazonais, podem ser determinante para a probabilidade sofre tal efeito como, por exemplo, a exposição do número de contatos que varia durante o dia e/ou fatores climatológicos que variam durante o ano para as diferentes estações.

Frequentemente, sugere-se uma função trigonométrica para simular esse tipo de efeito. Hethcote *et. al.* [38] mostra em seu trabalho as soluções de um modelo deste tipo, no qual a dinâmica é controlada pelo parâmetro:

$$R_0 = \frac{\beta_m}{(c + d)} \quad (5.8)$$

onde β_m é o valor médio de $\beta(t)$. Esse trabalho conclui-se que se $R_0 \leq 1$ a densidade de indivíduos infectados tende a 0 com oscilações amortecidas a medida que o tempo passa, mas se $R_0 > 1$ a densidade de infectados entra num regime de oscilações sustentadas, cujo período acaba por estabilizar ao fim de algum tempo. A Figura 5.5 ilustra as epidemias periódicas assim geradas, quando $R_0 > 1$.

5.2 SIR e SEIR em Redes Complexas

Emmendorfer e Rodrigues utilizaram um modelo de Autômatos Celulares (AC) para estudar a propagação de epidemias com dinâmicas do tipo SIS e SIR [39]. Nesta

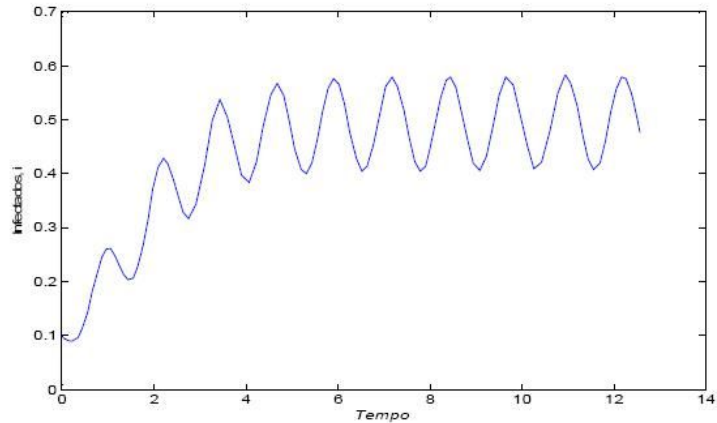


Figura 5.5: Simulação feita com uma variável que oscila periodicamente: $\beta(t) = 2 - 1.8 \cdot \cos(5t)$ e $c = 1$, sendo $R_0 = 2$. A fração inicial de infectados é $i(0) = 0,1$ e, depois de aumentarem, esta oscila sustentadamente ao longo do tempo em torno do valor medio $i_m = 0,5$.

abordagem, as variáveis de estado do sistema, assim como o tempo, são discretas. Um reticulado de células interagentes obedece a algumas regras de mudança de estado. Essas interações locais geram a dinâmica do sistema como um todo. No modelo epidemiológico, cada célula representa um indivíduo, que pode estar em um dentre três estados: suscetível (S), infectado (I) e recuperado (R) [41]. Emmendorfer e Rodrigues estabeleceram que a probabilidade de um indivíduo suscetível se tornar infectado depende do número de contatos que ele possui com outros indivíduos infectados e também da probabilidade de que cada contato resulte em transmissão.

Outro trabalho (Gagliardi *et al.*) [40] mostra a modelagem de epidemias em redes dando importância especial à rede regular e a rede mundo-pequeno, variando o parâmetro de alcance da difusão da doença.

A figura 5.6 mostra duas evoluções de epidemias, onde os sítios passam a estar infectados se estiverem conectados a um nó infectado com probabilidade igual a $\lambda = 0,23$. As figuras comparam a diferença entre o parâmetro, que controla o espalhamento. Quando menor o valor de Γ (mínimo de $\Gamma=0$) mais local é o espalhamento da epidemia.

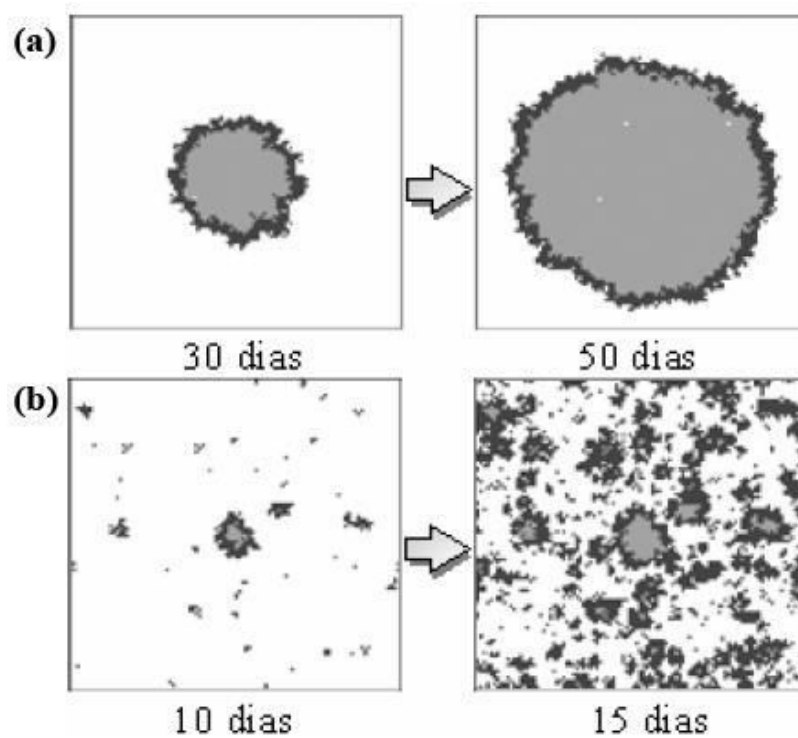


Figura 5.6: Em (a) temos imagens de uma simulação onde o espalhamento é somente local ($\Gamma=0$) e em (b) utilizando os dois tipos de espalhamento, onde podemos notar a formação de outros focos de epidemias graças ao espalhamento global. Ambas as simulações (a) e (b) foram iniciadas com apenas um indivíduo infectado no centro da rede e $\lambda=0.23$ [40].

Capítulo 6

Um Modelo de Múltiplas Escalas para a Disseminação da Dengue

6.1 O Cenário da Epidemia

A propagação de dengue ocorre em uma rede livre de escala com N nós, representando as cidades. Essa estrutura é usada com base em dois argumentos. Primeiro, internacional, nacional e regionalmente as conexões de tráfego entre centros urbanos se comporta com uma rede do tipo livre de escala. Segundo, um fator importante que condiciona a circulação viral são as rápidas e freqüentes viagens de indivíduos infectados assintomáticos entre as cidades [12].

A rede livre de escala é construída utilizando-se o algoritmo de Albert-Barabasi [30]. Nesse algoritmo, a rede livre de escala com N elementos, representando as cidades, é formada a partir de um número inicial N_0 de sítios desconectados. Nesse trabalho usamos $N_0 = 10$. Os demais $N - N_0$ elementos são adicionados à rede, formando cada um, M ligações, seguindo o mecanismo de adesão preferencial. Assim, a probabilidade desses sítios conectarem a um dos elementos preexistentes é proporcional ao número de conexões que este elemento já possui, ou seja, um sítio novo j será adicionado a rede ligando-se a um sítio i segundo a probabilidade:

$$P = \frac{k(i)}{k_{total}} \quad (6.1)$$

onde $k(i)$ é o número de ligações que o sítio i possui e k_{total} é a soma de ligações feitas até o momento da ligação do sítio j . A figura 6.1 mostra um desenho simplifi-

caso de algumas primeiras ligações seguindo a regra probabilística descrita acima. No presente trabalho, cada novo sítio adicionado à rede estabeleceu $M = 4$ ligações.

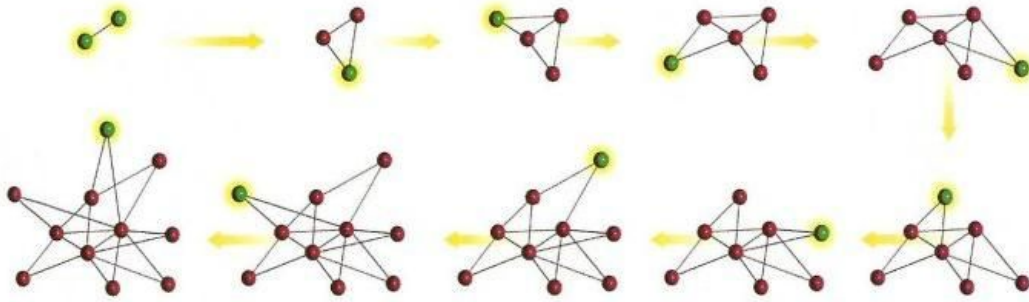


Figura 6.1: Desenho simplificado de uma rede livre de escala sendo formado a partir do algoritmo de Albert-Barabasi, com $N = 2$ sítios inicialmente na rede e cada novo sítio acrescentado a rede estabelecendo $M = 2$ ligações.

A distribuição de conectividades resultante desse algoritmo é dada pela lei de potência

$$P(k) \approx k^{-\alpha} \quad (6.2)$$

com um expoente $\alpha = 2.85$, como mostra a figura 6.2.

Atribuiu-se a cada nó uma rede regular quadrada com tamanhos variáveis L_i segundo a lei de potência

$$P(L) \approx L^{-\nu} \quad (6.3)$$

Esta lei de Zipf descreve empiricamente a distribuição de populações das cidades em vários países do mundo. Para o Brasil um expoente $\nu=2,36$ é determinado a partir dos dados do IBGE [42]. A distribuição usada em nosso modelo, mostrada na figura 6.3 é caracterizada pelo valor $\nu=2,36$.

Ainda mais, para que essa rede mista represente um modelo adequado para um conjunto real de cidades em um país como o Brasil, um dos mais importantes nos quais a dengue é endêmica, estabelecemos que os sítios mais conectados, que são denominados como hubs, sejam as cidades de tamanhos maiores e os sítios periféricos sejam as cidades interioranas com tamanhos menores. Então, no modelo existe uma correlação rígida entre a distribuição de conectividade $P(k)$ e de tamanhos $P(L)$ dos nós da rede. Maiores k estão sempre associados a maiores L , conforme parece ser o

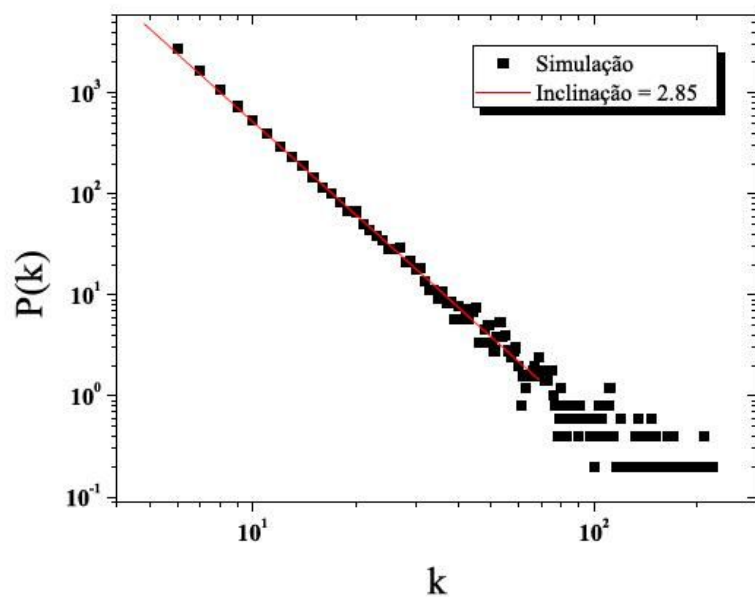


Figura 6.2: Distribuição de conectividade dos $N=50.000$ nós (cidades) da rede livre de escala, simuladas pelo algoritmo de Albert-Barabasi.

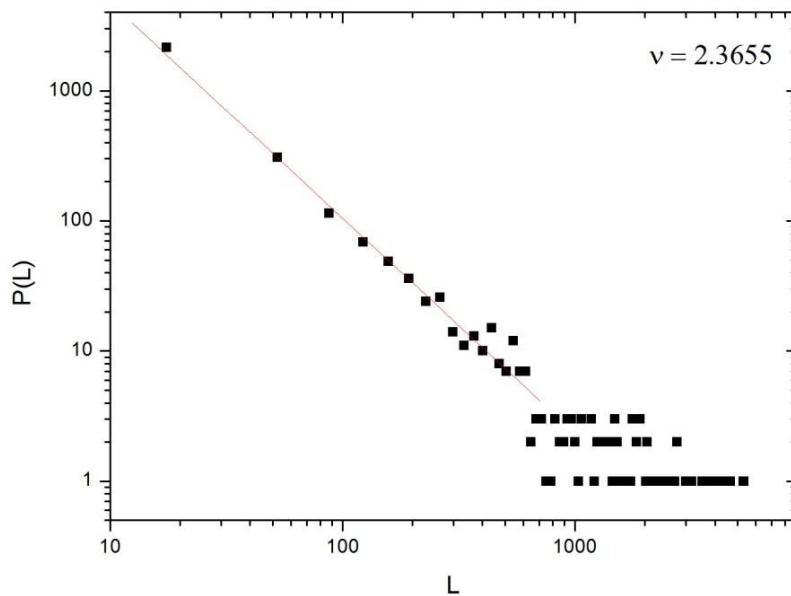


Figura 6.3: Distribuição de tamanhos dos $N=5000$ nós (cidades) da rede livre de escala, usadas em nosso modelo, com tamanhos linear L variando de 10 a 10.000.

caso dos pólos econômicos nacionais, regionais e locais.

Todos os sítios nas redes regulares quadradas representam residências ou simplesmente

indivíduos cujos estados podem ser susceptível, infectado ou imune a um ou mais tipos de vírus da dengue. Para a atribuição desses estados foi utilizada uma notação binária indicada na tabela 6.1 com seus respectivos significados. Uma segunda rede livre de

Tabela 6.1: Valores de imunidade para as diferentes combinações possível no modelo.

Estado	Descrição	Código Binário
0	Virgem, susceptível a qualquer sorotipo	0000
1	Imune ao sorotipo 1, e susceptível aos sorotipos 2, 3 e 4	0001
2	Imune ao sorotipo 2, e susceptível aos sorotipos 1, 3 e 4	0010
3	Imune aos sorotipos 1 e 2, e susceptível aos sorotipos 3 e 4	0011
4	Imune ao sorotipo 3, e susceptível aos sorotipos 1, 2 e 4	0100
5	Imune aos sorotipos 1 e 3, e susceptível aos sorotipos 2 e 4	0101
6	Imune aos sorotipos 2 e 3, e susceptível aos sorotipos 1 e 4	0110
7	Imune aos sorotipos 1, 2 e 3, e susceptível ao sorotipo 4	0111
8	Imune ao sorotipo 4, e susceptível aos sorotipos 1, 2 e 3	1000
9	Imune aos sorotipos 1 e 4, e susceptível aos sorotipos 2 e 3	1001
10	Imune aos sorotipos 2 e 4, e susceptível aos sorotipos 1 e 3	1010
11	Imune aos sorotipos 1, 2 e 4, e susceptível ao sorotipo 3	1011
12	Imune aos sorotipos 3 e 4, e susceptível aos sorotipos 1 e 2	1100
13	Imune aos sorotipos 1, 3 e 4, e susceptível ao sorotipo 2	1101
14	Imune aos sorotipos 2, 3 e 4, e susceptível ao sorotipo 1	1110
15	Imune aos sorotipos 1, 2, 3 e 4	1111

escala com redes regulares quadradas, idêntica no tamanho a primeira rede atribuída para os humanos, é incluída para representar os mosquitos. Para cada sítio em cada rede quadrada é atribuído um estado referente ao mosquito: livre do vetor, ocupado por um vetor não infectado, ou ocupado por um vetor infectado com um dos quatro sorotipos da dengue.

6.2 A condição Inicial da Epidemia

Formada a rede livre de escala, a configuração inicial é determinada com o sorteio aleatório de uma fração de 1% ¹ dos N nós para construir a região endêmica, e,

em cada um desses nós sorteados, o indivíduo infectado é intencionalmente colocado no centro da rede regular. ¹(Com raras exceções, citadas quando for o caso, as simulações foram feitas com $N = 1000$, logo, inicialmente são 10 sítios onde o indivíduo central está infectado.)

Um número de mosquitos necessária para que a população de mosquitos não se extingue correspondente a uma fração de 15% da população da cidade é espacialmente distribuído de forma aleatória nos sítios de cada cidade. Nenhum desses vetores está infectado por qualquer sorotipo da dengue e suas idades variam entre 1 a 30 dias, com igual chance.

6.3 As Regras de Evolução da Epidemia

A interação entre a rede de indivíduos e a rede de mosquitos é feita superpondo-as e promovendo-se as modificações dos estados dos seus sítios em função das diferentes combinações presentes. Veja a figura 6.4. Assim, um mosquito pode adquirir um sorotipo do vírus caso sua posição \vec{r}_M coincida com uma posição \vec{r}_H de um indivíduo infectado e com uma chance λ_p denominada probabilidade de picada [45]. Por sua vez, um indivíduo pode mudar seu estado para infectado, com igual chance λ_p , se sua posição na rede de humanos coincidir com a posição de um mosquito infectado na rede de mosquitos.

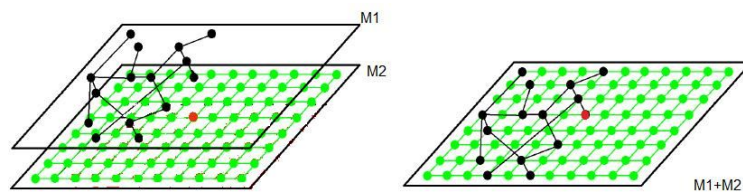


Figura 6.4: Desenho esquemático da interação entre as matrizes representativas das redes M_2 de seres humanos e M_1 de mosquitos preenchida parcialmente.

Mais especificamente, como no modelo o estado inicial possui apenas um indivíduo infectado nos centros de alguns poucos nós (rede quadrada), a primeira etapa necessária para a propagação da doença em cada nó é a sobreposição de um mosquito não infectante à posição desse indivíduo infectado. Então, com a probabilidade de picada do mosquito, o vetor poderá adquirir o sorotipo do vírus presente no indivíduo

infectado. Caso isto aconteça, somente após um tempo de incubação intrínseca de 6 dias (passos de tempo), o mosquito passará a ser infectante e transmitirá estocasticamente a doença durante sua caminhada aleatória com probabilidade λ_p .

Quando um mosquito infectante pica um indivíduo, a infecção desse hospedeiro dependerá de sua imunidade. Caso verifique-se sua suscetibilidade ao sorotipo carregado pelo mosquito, esta pessoa passará a transmitir esse vírus à mosquitos livres do vírus que o picarem depois de passados 5 dias (passos de tempo). Este período é referente ao período de viremia que ocorre na realidade.

6.3.1 A Dinâmica Natural da População Humana

No modelo, a população humana tem tamanho fixo. Porém o estado dos indivíduos varia naturalmente em razão da renovação da população. A taxa de mortalidade da população humana no Brasil, da ordem de 2% ao ano, foi considerada no modelo como o valor para a fração de novos indivíduos susceptíveis introduzidos na rede.

Vale enfatizar que nesse trabalho não é levado em consideração que uma pessoa possa morrer por causa específica da dengue, portanto uma pessoa infectada pode morrer com mesma chance de um indivíduo susceptível.

Finalmente, o trânsito da população humana entre os centros urbanos foi incluído no modelo via uma possibilidade de permutação entre os indivíduos dos nós da rede livre de escala.

Isso é feito sorteando-se dois nós e verificando se eles estão conectados. Caso estejam, um par de indivíduos (um de cada nó) escolhidos ao acaso, intercambiam suas posições com uma probabilidade de viagem, P_{viagem} [43, 44].

Esse mecanismo é responsável por difundir a doença na rede livre de escala, enquanto a regra do autômato celular promove a disseminação da doença dentro da rede regular.

6.3.2 A Dinâmica do Mosquito

As idades de ovo, larva e pupa de um mosquito *Aedes aegypti* somadas resultam no mínimo de 10 dias, assim só mosquitos com idade superior a 10 dias podem voar, picar e por sua vez, reproduzir. Todos os mosquitos considerados no modelo são fêmeas, pois, são apenas elas que atuam na cadeia epidemiológica da dengue.

Os mosquitos adultos executam caminhadas aleatórias simples cujo número de passos

por passo de tempo n_p , foi variado durante a pesquisa a fim de determinar a sua relação com a disseminação da doença.

Somente após executar os n_p passos aleatórios o mosquito poderá se reproduzir com uma taxa que varia sazonalmente segundo a equação

$$TRM = TRM_1 + A \cdot \exp\left(\frac{-a_i \cdot t^2}{2\sigma^2}\right) \quad (6.4)$$

Aqui, TRM_1 é o patamar mínimo para a taxa de reprodução. Adotamos $TRM_1=0,025$. A é a amplitude da exponencial igual a $A=0,35$, a_i é um parâmetro responsável por fazer que a função gaussiana seja reproduzida a cada 365 passos de tempo, e σ foi escolhido de forma que a exponencial apresente valores significativos durante 120 dias (passos de tempo), ou seja, 4 meses mais chuvosos como no Brasil. Um gráfico dessa taxa de reprodução é mostrada na figura 6.5. Como a reprodução e eclosão dos ovos dos mosquitos está diretamente relacionado com as chuvas, o uso da equação gaussiana justifica-se quando comparamos o índice de pluviosidade de regiões de países tropicais como o Brasil. Nitidamente o gráfico de pluviosidade da região nordeste registrado de Jan/1996 até Dez/2001 mostrado na figura 6.5 correlaciona qualitativamente ao nosso modelo. Como já foi mencionado anteriormente não é incomum “forçar” uma sazonalidade num parâmetro fundamental [38].

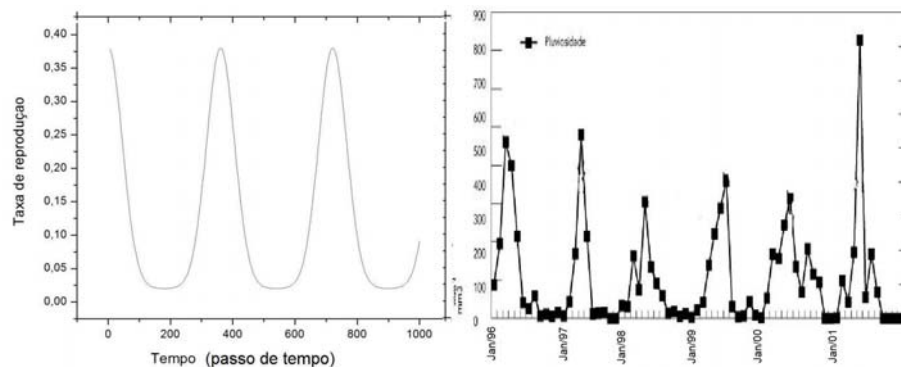


Figura 6.5: À esquerda, a taxa de reprodução do mosquito, conforme equação Gaussiana durante quatro anos, com $TRM_1 = 0,025$, $A=0,35$ e $\sigma = 45$. À direita um gráfico de pluviosidade da região nordeste brasileiro por 5 anos.

Finalmente, sabe-se que 95% dos mosquitos morrem com menos de 30 dias. Assim, um mosquito pode morrer a cada passo de tempo, com uma probabilidade igual a $p_{morte} = 0,0675$, a probabilidade necessária para que 95% dos mosquitos morram com

menos de 30 dias, ou 30 passos de tempo. O raio médio da caminhada do mosquito é de aproximadamente:

$$r = \sqrt{n_p \cdot I_a} \quad (6.5)$$

onde n_p é o número de passos do mosquito e I_a é a idade adulta do mosquito.

A figura 6.6 mostra a evolução temporal da população de mosquitos com parâmetros que levam à sua extinção (Figura 6.6 a) ou sua preservação (figura 6.6 b). Já na figura 6.7 é revelado o pequeno atraso observado na evolução da população de mosquitos em relação a variação da taxa de reprodução. Essa dinâmica é tipicamente encontrada em nossas simulações.

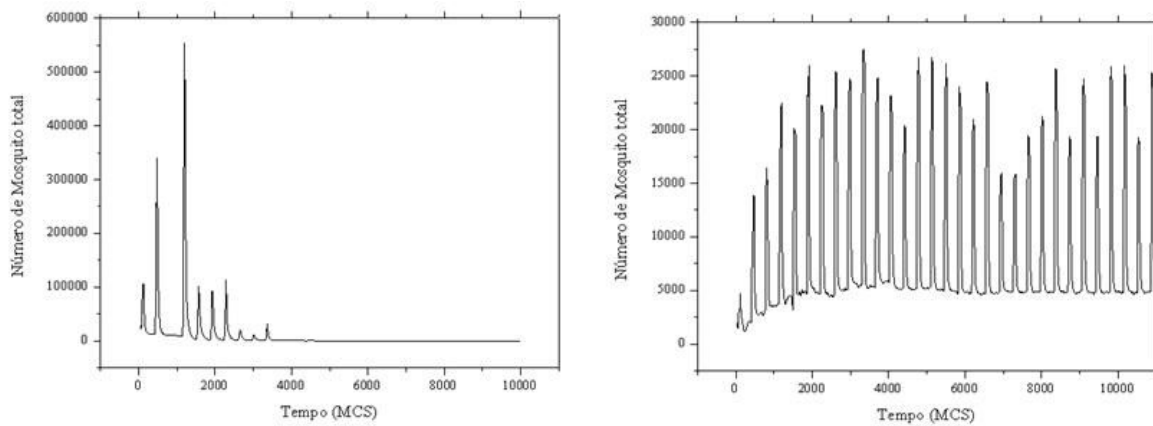


Figura 6.6: Evolução temporal da população de mosquitos para vários anos. Em (a) os parâmetros são $TRM_1 = 0,05$ e $A = 0,1$. Em (b) esses valores são $TRM_1 = 0,025$ e $A = 0,35$.

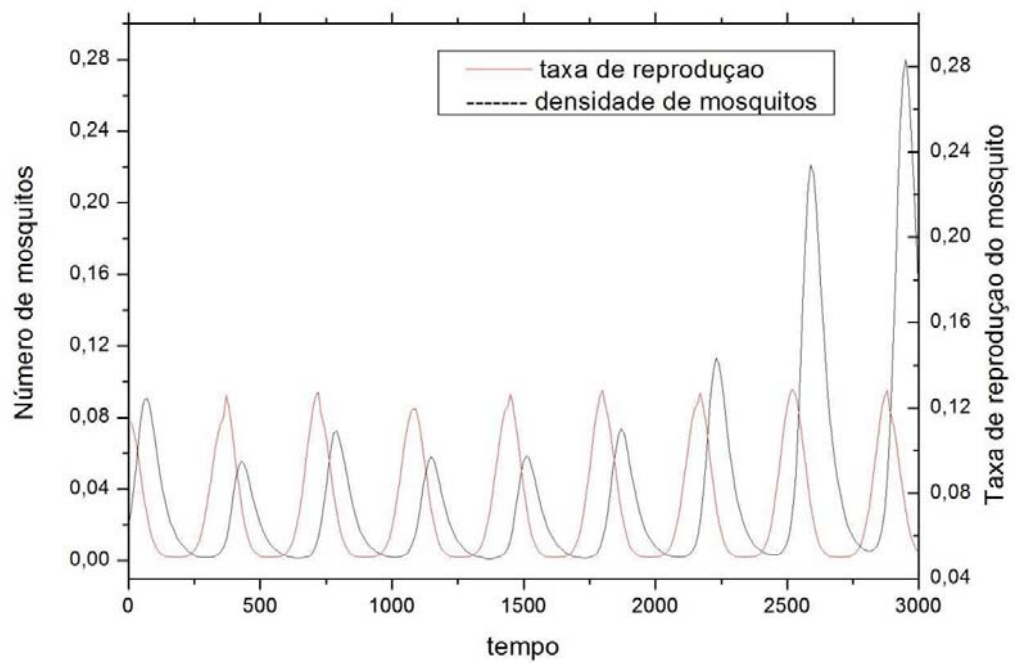


Figura 6.7: Evolução temporal da fração da população (linha mais escura) e da taxa de reprodução (linha mais clara) do mosquito para vários anos. Os valores de $TRM_1 = 0,05$, $A=0,08$ e $\sigma = 45$

Capítulo 7

Resultados e Discussão

As simulações do modelo foram realizadas com a maioria dos seus parâmetros fixa, e outros variados, dependendo do interesse da simulação. A tabela 7.1 mostra os parâmetros usados na simulação onde alguns podem assumir valores entre faixas especificadas pelos intervalos. Os únicos parâmetros variados foram: o número de passos do mosquito, a probabilidade de picada e a probabilidade de viagens entre duas cidades conectadas.

Com o objetivo de observar apenas o efeito da difusidade e da infectividade do vetor, associados ao número de passos do mosquito n_p e a probabilidade de picada λ_p , as simulações foram feitas desconsiderando as viagens de indivíduos entre as cidades. Isto vale dizer que a simulação foi feita apenas dentro de uma cidade.

Assim, conjuntos de simulações de 10 amostras foram realizados com o número de passos do mosquito fixo (esta variável só pode assumir valores inteiros), e variava-se a probabilidade de picada. Observou-se que para alguns valores da probabilidade de picada a epidemia se extinguiu e que para outros a epidemia se mantinha, como mostrados na figura 7.1.

A figura 7.1 mostra o número de casos acumulados de dengue durante o tempo para diferentes valores da probabilidade de picada entre 0,32 e 0,35, mantendo o número de passos do mosquito fixo igual a 12 numa cidade de tamanho linear $L = 500$.

Observa-se que para os valores da probabilidade de picada iguais a 0,32 e 0,33, o número de casos acumulados de dengue param de crescer, portanto nenhum outro caso de dengue é notificado a partir daquele tempo. A contrário, para os valores de λ_p iguais a 0,34 e 0,35 o número de casos acumulados cresce indefinidamente.

O primeiro valor da probabilidade de picada a partir do qual há a prevalencia da doença é chamado de probabilidade crítica. No caso da figura 7.2 trata-se do valor de λ_p^* igual

Tabela 7.1: Valores dos Parâmetros usados no modelo para epidemia de dengue.

Parametros	Descrição	Valor
N	Número de nós na rede livre de escala	acima de 1000
L_i	Tamanho linear das cidades (nós) i ($i = 1, \dots, N$)	[100, 1000] [100, 1000]
ν	Expoente da distribuição dos tamanhos das cidades ($P(L) \sim L^{-\nu}$)	2, 36
T_l	Período pupal/larval do mosquito	10 dias
γ	Taxa de morte do mosquito por unidade de tempo	0, 2 ou 0, 5
TRM_1	Patamar base da probabilidade de reprodução do mosquito	0,025
A	Pico da probabilidade de reprodução do mosquito	0,375
3σ	Largura da probabilidade de reprodução do mosquito	135 dias
T	Periodo do ciclo de cada temporada	1 ano
n_p	Número de passos da caminhada aleatória feita pelos mosquitos	3 ou 32
β	Taxa de nascimento de indivíduos susceptíveis por dia ($p_{nat} = \beta L_i^2$)	$6,03 \times 10^{-5}$
α	taxa diária média de viagens entre cidades	0,1% ou 1%
T_I	Período médio de incubação	5 dias
T_v	Período de viremia	5 dias
T_D	Período médio da doença	5 dias

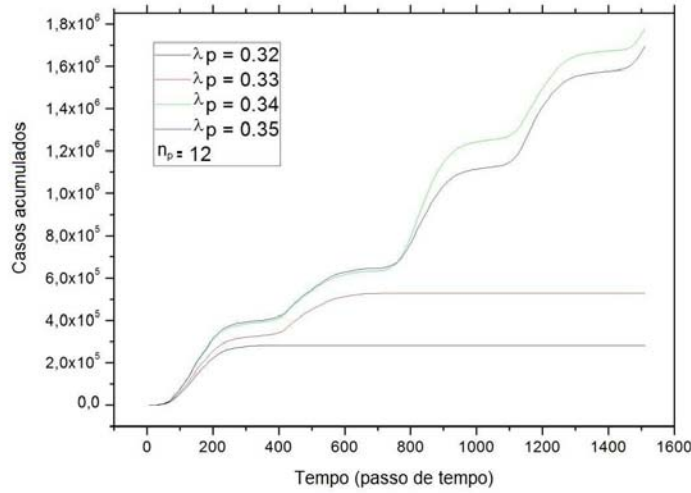


Figura 7.1: Evolução dos casos acumulados de dengue para diferentes probabilidades de picada e $n_p = 12$ fixo.

a 0,34, com precisão de duas casas decimais.

Na figura 7.2 mostra-se como evolui no tempo o número de novos casos de infecção para as prababilidades de picada consideradas na figura 7.1. Novamente, verifica-se que para $\lambda_p = 0,33$ a epidemia extingue espontaneamente.

Para cada valor da difusividade do vetor, isto é, do números de passos que cada mosquito realiza por passo de tempo, foi determinado a probabilidade de infecção crítica. Os vários pares ordenados obtidos são mostrados na figura 7.3. Observa-se que para valores de n_p menores do que 3 a epidemia não se propagou nem mesmo com probabilidade de infecção igual a 1,0. Então, a curva na figura 7.4 represente a separatriz entre as regiões no espaço de parâmetros (λ_p, n_p) nas quais a epidemia se extingue espontaneamente ($\lambda_p < \lambda_p^*(n_p)$) ou se mantem ($\lambda_p > \lambda_p^*(n_p)$).

Expandindo essa análise para os três parâmetros variados, incluindo agora a probabilidade de viagem de indivíduos entre duas cidades conectadas, obtemos o diagrama de fases da figura 7.5.

O número de indivíduos infectados para um tempo suficientemente grande, tende a um valor de saturação, N_{sat} , para taxas de infecção próximas à taxa critica ($\lambda_p \approx \lambda_p^*$). Próximo à transição, ou seja, $(\lambda_p - \lambda_p^*) \ll 1$, o parâmetro N_{sat} varia como:

$$N_{sat} \approx (\lambda_p - \lambda_p^*)^{-\beta}. \quad (7.1)$$

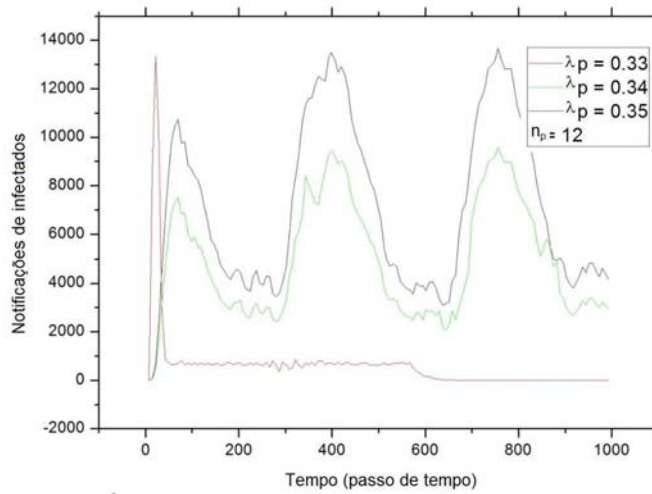


Figura 7.2: Evolução temporal do número de novos casos de dengue para várias probabilidades de picadas λ_p e número de passos $n_p = 12$ fixo.

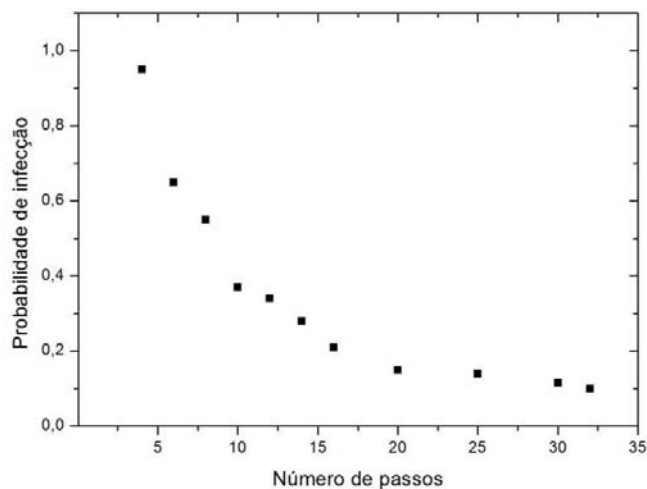


Figura 7.3: Probabilidade de infecção crítica para diferentes número de passos.

O valor de $\beta = 3,80$ encontrado para o modelo de infecção em uma rede quadrada com $n_p = 12$ e $\lambda_p^* = 0,337$ é mostrado na figura 7.6. O mesmo foi feito para outros valores de n_p e λ_p^* porém, foram obtidos valores diferente de β ou mesmo não foi observado uma lei de potência. Devido as oscilações nas densidades de indivíduos torna-se difícil caracterizar as propagações de epidemias com expoentes críticos do tipo β .

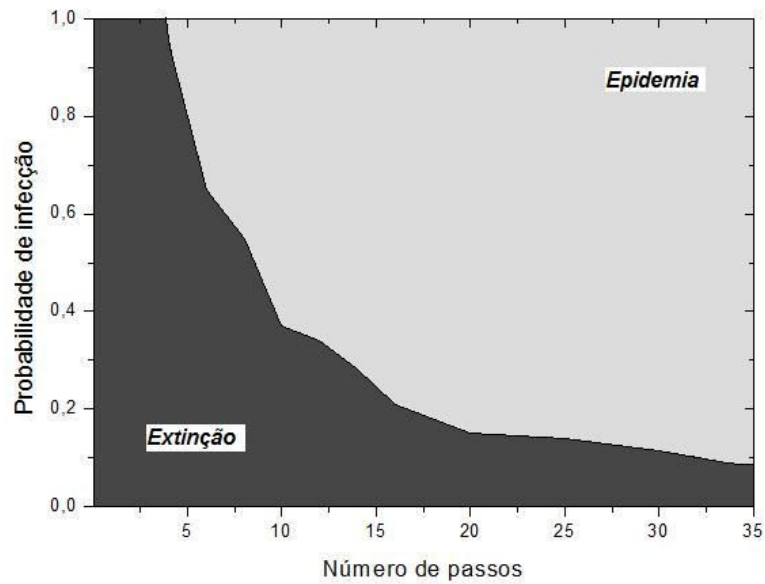


Figura 7.4: Diagrama de fases estimado no espaço de parâmetros probabilidade de infecção e número de passos.

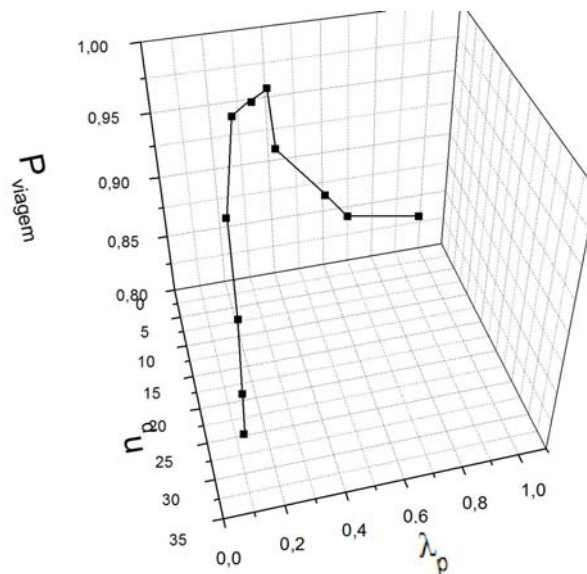


Figura 7.5: Espaço de fase (estimado) com a probabilidade de infecção, número de passos do mosquito, probabilidade de viagem.

Mapas como os mostrados na figura 7.7 e figura 7.8 foram feitos com o objetivo de estudar qualitativamente os padrões espaço-temporais de evolução da epidemia de dengue em uma única cidade (nó da rede livre de escala).

No caso da figura 7.7 o mapa mostra as oscilações no tempo no número de indivíduos

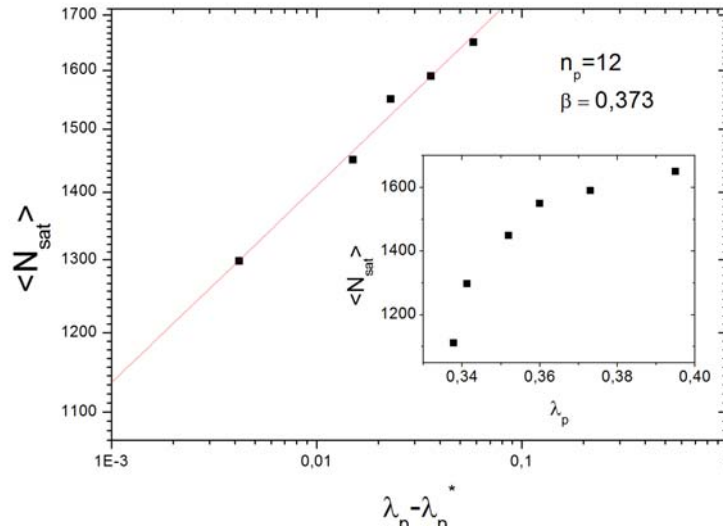


Figura 7.6: Expoente $\beta = 0,373$ calculado para simulações com $n_p = 12$ e valores de λ_p próximos de $\lambda_p^* = 0,337$.

infectados. Inicialmente o número de indivíduos infectados cresce rapidamente, porém nos últimos quadros verificamos que o raio da região epidêmica não cresce significativamente e há uma diminuição dos indivíduos infectados (pontos mais escuros, valor igual a 1) e também nos indivíduos recuperados (pontos mais claros, valor igual a 0). Os tempos a que se referem cada um dos mapas são, respectivamente, $t_1 = 60$, $t_2 = 120$, $t_3 = 180$, $t_4 = 240$, $t_5 = 300$ e $t_6 = 360$. De modo análogo, e para os mesmos parâmetros na figura 7.7 são mostrados também o mapa da população de mosquitos para se fazer comparações. Apesar de haver a concentração da epidemia, não há concentração de mosquitos, pois estes executam movimento aleatório e inicialmente são distribuídos aleatoriamente. Na realidade, entretanto, para reproduzir um mosquito necessita de picar indivíduos e obter sangue e as pessoas numa cidade não estão necessariamente uniformemente distribuídas. Aqui os pontos mais claros, cujo valor é igual a 0, significa os mosquitos susceptíveis e os pontos mais escuros cujo valor é 1, representam os mosquitos infectantes.

Outro mapa de indivíduos foi feito para intervalos de tempos maiores. Veja figura 7.8. Nela observamos o fato do epicentro da epidemia mudar de lugar. Isto deve-se ao fator imunidade já que a pessoa não pode readquirir a doença, e à difusividade dos vetores infectantes. Os tempos a que se referem cada um dos mapas são

$t_1 = 200$, $t_2 = 400$, $t_3 = 600$ e $t_4 = 800$.

Na figura 7.9 são mostrados mapas nos quais dois tipos de vírus são lançados já na configuração inicial, e observa-se que há um espalhamento radial de cada sorotipo. Com o passar do tempo, uma onda de infecção não interfere sobre a outra, e as duas regiões continuam crescendo radialmente. Vale enfatizar que a imunidade à dengue é específica ao sorotipo adquirido pelo indivíduo e este está susceptível à uma segunda infecção pelo segundo sorotipo assim que recuperar do primeiro¹.

Entre os vários levantamentos feitos pelo ministério da saúde brasileiro está o registro do número de notificações de novos casos de dengue por semana epidemiológica separados por região. Parte desse controle feito no ano de 2006 é mostrado na figura 7.10. Motivados por estes registros foram determinados os números de novos casos em cada semana obtidos pela simulação. A figura 7.11 mostra o número de casos notificados por vários anos e a figura 7.12 mostra uma superposição dos casos notificados em um ano, resultado típico em praticamente todas as simulações.

As simulações reproduzem qualitativamente os registros epidemiológicos como se pode ver comparando-se o número de casos acumulados simulados, mostrado na figura 7.13 a esquerda, e o de casos acumulados fornecidos pelo ministério da saúde, mostrado na figura 7.13 a direita.¹(Pesquisas na epidemiologia verificam uma imunidade geral de curto prazo, porém esta hipótese ainda não é unânime).

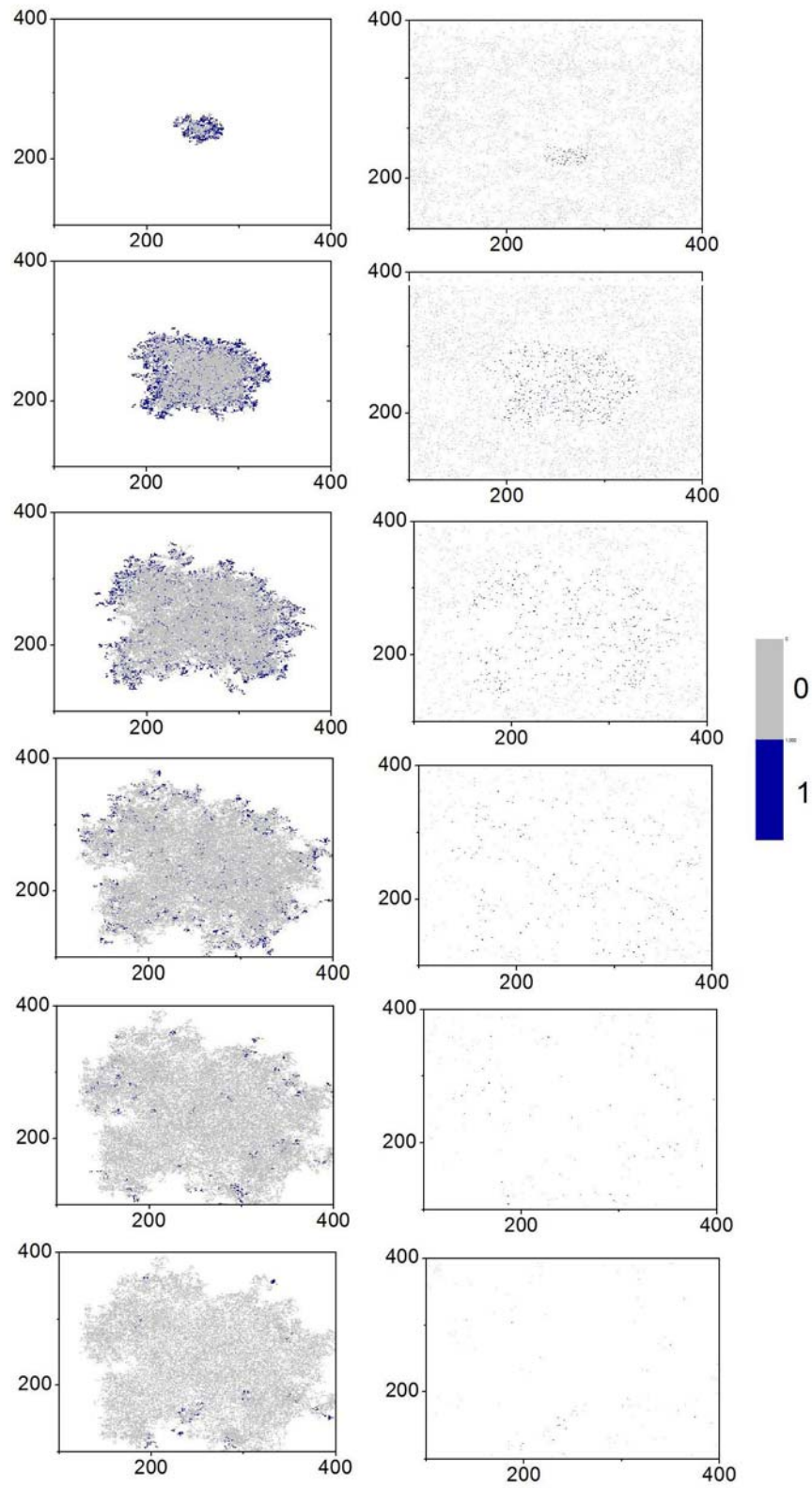


Figura 7.7: Mapas de estado dos indivíduos infectados (esquerda) e dos mosquitos (direita) distintos por cor (0 = mais claro = imune e 1 = mais escuro = infectado). Os parâmetros usados são $n_p = 12$ e $\lambda_p = 0,34$.

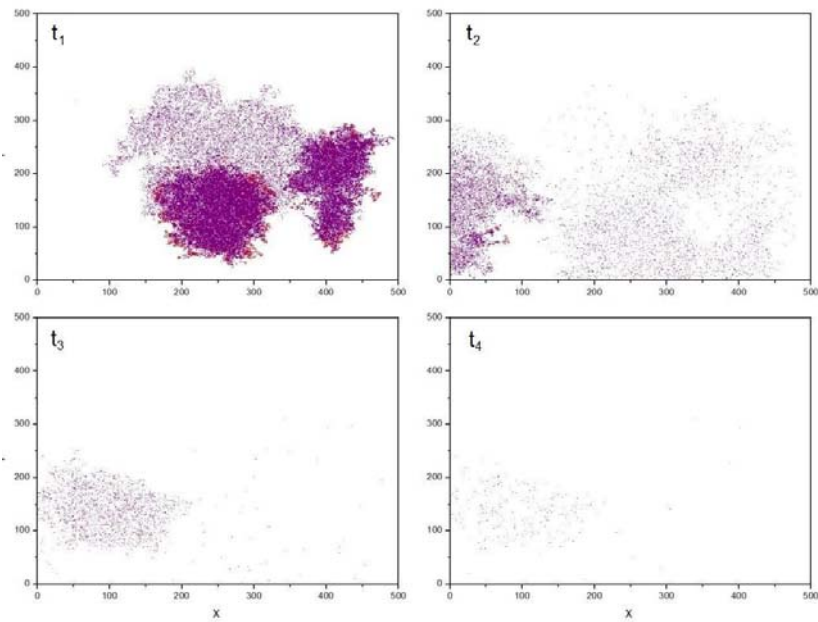


Figura 7.8: Mapas de estado dos indivíduos distinto por cor. Os parâmetros são $n_p = 14$ e $\lambda_p = 0,34$.

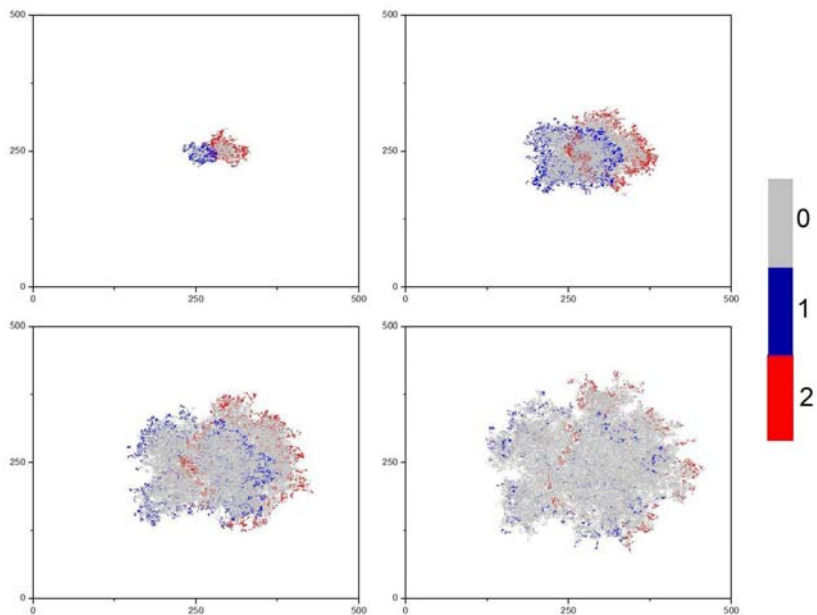


Figura 7.9: Mapas de estado dos indivíduos distinto por cor (0 = indivíduos recuperados, 1 = infectados com sorotipo 1, e 2 = infectados com sorotipo 2). Os parâmetros são $n_p = 14$ e $\lambda_p = 0,34$.

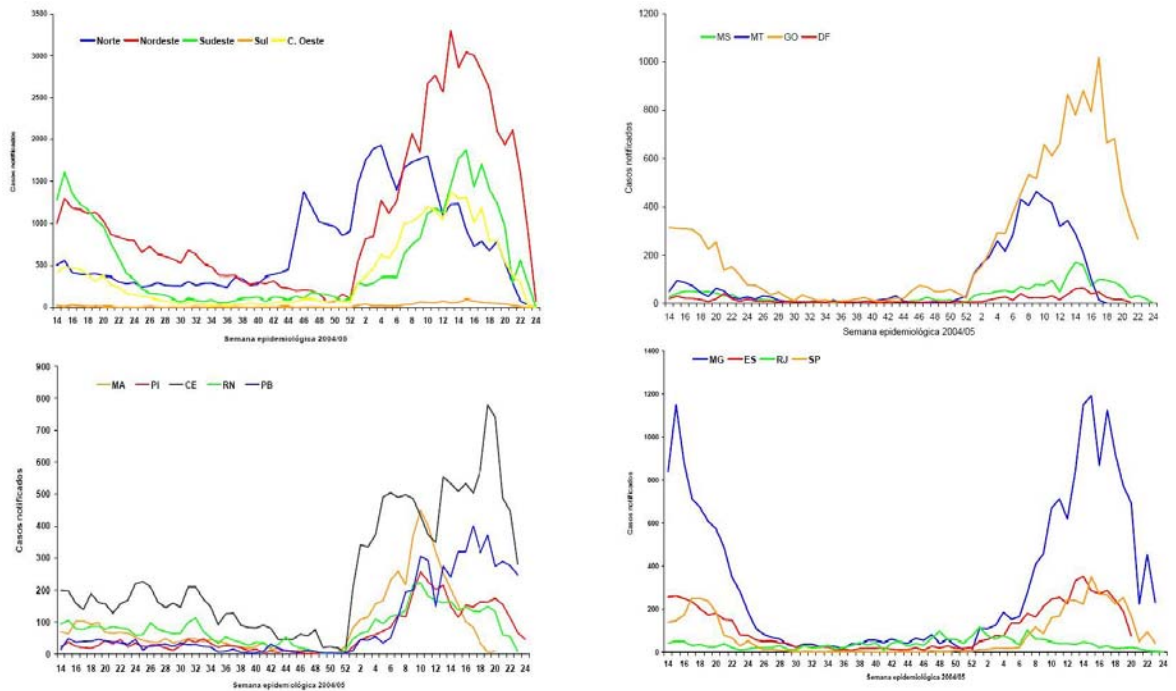


Figura 7.10: Números de notificações de casos de dengue em função do tempo. Para diferentes regiões do Brasil. Começando do lado de cima e esquerdo é o Brasil e a direita região Centro-Oeste, assim por diante, Nordeste e Sudeste.

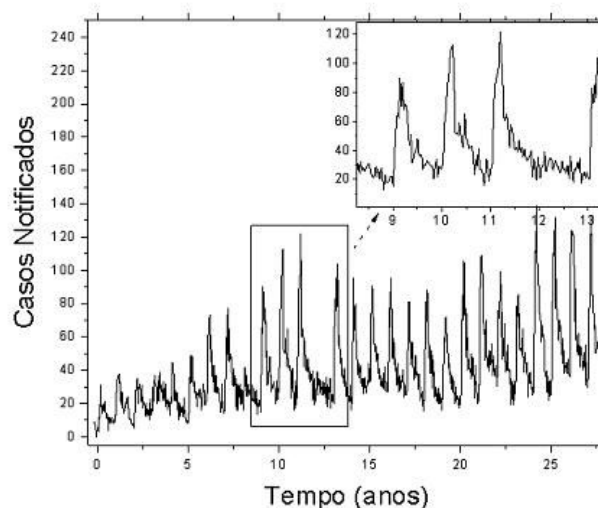


Figura 7.11: Números de notificações de casos de dengue em função do tempo. A rede de $N=1000$ nós com valores de $\lambda_p = 0,34$ e $n_p = 12$.

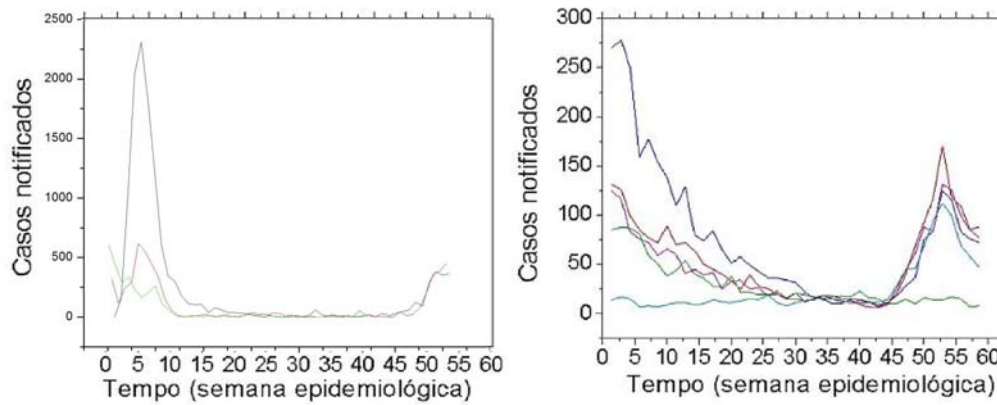


Figura 7.12: Números de notificações de dengue obtidos na simulação para um período de um ano (representando de março a março). Os valores de $\lambda_p = 0,28$ e $n_p = 14$ em (a) e $\lambda_p = 0,34$ e $n_p = 12$.

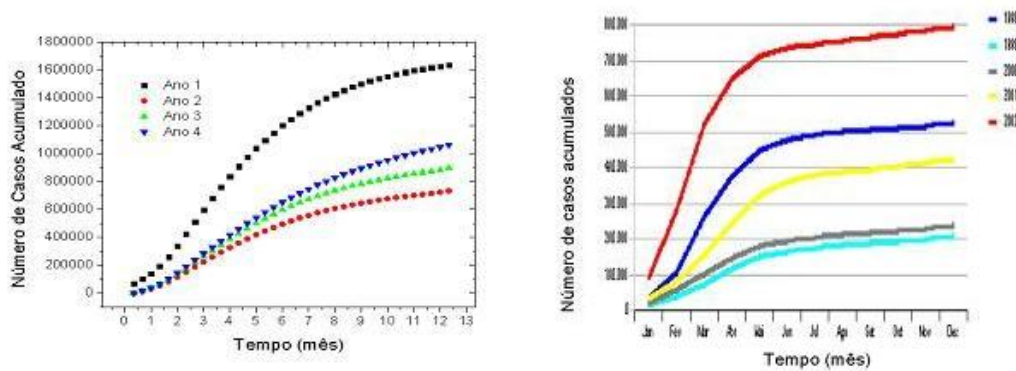


Figura 7.13: Número acumulado de casos de dengue no decorrer dos meses obtidos via simulação(esquerda). Os parâmetros usados foram $\lambda_p = 0,35$ e $n_p = 12$. Número acumulado de casos de dengue no Brasil em função do tempo no período de cinco anos. Fonte: Ministério da Saúde (direita).

Capítulo 8

Conclusões

A dinâmica de transmissão da dengue é um processo complexo que envolve imunidade específica a cada um dos quatro sorotipo do vírus, taxas de reprodução dos vetores e números de indivíduos infectados que variam sazonalmente, viagens frequentes de indivíduos assintomáticos que determinam a circulação global do vírus. Assim, dependendo das combinações de parâmetros pode haver a extinção ou a preservação da epidemia. Assim como o período de viremia que determina as viagens de indivíduos assintomáticos.

As redes livres de escalas na qual cada nó é uma rede regular quadrada são bons modelos para o estudo da disseminação de epidemias em nível nacional e internacional. Esse modelo de multiplas escalas deve ser cada vez mais utilizado para o estudo de propagação de doenças como a dengue [11].

Neste presente trabalho foram analisados o efeito de três parâmetros, a saber, o número de passos do vetor por unidade de tempo n_p , a probabilidade de picada do mosquito λ_p , e da taxa de viagem P_{viagem} , sobre a disseminação da dengue.

A evolução dos casos acumulados e dos casos notificados de dengue mostra uma transição de fase entre um estado de extinção da dengue e prevalência da doença. Logo, foi possível determinar um diagrama de fases em 2D no espaço de parâmetros (λ_p, n_p) delimitando as regiões de extinção e prevalência da dengue. Entretanto um diagrama de fase em 3D no espaço de parâmetro $(\lambda_p, n_p, P_{viagem})$ foi pouco eficiente na delimitação de regiões de extinção e preservação da epidemia.

Fixando os valores dos parâmetros próximos a fronteira crítica entre as duas regiões calculou-se o expoente β associado a densidade de infectados. O valor de $\beta = 0,373$ referente a número de passos executados pelo mosquito por unidade de tempo $n_p = 12$ e para uma probabilidade de picada crítica $\lambda_p^* = 0,337$ não foi o mesmo encontrado para

outros valores de n_p e λ_p^* . Para $n_p = 14$ e $\lambda_p^* = 0,28$ foi obtido um valor de $\beta = 0,521$. Entretanto, para $n_p = 10$ e $\lambda_p^* = 0,385$ não se verificou um comportamento tipo lei de potência.

Os mapas de indivíduos infectados mostram qualitativamente a evolução da epidemia de dengue em uma única cidade (nó da rede livre de escala). Alguns mostram mudanças na posição do epicentro da doença, enquanto outros mostram a independência na propagação de duas ondas de infecção associados a sorotipos diferentes. Já os mapas das posições e estados dos mosquitos mostram que não há concentrações de mosquitos próximos da região endêmica.

Nesse trabalho foram obtidas séries temporais de indivíduos infectados para o modelo SEIR que estão de acordo com séries temporais registradas pelo ministério da saúde durante os anos para diferentes regiões. Um acordo qualitativo também é obtido para os casos acumulados de dengue simulados e os dados empíricos.

Uma das perspectivas para esse trabalho é estudar algumas táticas de combate à doença, como o efeito do “fumacê” que aumenta a probabilidade de morte dos mosquitos adultos ou a eliminação dos criadouros que diminui a probabilidade de reprodução dos mosquitos. Assim será possível saber quais os meios mais efetivos no combate a epidemia de dengue, já que uma vacina para a dengue ainda não foi desenvolvida e a quarentena de indivíduos infectados é inviável. Outra perspectiva é verificar a taxa com que as cidades obtêm o vírus e assim conhecer a relevância das cidades mais conectadas na propagação da doença em um âmbito global.

Referências Bibliográficas

- [1] Fundação Nacional de Saúde, *www.funasa.saude.gov.br*. Acessado pela ultima vez no dia 22/11/2008.
- [2] Ministério da Saúde *www.saude.gov.br*.
- [3] Elisane Rodrigues, *Estudo da Recorrência de Dengue em Ipatinga/MG*, Tese de mestrado da Unileste . 2005.
- [4] Barreto, Maurício L.; Teixeira, Maria Glória *Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa*, Informe Epidemiológico do SUS 1999, 8(4):5-33.
- [5] Pedro Luiz Tauil, *Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil*, Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, (2002).
- [6] Rejane Cristina Dorn, *Estudo da Recorrência de Epidemias de Sarampo através de um Modelo de Autômatos Celular*. Tese de mestrado da UFPE. 2004.
- [7] M.C. Gonzalez, H. J. Herrmann, A. D. Araújo, *Cluster size distribution of infection in a system of mobile agents*, Elsevier Science, (2006).
- [8] Marcelo Kuperman, Guillermo Abramson, *Small World Effect in an Epidemiological Model*, Phys. Rev. E, (2001).
- [9] C. Moore, M.E.J. Newman, *Epidemics and percolation in small-world networks*, Phys. Rev. E 61 (2000) 56785682.
- [10] Romualdo Pastor-Satorrasl, Alessandro Vespignani, *Epidemic Spreading in Scale-Free Networks*, Phys. Rev. Lett. 86 (2001) 32003203.

- [11] L. B. L. Santos, M. C. Costa, S. T. R. Pinho, R. F. S. Andrade, F. R. Barreto, M. G. Teixeira, and M. L. Barreto *Periodic forcing in a three level cellular automata model for a vector transmitted disease*. arXiv:0810.0384v1 Oct (2008).
- [12] Samir L. Silva, Jackson A. Ferreira e Marcelo L. Martins, *Epidemic spreading in a scale-free network of regular lattices*, Physica A, 377, (2007) 689697.
- [13] World Health Organization, *Impact of Dengue*. <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>
- [14] HALSTEAD, Scott B.. *Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ?*. Rev Panam Salud Publica. (2006), v. 20, n. 6, pp. 407-415. ISSN 1020-4989.
- [15] PAHO - Pan American Health Organization. www.paho.org/
- [16] Silva, M. D. *A dengue é um dos principais problemas de saúde pública no mundo*. Revista saúde em destaque.
- [17] <http://www.cdc.gov/> *Transmission of Dengue Virus by Aedes aegypti*. CDC - Centers for Disease Control and Prevention, (2002).
- [18] Programa Nacional de Controle da Dengue, *Boletim Situação Epidemiológica da Dengue Janeiro a Março de 2006*. 13 (2006).
- [19] Ministério da Saúde, *Informe Epidemiológico da Dengue, Janeiro a Dezembro de 2007*. Cad. Saúde Pública, (2008).
- [20] *The population knowledge concerning dengue fever, vectors, and control measures in São José do Rio Preto, São Paulo state*, Cad. Saúde Públ, Rio de Janeiro, 13(3):447-453, jul-set, 1997
- [21] ALBERT, R., BARABASI, A. L.; *Statistical Mechanics of Complex Networks*. Rev. Mod. Phys. 74: 47-97 (2002).
- [22] NEWMAN, M. E. J.; *The structure and function of complex networks*. SIAM, Review 45(2): 167-256 (2003).
- [23] Raquel da Cunha Recuero, *Teoria das Redes e Redes Sociais na Internet: Considerações sobre o Orkut, os Weblogs e os Fotologs*, XXVII Intercom., (2005).

- [24] André Franceschi de Angelis, *Projeto de Kyatera Redes Complexas*, (2005).
- [25] Sidney Geraldo Alves, *Simulações de eleitores e dos efeitos de pesquisa de opinião usando um modelo de autômatos celulares*, Tese de mestrado da UFMG, (2002).
- [26] Réka Albert¹, Albert-Lászlo Barabási, *Statistical Mechanics of Complex Networks*, J. Phys. A, (2001)
- [27] Kochen, M. *The small world*. Norwood, NJ: Ablex, 1989
- [28] L. A. N. Amaral, A. Scala, M. Barthelemy, H. E. Stanley, *Classes of small-world networks*, PNAS Early Edition, (2000).
- [29] Reka Albert, Albert-Laszlo Barabási, *Collective dynamic of small world networks*, Nature, 393 (1998) 440442.
- [30] Albert, R.; Jeong, H.; Barabási, A. L., *Diameter of the World-Wide Web*, Nature, Vol. 401, 1999, 130-131.
- [31] Gomes, MC. *Dinâmica Populacional de Doenças Transmissíveis*. Assoc. Estudos da F.C.L., Lisboa, 198 p, 1998. (3^a Ed)
- [32] Erik Volz, *SIR dynamics in structured populations with heterogeneous connectivity*, Journal of Mathematical Biology manuscript, (2005).
- [33] Romualdo Pastor-Satorras¹, Alessandro Vespignani, *Immunization of complex networks*, Phys. Rev. E, (2002).
- [34] Kermack, W.O., McKendrick, A.G., *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*, Proc. Roy. Soc. Lond. A 115, pg 700-721, (1927).
- [35] Anderson, R.M., May, R.M. *Population Biology of Infectious Diseases: Part 1*, Nature 280, pg 361-367, (1979) .
- [36] Gomes, MG, A Franco, MC Gomes, and GM Medley, *The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy*. Proceedings of the Royal Society of London B 271: 617-623, 2004.
- [37] L. Hufnagel, D. Brockmann, T. Geisel, *Forecast and control of epidemics in a globalized world*, Phys. Rev. Lett., (2003).

- [38] H.W. Hethcote, H.W. Stech and P. van den Dreissche *Periodicity and stability in epidemic models: A survey*, In Differential Equations and Applications in Ecology, Epidemics and Population Problems, Claremont Conference Proceedings, S. Busenberg and K. Cooke, eds., Academic Press, New York, 1981, 65-82
- [39] L.R. Emmendorfer e L.A.D. Rodrigues, *Um modelo de Autômatos Celulares para o Espalhamento Geográfico de Epidemias, Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, Physics B. (2001).
- [40] Henrique Fabrício Gagliardi, Domingos Alves, *Redes Complexas e Modelagem de Epidemias* CNMAC - sbmac, (2005).
- [41] Jaewook Joo, Joel L. Lebowitz, *Behavior of susceptible-infected susceptible epidemics on heterogeneous networks with saturation*, Phys Rev. E , (2004).
- [42] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo demográfico, 2000. Rio de Janeiro; 2000.
- [43] Andrea De Montis, Marc Barthlemy, Alessandro Chessa, Alessandro Vespignani, *The structure of Inter-Urban trafic: A weighted network analysis*. Phys. Rev. E , (2005) cond-mat 0507106.
- [44] R. Guimera, S. Mossa, A. Turttschi, L.A.N. Amaral, *The worldwide air transportation network: anomalous centrality, community structure, and cities global roles*, Proc Natl Acad Sci 102 (2005) 77947799.
- [45] M.C. Gonzalez, H. J. Herrmann, *Scaling of the propagation of epidemics in a system of mobile agents*, Elsevier Science , 19 (2003).

Apêndice A

Conceitos Básicos de Epidemiologia

A *epidemiologia* é a ciência que estuda o processo saúde-doença em populações humanas, analisando o espalhamento das doenças entre os indivíduos destas populações e sugerindo medidas de prevenção, controle e erradicação.

A *semana epidemiológica* é o período que inicia no domingo e termina no sábado. Em um ano há 52 semanas epidemiológicas começando no primeiro domingo do ano e terminando no primeiro sábado do ano seguinte. Uma *Doença* pode ser definida como uma falha nos mecanismo de adaptação do organismo. Tal processo conduz a uma perturbação da estrutura, ou função de um órgão, ou de um sistema, ou de todo o organismo, ou de suas funções vitais.

A designação de *doença contagiosa* é reservada às doenças infecciosas cujas transmissões se dão por contatos diretos entre indivíduos sadios e indivíduos infectados.

A *transmissão direta* é a transferência rígida do agente, que acontece pelo contato direto de superfícies, no ato de tocar, ou por projeção de gotículas de muco e saliva como no ato de tossir.

A *transmissão indireta* pode dar-se através de objetos contaminados, por insetos vetores, como é no caso da Dengue, ou mediante aerossóis microbianos.

As *doenças infecciosas* constituem a área mais tradicional da epidemiologia. Doenças infecciosas são todas aquelas resultantes de uma penetração, desenvolvimento ou multiplicação de um agente infeccioso no organismo de uma pessoa ou um animal.

Denomina-se *epidemia* o aumento excessivo do número de casos de uma dada doença infecciosa, ou seja, é uma alteração do estado de saúde-doença de uma população, caracterizada por uma elevação crescente e descontrolada dos coeficientes de incidência de determinada doença.

O agente infeccioso responsável pela doença do Dengue é um *vírus*. Muitas das infecções

virais são reconhecidas como doenças agudas. O paciente infectado pode recuperar-se da infecção adquirindo imunidade ao vírus, como nas infecções por Dengue, Sarampo e Catapora, ou morrer durante a fase aguda da doença.

No caso de *infecção persistente*, o sistema imunológico não consegue eliminar completamente o vírus do corpo, o qual persiste por meses ou anos, o que acontece no caso da infecção pelo HIV.

O *período de incubação* é o intervalo compreendido entre a exposição do organismo ao agente infeccioso e o aparecimento de sinais e sintomas, ou seja, entre o momento do contágio e o início das manifestações clínicas.

O *período de transmissibilidade* é o intervalo de tempo durante o qual o agente infeccioso pode ser transferido, direta ou indiretamente, de um indivíduo infectado a outro, ou de um animal infectado ao homem.

A *incidência* de doenças em uma população significa a ocorrência de novos casos relacionados à unidade de intervalo de tempo: dia, semana, mês ou ano. A incidência mede a intensidade com que estão surgindo novos doentes em determinadas comunidades.

A *medicina* conseguiu controlar e prevenir muitas doenças infecciosas com o uso de vacina, antibióticos (e outros medicamentos) e outros mecanismos profiláticos. Mesmo assim o nível de ocorrência de doenças infecciosas continua elevado. Fatores como mudanças genéticas do patógeno fazem com que recursos já disponíveis se tornem obsoletos e ineficazes. Para a dengue, a dificuldade encontrada, além da falta de uma vacina, é a variedade de tipos de arbovírus do Dengue. Além disso, o mosquito vetor se adapta facilmente às condições naturais do local e está adquirindo resistência ao veneno do fumacê.

A *epidemiologia* se utiliza também dos conhecimentos gerados em outras áreas como ciências biológicas, ciências sociais e estatísticas. A modelagem computacional, que é o foco desse trabalho pode ser usada para estudar a dinâmica de espalhamento e os mecanismos que levam a persistência de doenças infecciosas. Esta técnica ainda causa pouco impacto nos sistemas de saúde.